

А.Д. САПАРГАЛИЕВА, А.А. ФАДЕЕВ

Казахский Национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова,
кафедра патологической анатомии

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной проблеме нейрогенеза. Способность нервной ткани к самовоспроизведению обсуждается с позиций врача-патологоанатома. В статье рассматривается эволюция морфологических подходов в изучении проблемы нейрогенеза и нейропластичности.

Ключевые слова: нейрогенез, клетки предшественники нейроцитов и глиальных клеток.

В последние десятилетия в морфологии ЦНС произошла революция, которая была связана с открытием способностей ткани мозга к образованию новых нейронов и нейрональных связей. Этот факт стал стимулом для многочисленных публикаций, в том числе и морфологических, активно обсуждающих вопросы постнатального нейрогенеза [1]. Основные дискуссии ведутся вокруг регионов мозга, с которыми связаны процессы пролиферации нервных клеток. И внимание специалистов сосредоточено на мультипотентных нейрональных клетках-предшественниках (стволовых клетках), обнаруженных в этих регионах [2].

Открытие «стволовых клеток» мозга стало настоящей сенсацией, и это открытие дало импульс для развития новых, на первый взгляд фантастических идей, связанных с разработкой стратегии нейрональной трансплантации. Сама идея «образования новых нейронов», является необычайно привлекательной в плане открывающихся перспектив лечения поврежденного мозга [3]. На этой «волне» уже возникло новое направление – нейронная биология, целью которого стало изучение поведенческих реакций предшественников нейронов, так как ключевым моментом развития нейрональной заместительной терапии является установление контроля за пересаженными клетками-предшественниками.

В нашем обзоре мы представляем анализ современной литературы по отдельным вопросам нейрогенеза у взрослых, касающихся в первую очередь, способностей, поведения и функций предшественников нейроцитов. С нашей точки зрения, обсуждение этих вопросов является важным для понимания функционирования здорового и поврежденного мозга, и объяснения отдельных звеньев нейрогенеза у взрослых.

Понятие «канальные стволовые клетки» предполагает наличие в ткани клеток, способных к самовоспроизведению, для которых присущи два основных признака (и как оказалось, ткань мозга не является исключением):

- Первый признак – это способность стволовых клеток к пролиферации,
- Второй признак – способность стволовых клеток к дифференцировке, т.е. формирование структурно и функционально зрелых клеток, через промежуточные формы [4].

Стволовые клетки мозга взрослых.

Стволовые клетки нервной ткани и их промежуточные формы называются клетками-предшественниками (прекурсором). Процесс нейрогенеза у взрослых включает длинную «цепочку» последовательных событий, которая начинается с деления клеток-предшественников и заканчивается образованием зрелых нейронов и глиальных клеток [5]. Клетки-предшественники нейроцитов обладают высокой подвижностью, они устойчивы к кислородному голоданию, характеризуются пролиферативной активностью и способны дифференцироваться в зрелые клетки. Популяция клеток-предшественников нейроцитов у взрослых является неоднородной, что еще раз подтверждает пластические возможности ткани головного мозга в постнатальном периоде.

Концепции нейрогенеза у взрослых.

Один из основоположников современной нейробиологии, лауреат Нобелевской премии в области медицины Рамон Кахаль считал, что во взрослом мозге нейрогенез не происходит. Эта точка зрения стала доминирующей вплоть до середины 20 века. В учебнике патологической анатомии для студентов медицинских ВУЗов, даже в последнем издании в разделе «Регенерация отдельных тканей и органов» все еще сохранилось устаревшее положение о «регенерации разных отделов нервной системы, которая происходит неоднозначно. В головном и спинном мозге новообразования ганглиозных клеток не происходит, а при разрушении, их восстановление функции возможно лишь за счет внутриклеточной регенерации сохранившихся клеток» [6]. По-видимому, незыблемый авторитет Рамона Кахаля, стал причиной столь долгой приверженности постулата об ограниченных регенераторных возможностях ткани мозга, и «особых» репаративных способностях ЦНС, значительно отличающихся от других тканей.

В учебнике из семейства Robbins – “Basic Pathology” о процессах регенерации ЦНС говорится уже не так категорично [7]. Авторы, объясняют понятие «клеточный цикл» с позиций способности тканей к регенерации и выделяют три группы:

- В первую группу – лабильных тканей (labile tissues) включены ткани, для которых характерно постоянное обновление клеточного состава, за счет замены погибших клеток новыми клетками. В эту группу попали клетки коры головного мозга; поверхностный эпителий, такой как, плоский эпителий кожи, ротовой полости, влагалища и цервикального канала; кубический эпителий протоков экскреторных желез – слюнных желез, поджелудочной железы, желчных ходов; цилиндрический эпителий желудочно-кишечного тракта, эндометрия, фаллопиевых труб; переходный эпителий мочевого тракта. Эти ткани характеризуются способностью восстановлению в ответ на повреждение до тех пор, пока сохраняется пул стволовых клеток.

- Во вторую группу – стабильных тканей (stable tissues) включены ткани, клетки которых пролиферируют только в ответ на повреждение, а в отсутствие повреждения, в этих тканях пролиферативные процессы сведены к минимуму. Стабильные клетки – это клетки паренхиматозных органов, таких как печень, почки и поджелудочная железа.

- В третью группу – перманентных тканей (permanent tissues) включены ткани, состоящие из дифференцированных клеток, и поэтому не способных к пролиферации. Именно в эту группу относятся нейроны и кардиомиоциты, скелетная мускулатура. Тем не менее, в отдельных участках мозга имеются клетки, способные к самовоспроизведению и пролиферации.

Такая оговорка у Robbins не случайно, так как в последнее время накопилось достаточное количество материалов по нейрогенезу у взрослых, и этот факт нельзя игнорировать. Впервые делаясь клетки в ткани мозга взрослого – в гиппокампе и зрительном бугре обнаружил Альтман в 1965. Позднее, эти участки были названы «нейрогенными» регионами мозга. Затем появились публикации о нейрогенезе и в других регионах мозга – в миндалинах, спинном мозге и черной субстанции, и это означает, что нейрональные клетки-предшественники располагаются в разных отделах мозга. Оказалось, что плотность распределения нейрональных клеток-предшественников связана с определенной зоной мозга, а степень выраженности нейрогенеза в конкретной зоне мозга зависит от функционального состояния микроокружения [8]. Результаты исследований по трансплантации клеток-предшественников подтвердили положение о влиянии микроокружения на потенциал нейрональных предшественников в нейрогенных регионах. При пересадке клеток-предшественников в нейрогенные регионы, происходит их дифференцировка в нейроны данного региона. Если клетки-предшественники имплантируются вне нейрогенных областей, то дифференцировка заканчивается образованием только глиальных элементов.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований позволили установить особенности нейрогенеза для нейрогенных зон вне этих зон [9]. Возникают закономерные вопросы:

- Можно ли влиять на процессы нейрогенеза в областях мозга вне нейрогенных зон?
- Как активировать процессы нейрогенеза вне нейрогенных зон?
- Меняются ли нейрогенная дифференцировка клеток-предшественников при патологических состояниях?

Это совсем не праздные вопросы, и они имеют непосредственное отношение к тактике ведения больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, нейродегенеративными заболеваниями и травмами головного мозга.

Оказалось, что процессы нейрогенеза имеют место и в зонах гибели нейронов, и в участках дегенерации нервной ткани вне нейрогенных областей. Было установлена способность к дифференцировке мультипотентных клеток-предшественников в нейроны вне нейрогенных участках. Эти исследования подтверждают факт существования репаративного нейрогенеза в участках повреждения нейронов.

Несмотря на многочисленные публикации по вопросам нейрогенеза взрослых, ситуацию сегодня можно обозначить, как накопление фактического материала о нейрогенезе в нейрогенных зонах и за их пределами. Поэтому при интерпретации результатов научных исследований требуется определенная доля осторожности. Пока установлен факт способности к регенерации ткани головного мозга, и этот факт представляется крайне интригующим в плане индукции на процессы нейрогенеза. Открывающиеся возможности влияния на определенные зоны мозга ставят перед исследователями новые вопросы, с решением которых будет связано развитие неврологии:

- Как иересурсы задействованы в процессе регенерации нейронов и ганглиозных клеток вне нейрогенных зон?
- Участвуют ли нейрогенные зоны в процессе регенерации нейронов и ганглиозных клеток вне нейрогенных зон?

Нейрогенез в обонятельной луковице.

Установлено, что самое большее количество новых нейронов образуется в перивентрикулярной зоне [10]. Нейрогенез происходит в суправентрикулярной зоне, и затем из этой зоны клетки-предшественники мигрируют в конечную точку «маршрута» в обонятельную луковицу. Дойдя до обонятельной луковицы, эти нейроны дифференцируются в интернейроны, которые специфичны только для обонятельной луковицы. Большинство клеток, появившихся в перивентрикулярной зоне, погибают раньше, чем они превращаются в нейроны. Это значит, что основной закон естественного отбора проявляется и здесь – «выживают сильнейшие», новые нейроны образуются в большем количестве, но только часть из них достигает морфологической и функциональной зрелости.

Клетки-предшественники, преобладающие в суправентрикулярной зоне представлены «В-клетками» [11]. Эти мультипотентные клетки обладают морфологическими признаками астроцитов. Ряд исследователей считали В-клетки производными эпендимоцитов, предполагая, что эпителиальную выстилку боковых желудочков необходимо рассматривать в качестве предшественников этого региона. Это предположение было в последствие оспорено. Хотя, трудно отличить истинный эпендимальный эпителий от клеток субэпендимального слоя, которые тоже участвуют в выстилке боковых желудочков. Считается, что «В-клетки» дают начало незрелым нейронам, которые делятся, и затем - мигрируют в стенку бокового желудочка [12].

Нейрогенез в гиппокампе.

Нейрогенез в гиппокампе взрослых изучен хорошо, но интерес к гиппокампу определяется ролью гиппокампа в формировании объема памяти [13-14]. И на этот вопрос пока нет точного ответа. Нейрогенез в гиппокампе – это очень пластичный процесс и меняется под влиянием различных факторов, таких как возрастной фактор, стрессовые ситуации, судороги, и даже - физических нагрузок. В гиппокампе взрослых, клетки-предшественники находятся в перивентрикулярной зоне, которая богата сосудами, и именно в этой зоне отмечают деление клеток-предшественников. На основании морфологических признаков выделяют три типа пролиферирующих клеток:

- предшественники "В-клеток" или "клеток первого типа (глиальные клетки);
- «клетки второго типа», которые не обладают глиальными функциями,
- «клетки третьего типа».

Основными клетками-предшественниками этого региона являются В-клетки. Эти клетки, после деления превращаются в клетки второго типа, а клетки второго типа, в свою очередь – в клетки третьего типа.

Установлено, что нейрогенез в гиппокампе протекает на протяжении всей жизни, и замедляется в пожилом возрасте. При этом, возрастные особенности нейрогенеза обычно связывали с истощением мультипотентных клеток-предшественников за счет изменения их свойств. Cameron (1999) и Montaron (1999) [цит. по 15] доказали, что возрастные торможения нейрогенеза обусловлено увеличением синтеза кортикостероидов надпочечниками, а не уменьшением числа мультипотентных клеток-предшественников или изменением их структуры.

Нейрогенез вне нейрогенных регионов мозга взрослого.

Выделяют две формы нейрогенеза вне нейрогенных областей мозга:

- местный нейрогенез, который связан с активацией клеток-предшественников в ответ на патологическое стимулирование;
- клетки-предшественники - из нейрогенных регионов, например, из субвентрикулярной зоны, отвечают на любой тип стимулирования и мигрируют в поврежденные зоны.

Доказательством репаративного нейрогенеза стали работы, где было показано, что мультипотентные клетки-предшественники вне нейрогенных зон могут дифференцироваться в нейроны в коре головного мозга взрослой мыши под влиянием эндогенной индукции [16].

Нейрогенез и нейрональные клетки-предшественники во взрослом мозге.

С установлением факта наличия нейрогенных зон во взрослом мозге млекопитающих, протекающего преимущественно двух областях - в гиппокампе перивентрикулярной зоне было предположено, что функции этих регионов существенно отличаются от функций других частей мозга. Известно, что большая часть мозга взрослого человека характеризуется отсутствием способностей к образованию новых нейронов. Этот факт можно рассматривать, как серьезный недостаток для ткани мозга в случаях гибели нейронов. Одна из старых теорий нейрогенеза рассматривала ограниченные возможности репаративной регенерации мозга, как высокую цену, заплаченную в ходе эволюции за сложные функции ЦНС. Данная теория была основана на положении о стабильных системах, что исключает возможность замены нейронов. Несмотря на всю свою привлекательность и четкость формулировок, эта теория вошла в противоречие со структурной пластичностью ткани мозга. Тем не менее, факт остается фактом, что нейрогенез ограничен пределами двух конкретных нейрогенных регионов мозга взрослого человека. И поэтому возникает очередной вопрос:

- что поддерживало нейрогенез в этих зонах в ходе эволюции?

Нейрогенез при патологических состояниях.

«Нейропластичностью» - способность нервной системы к восстановлению при патологических состояниях, и этот сложный процесс включает несколько компонентов:

- количественные нейрональные перестройки,
- изменения нейрональных связей,
- реакцию глиальных элементов,
- изменение структуры и функции нейрона,
- изменение систем жизнеобеспечения нейрона, включая нейроглию и систему регуляции кровообращения головного мозга.

Не все аспекты нейрогенеза у взрослых изучены, поэтому оценивать состояние нейрогенеза при патологических состояниях является довольно сложной задачей. Тем не менее, в настоящее время имеются данные о состоянии нейрогенеза в гиппокампе при некоторых заболеваниях.

При височной эпилепсии нарушается регуляция нейрогенеза в виде развития феномена «зернистости цитоплазмы нейронов» и увеличения числа незрелых нейронов в процессе дифференцировки из клеток-предшественников, и как следствие этого, истощение клеток-предшественников. Описано усиление нейрогенеза при болезни Альцгеймера. Отмечается повышенная пролиферативная активность предшественников нейроцитов при болезни Хантингтона. В эксперименте доказано, что при паркинсонизме наступает истощение допаминовых рецепторов и снижается пролиферативная активность клеток-предшественников в перивентрикулярной зоне и в зубчатой извилине. Но в настоящий момент сложно оценить значение этих находок для объяснения тех неврологических расстройств, которые наблюдаются при паркинсонизме. Остаются не совсем понятными причины высокой пролиферативной активности клеток-предшественников при болезни Хантингтона, и снижение пролиферативной активности при паркинсонизме. Хотя и в том и другом случае состояние пролиферативной активности является проявлением нейрогенеза.

Закключение

Изучение нейрогенеза и его составляющих - нейрональных клеток-предшественников у взрослых представляется важным для понимания функций центральной нервной системы, в целом, и для использования стволовых клеток для стимуляции репаративной регенерации ЦНС, в частности. С позиций репаративной регенерации ЦНС взрослых, стволовые клетки являются источником для образования новых нейронов, а это значит, что изучение их функции позволит регулировать процессы дифференцировки на клеточном и молекулярном уровне. Понимание этих механизмов поможет найти пути для профилактики и лечения заболеваний головного мозга, и предложить новые подходы в разработке лекарственных препаратов для полного восстановления поврежденных участков мозга. И в ближайшем будущем местом приложения терапевтического воздействия станут стволовые клетки головного мозга. Поэтому, поддержание пластичности клеток-предшественников является одним из наиболее перспективных направлений нейропротекции.

Понимание клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в контроле дифференцировки нервных клеток-предшественников в ЦНС взрослых, имеет значение для разработки патогенетических методов лечения дегенеративных заболеваний нервной системы. Поэтому одним из перспективных направлений в современной неврологии является изучение процессов пролиферации и интеграции клеток-предшественников в зонах повреждения нейронов и глиальных элементов.

Сегодня можно говорить о крупных достижениях в области изучения нейрогенеза:

- Доказано существование процессов нейрогенеза у взрослых в двух областях мозга – субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине гиппокампа.
- Установлена возможность эндогенной регуляции клеток-предшественников в других зонах мозга,
- Доказана возможность индукции нейрогенеза в тех областях мозга, в которых нейрогенез обычно не происходит.
- Мультипотентные клетки-предшественники, способные дифференцироваться в нейроны и глиальные элементы, обнаружены и в других регионах мозга взрослого человека. Хотя эти клетки-предшественники обладают ограниченными возможностями, по сравнению с прекурсорами из нейрональных зон мозга, они способны дифференцироваться в нейроны.
- Установлена способность многих клеток-предшественников взрослых мигрировать на значительные расстояния.

Таким образом, нейронная заместительная терапия на основе эндогенной индукции клеток-предшественников возможна в обозримом будущем. Тем не менее, многие вопросы все еще остаются открытыми. Основные вопросы, требующие ответов от специалистов:

- Каковы механизмы регуляции процессов миграции клеток-предшественников, их дифференцировки и выживания зрелых клеток?
- Каков потенциал клеток-предшественников вне нейрогенных зон?
- Обладают ли зрелые клетки головного мозга способностями клеток-предшественников?

Ответы на эти вопросы представляются нам принципиальными, так как пересаженным донорским клеткам, вне зависимости от их источника, придется взаимодействовать со сложным окружением зрелых клеток мозга «хозяина».

- Будут ли донорские клетки способны активировать и клетки-предшественники в нейронных зонах?
- Станет ли небольшое число стволовых клеток за пределами нейрогенных зон мозга залогом их пролиферации и дифференцировки?

Основной идеей нашего обзора был анализ современной литературы, посвященной вопросам нейропластичности и нейрогенезу взрослых, оценка особенностей строения нейрогенных зон мозга - субвентрикулярной области и гиппокампа. Сама возможность восстановления нервных клеток за счет образования нейронов в нейрогенных зонах повышает шансы у пожилых людей сохранить функции ЦНС и является мощным стимулом для исследователей для разработки новых подходов в лечении дегенеративных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Zhao C, Deng W, Gage FH - "Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis" Cell. 2008; 132(4):645-60;
- 2 Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, and Kronenberg G - "Milestones of neuronal development in the adult hippocampus" Trends in Neurosciences. 2004; 27(8):447-452.
- 3 Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming GL, and Gage FH - "Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases" Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology. 44: 2004: 399-421.
- 4 van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, and Gage FH - "Functional neurogenesis in the adult hippocampus" Nature. 2002; 415:1030-1034.
- 5 Abrous DN, Koehl M, and Le Moal, M – "Adult Neurogenesis: From Precursors to Network and Physiology" Physiological Reviews. 2005; 85: 523-569;
- 6 Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: Учебник. М.: Медицина, 2010. – 688 с.
- 7 Robbins Basic Pathology, 8 edition, p.59-79.
- 8 Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. Nature Reviews Neurosciences. 2006; 7(3): 179-193.
- 9 Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential Role for Adult Neurogenesis in the Encoding of Time in New Memories. Nature Neuroscience. 2006; 9: 723-727.
- 10 Carleton A, Petreanu LT, Lansford Ret al. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. Nature Neuroscience 2003;6(5):507-18.
- 11 Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. Annual Review of Neuroscience. 2005; 28:223-250.
- 12 Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF et al. Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. Science. 2007; 315: 1243-1249.
- 13 Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding. Neuron. 2009; 61: 187-202.
- 14 Aimone JB, Deng W, FH. Adult Neurogenesis: Integrating Theories and Separating Functions" Trends in Cognitive Sciences. 2010; 14: 325-337.
- 15 Ahlenius H, Visan V, Kokaia M. et al .Neural Stem and Progenitor Cells Retain Their Potential for Proliferation and Differentiation into Functional Neurons Despite Lower Number in Aged Brain. The Journal of Neuroscience. 2009; 29(14): 4408-4419.
- 16 Magavi S, Friedmann D, Banks G. Coincident Generation of Pyramidal Neurons and Protoplasmic Astrocytes in Neocortical Columns. J of Neurosci. 2012; 32(14): 4762-4772.

А.Д. САПАРГАЛИЕВА, А. А. ФАДЕЕВ

НЕЙРОПЛАСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯНЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Түйін: Мақалада нейрогенез мәселесіне арналған әдебиеттердің сараптамасына шолу жасалған. Дәрігер патологоанатом көзқарасы бойынша нерв тінінің өзін өзі қайта қалпына келтіруі жөніндегі мәліметтер жазылған. Мақалада нейрогенезбен нейропластиканы зерттеудегі морфологиялық эволюция бағыттары, морфологиялық зерттеулердің маңызы жөнінде жарияланған.

Түйінді сөздер: нейрогенез, нейрондардың алдын алушы жасушалар, глиалды жасуша.

AIGUL SAPARGALIYEVA, ALINA FADEEVA

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF NEUROPLASTICITY AND NEUROPROTECTION

Resume: The review presents an literature analysis on the issue of neurogenesis. The ability of nerve tissue to reproduce is discussed from the standpoint of pathologists. The authors examine the evolution of morphological approaches in the study of neurogenesis and neuroplasticity.

Keywords: neurogenesis, precursor of neurons and of glial cells.