

© Гомазков О.А., 2017  
УДК 616-092

Гомазков О.А.

## Нейрогенез в зрелом мозге человека. Обоснование терапевтического подхода

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,  
119121, г. Москва, Россия, ул. Погодинская, д. 10

Нейроны взрослого мозга, формирующиеся в процессе нейрогенеза, являются неперенными участниками важных физиологических процессов. Новые клетки играют важную роль в поддержке когнитивных функций, обучения и памяти. Эндогенная активация нейральных прогениторных клеток отмечена в ответ на патологические изменения — ишемия, нейродегенеративные заболевания, физическая травма, психические расстройства. Однако на фоне большого числа исследований, выполняемых в эксперименте, понимание роли новых клеток в мозге человека остается предметом больших сомнений. Задача данной статьи — проанализировав информацию о нейрогенезе в мозге ЧЕЛОВЕКА, обозначить звенья эндогенной регуляции и обрисовать возможные «мишени» репаративной терапии.

**Ключевые слова:** нейрогенез зрелого мозга; гиппокамп; новые нейроны в мозге человека; мишени репаративной терапии.

**Для цитирования:** Гомазков О.А. Нейрогенез в зрелом мозге человека. Обоснование терапевтического подхода. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(4): 126—135.  
DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8532

**Для корреспонденции:** Гомазков Олег Александрович, проф., доктор биол. наук, гл. науч. сотр. Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича; e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013—2020 годы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.05.2017

Gomazkov O.A.

## Neurogenesis in adult human brain. Substantiation of a therapeutic approach

Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry, Pogodinskaya Str. 10, Moscow 119121, Russia

Neurons of the adult brain formed in the course of neurogenesis are indispensable participants of important physiological processes. New cells play an important role in supporting cognitive functions, learning and memory. Endogenous activation of neural progenitor cells has been noted to respond to pathological changes, such as ischemia, neurodegenerative diseases, physical trauma, and mental disorders. However, despite a large number of experimental studies, understanding of the role of new cells in human brain remains a matter of great doubt. This review focuses on analyzing information about neurogenesis in the human brain, identifying steps of endogenous regulation, and outlining possible «targets» of reparative therapy.

**Keywords:** neurogenesis in adult brain; hippocampus; neurons in human brain; targets of reparative therapy.

**For citation:** Gomazkov O.A. Neurogenesis in adult human brain. Substantiation of a therapeutic approach. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(4): 126—135. (in Russian). DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8532

**For correspondence:** Gomazkov O.A., Professor. Doctor of Biological Sciences, Principal Researcher, Institute of Biomedical Chemistry. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design. Pogodinskaya Str., 10, Moscow, 119121, Russia; e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

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

**Financing.** The work was carried out within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research of the State Academies of Sciences for 2013—2020.

Received 15.05.2017

## Введение

На протяжении большей части XX века в качестве центральной догмы нейробиологии господствовало положение, высказанное С. Рамоном Кахалем, что формирование новых нейронов, происходит только в период эмбрионального развития [1]. Это утверждение предполагало статичность сформировавшихся структур мозга и неспособность к какой-либо регенерации. В последующем, несмотря на отдельные попытки, отметались «еретические» устремления представить доказательства эндогенной трансформации нейральных стволовых клеток (НСК) в зрелом мозге. Эта история была описана как «центральная догма нейрологии» [2]. Нынешний период, благодаря новым методам экспериментальных и клинических исследований, характеризуется большим числом публикаций, описывающих трансформацию НСК, регуляцию нейрогенеза и роль новых нейронов в зрелом мозге. В 60-х годах появляются первые статьи о нейрогенезе в зрелом мозге, к 1996 году, согласно информации из базы данных PubMed, публикуется около 30 статей в год, а ещё через 10 лет эта цифра возрастает в 6 раз. К 2016 году общее число публикаций по запросу «neurogenesis — aging brain» достигает 7000. В большинстве случаев эти статьи приводят результаты экспериментальных исследований, однако количество работ, посвященных нейрогенезу в мозге человека, составляет ныне около одной трети.

Одной из ведущих тенденций в исследовании новых клеток на протяжении всей истории нейрогенеза являлось стремление согласовать его фактологию с терапевтическим применением. В первую очередь, эта тенденция обосновывается экспериментальными исследованиями, где была установлена экспрессия нейрогенеза при многих заболеваниях мозга, и, где мысль о репаративной роли новых нейронов оказывается доминантной. Идея казалась вполне доказательной на фоне работ, выполняемых на моделях нейральной патологии, однако её проецирование на клинический уровень встречало затруднения. Разочарование всегда имеет теневой отголосок и в минувшее десятилетие среди работ по «экспериментальному нейрогенезу» появились сомнения в сущности этого нейробиологического феномена [3]. Таким образом, утверждение роли новых клеток в мозге человека остается в большом отрыве от разнообразных данных, представленных в экспериментальных и обзорных работах.

*Цель обзора* — анализ информации о нейрогенезе зрелого мозга ЧЕЛОВЕКА, обсуждение звеньев эндогенной регуляции и возможных «мишеней» терапевтического вмешательства.

## 1. Общие принципы нейрогенеза в зрелом мозге

Нейрогенез зрелого мозга понимается как многоступенчатый регулируемый процесс, который включает ряд промежуточных стадий. Вновь образующиеся клетки происходят из резидентных стволовых структур, полипотентных клеток, которые проходят стадии активации стволовых предшественников (прогениторных клеток), их пролиферации, апоптотической селекции, преобразования в клетки определенного фенотипа, интеграции в нейрональную сеть. В результате таких трансформаций формируются зрелые нейроны, астроциты и олигодендроциты. Одно из традиционных представлений связывает эти процессы с основными герминативными нишами: субгранулярной зоной зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной областью боковых желудочков мозга. Из вентральной ниши новые клетки следуют по ростральному миграционному пути в обонятельную луковицу, интегрируясь в сеть интернейронов.

Данные многих работ подтвердили, что новообразованные клетки являются участниками важных физиологических процессов. Новые нейроны играют роль в процессах обучения и памяти, когнитивной функции, социальной адаптации. Активация НСК отмечена в ответ на патологические изменения (ишемия, нейродегенеративные заболевания, физическая травма, психические расстройства).

Выявляются «критические периоды» трансформации НСК, включающие выживание или гибель пролиферирующих клеток (селекция нейробластов), формирование структур определенного фенотипа, интеграция зрелых новых клеток в нейрональную сеть [4]. Это обстоятельство предопределяет лабильную сущность трансформирующихся структур и возможности их программирования в рамках определенного фенотипа.

Положение о том, что НСК трансформируются в нейральные элементы, которые интегрируются в регионы зрелого мозга, заменяя утраченные нейроны или глиальные клетки, открыло пути для новых теоретических воззрений в нейробиологии и новых терапевтических подходов. Определены понятия «адаптивного» и «репаративного» нейрогенеза, когда с позиций современной нейробиологии утверждается новая стратегия терапии заболеваний [5, 6].

## 2. Методические подходы в исследовании нейрогенеза зрелого мозга

В процессе нейрогенеза активированные прогениторные клетки мозга трансформируются во всё более совершенные промежуточные подтипы. Для каждого из них характерен набор молекулярных маркеров, которые используются для идентификации этих структур. В истории исследования нейрогенеза методиче-

ский прорыв связан с внедрением гистологической метки ДНК, аналога тимидина (5-бром-3'-деоксиуридин, BrdU), фиксирующей S-фазу митоза и пролиферацию нервных клеток. Число таких меток-маркеров постоянно увеличивалось, что позволило установить последовательность и скорость формирования клеток. Комбинации маркеров в сочетании с «репортерными» трансгенами (Nestin-GFP, Nestin-CFP<sub>nuc</sub>, Nestin) позволило точно определять нейрогенные области мозга. Разработан подход для количественной оценки трансформации НСК, когда, комбинируя мультиизотопную спектрометрию с маркировкой нестин-зависимых линий, можно было связывать прогениторные клетки с особыми флуоресцентными белками [7].

Тем не менее, сопоставление результатов цитомикроскопии с данными, получаемыми на животных, нуждается в подтверждении специфичности нейрогенеза в мозге человека. Расхождения в достоверности и возможностях трактовки результатов, получаемых на животных и у человека, представляются принципиальными [8]. Методический нюанс заключается в том, что исследования на животных позволяют отслеживать динамику этапов нейрогенеза, решать экспериментальные задачи с помощью генетических и фармакологических вариаций, использовать модели нейродегенеративной патологии. Клинические исследования, работа с аутопсийным материалом, как правило, фиксируют явление постфактум, и, кроме того, ограничены этическими и организационными проблемами. Исследования на человеке, обсуждаемые в данной статье, включают значительный материал, подтверждающий основные закономерности нейрогенеза, установленные в экспериментах.

Применение магнитной резонансной томографии (МРТ) и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в сочетании с радиоактивной тимидиновой меткой (3'-deoxy-3'-[(18)F]fluoro-L-thymidine) открывает возможности неинвазивного исследования нейрогенеза [9]. При использовании в качестве маркеров моноклональных антител, конъюгированных с наночастицами окиси железа, были получены новые данные о трансформации и миграции субпопуляций НСК в мозге [10]. На модели ишемического инсульта (окклюзия церебральной артерии у мышей) применена технология прижизненного мониторинга с внутрижелудочковым введением наночастиц оксида железа (anti-CD15-SPION's). Через 7 сут. после инсульта выявлялся усиленный сигнал в субвентрикулярной зоне и обонятельном тракте, который свидетельствовал об активации НСК. Данные МРТ были подтверждены гистологическим контролем [11].

Новым шагом в развитии клеточной технологии и изучения нейрогенеза оказалась разработка трехмер-

ной (3D) клеточной платформы с анализом количества и состояния трансформирующихся НСК человека. Этот подход позволил исследовать молекулярные механизмы патогенеза, в частности, формирование бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков при болезни Альцгеймера. С другой позиции, 3D клеточная платформа может быть использована для отбора соединений, способных влиять на трансформацию НСК человека и оценку их токсичности [12—14].

### *3. Трансформация прогениторных клеток в мозге человека. Доказательства и сомнения.*

Исследования, выполненные *in situ* на постморальном материале, впервые продемонстрировали формирование новых нейронов в зоне зубчатой извилины гиппокампа человека [15]. Наличие функциональных НСК подтверждено на материале хирургической биопсии, когда на культуре гиппокампальных НСК, были продемонстрированы пролиферация и дифференциация клеток-предшественников [16].

При изучении материалов мозга пациентов возраста от 21 до 103 лет сделано заключение, что число маркеров нейрогенеза уменьшается с возрастом, тогда как уровень астроцитов и микроглии увеличивается в течение взрослой жизни. Снижение с возрастом пролиферации НСК и числа зрелых нейронов коррелирует с уменьшением активности трофических ростовых факторов, важных регуляторов трансформации клеток [17]. Описаны НСК, полученные из ольфакторной луковицы при операциях на человеке. При выращивании этих клеток в культуре в присутствии трофических факторов они дифференцировались в нейроны дофаминергического фенотипа [18].

Сравнение этапов трансформации прогениторных клеток и формирования нейронов у животных (модели патологии) и у человека (аутопсийный материал) дает вполне совпадающие картины нейрогенеза (таблица).

Однако следует отметить, что такие факторы, как причина смерти, характер и продолжительность заболевания, время получения клинического материала и др. могут существенно исказить интерпретацию результатов при исследовании нейрогенеза. Эти соображения послужили поводом для сомнений. Dennis et al., проанализировав особенности нейрогенеза у людей различного возраста, пришли к заключению, что, если формирование новых клеток в зрелом мозге имеет место, то число их исключительно мало и функционально незначимо. Поэтому сравнение с «классическими» работами по нейрогенезу на грызунах оказывается будто бы абсолютно некорректным [19]. Однако в качестве контраргумента следует обратить внимание на различия методического

характера: специфичность используемых маркеров, тип образующихся новых клеток, зоны их формирования [20].

Предпринимаются попытки использования неинвазивных методов нейровизуализации — МРТ и ПЭТ — для изучения нейрогенеза в клинических условиях. Гистологические маркеры, используемые в работе с аутопсийным материалом человека, соответствуют приемам цитологического анализа на животных. Взаимодополняющие методические подходы позволяют представить более полную и достоверную информацию в работе с экспериментальным и клиническим материалом.

#### 4. Нейропатология и формирование новых нейронов

Присутствие нейральных стволовых клеток в мозге и их трансформация были констатированы на клиническом материале при старении, ишемической патологии, нейродегенеративных и психических заболеваниях.

Исследование клинического материала пациентов с травмой спинного мозга выявило увеличенное число

нестин-позитивных клеток (как свидетелей нейрональных предшественников) и клеток муссаши 1 (как маркеров нейробластов). Установлена положительная корреляция между числом прогениторных клеток и положительными клиническими показателями после травмы [21].

Исследование аутопсийного материала мозга пациентов, после ишемического инсульта, выявило новые клетки в зоне ишемической пенумбры, окружающей кортикальное поражение [22, 23]. На более поздних стадиях заболевания в зоне, пограничной инфаркту, выявлено большое число иммунопозитивных меток эндотелиального ростового фактора (VEGF) и новых кровеносных микрососудов, что свидетельствовало о сопряженной стимуляции васкуло- и нейрогенеза [24].

Для болезни Альцгеймера (БА) характерен ряд патохимических признаков, отражающих дезорганизацию нейронов. Последовательно связанные негативные процессы ведут к образованию токсичных бета-амилоидов, отложению бляшек и образованию нейрофибриллярных сплетений. Экспериментальные

Таблица

Изменения нейрогенеза при заболеваниях различной этиологии у животных и человека

Патология	Зона мозга	Животные	Человек
Ишемия мозга. Инсульт	Субвентрикулярная зона	Стимуляция нейрогенеза; активная пролиферация. Химическая блокада увеличивает зону поражения.	Повышенная пролиферация НСК, увеличение числа нейробластов.
	Гиппокамп	Эндогенная стимуляция нейрогенеза; активная пролиферация.	Атипичная дифференцировка нейробластов
	Кора мозга  Полосатое тело	Стимуляция нейрогенеза  Усиленная пролиферация НСК. Миграция клеток в зону поражения	Активная пролиферация; миграция клеток в зону поражения.  Концентрация новых нейронов в зоне пенумбры.
Болезнь Альцгеймера	Субвентрикулярная зона и гиппокамп	Увеличение числа маркеров нейрогенеза до формирования бета-амилоидов.	Пролиферация в субвентрикулярной зоне. Появление новых нейронов в гиппокампе.
Болезнь Паркинсона	Субвентрикулярная зона	Сниженная пролиферация; депрессия нейрогенеза в ольфакторной зоне	Снижение пролиферации.
	Гиппокамп	Сниженная пролиферация	Уменьшение числа прогениторных клеток
	Черная субстанция	Стимуляция нейрогенеза	Сниженная пролиферация пронеи-ронов
Болезнь Геттингтона	Субвентрикулярная зона	Неизменная или увеличенная пролиферация НСК и миграция в стриатум	Увеличенная пролиферация; увеличение числа НСК и нейробластов.
Депрессия	Гиппокамп	Антидепрессанты стимулируют нейрогенез	Увеличение числа НСК при лечении антидепрессантами
Старение	Гиппокамп	Снижение числа пролиферирующих клеток. Антидепрессанты не стимулируют нейрогенез.	Уменьшение объема гиппокампа.
Примечание. Показаны результаты экспериментальных исследований на животных (модель патологии) и данные аутопсийного материала у пациентов			



исследования показывают, как метаболиты амилоидного пептида-предшественника могут влиять на ход нейрогенеза — стимулируя или, напротив, блокируя отдельные этапы. В аутопсийном материале БА выявлена экспрессия белков-маркеров, которая указывала на появление новых нейронов. Экспрессия этих клеток ассоциировалась с субгранулярной (нейропролиферативной) областью гиппокампа [25]. Существенно, что анализ временных параметров свидетельствует об активации нейрогенеза на ранних стадиях заболевания, еще до формирования амилоидных депозитов и гибели зрелых нейронов. Эти наблюдения позволили заключить, что нейрогенез оказывается предваряющей частью процессов, сигнализирующих о молекулярном дисбалансе при болезни Альцгеймера [26].

Заслуживают внимания исследования *клинического материала* при БА с подробной характеристикой маркеров нейрогенеза и динамики заболевания. Установлены изменения пролиферации НСК и формирования нейроblastов в субгранулярной области гиппокампа и в субвентрикулярной зоне. Изменения активности холинэстеразы, фермента, участвующего в деградации ацетилхолина, коррелировали с фазами заболевания. Следовал вывод, что нейрогенез при БА сопровождается увеличенной пролиферацией прогениторных клеток, однако без выраженного увеличения числа мигрирующих нейроblastов и их дифференцировки в зрелые нейроны. Инверсии нейрогенеза, выявляемые в этих исследованиях, соответствуют различным фазам заболевания и зонам трансформации клеток мозга [27].

*Болезнь Паркинсона* обусловлена прогрессирующей дегенерацией дофаминовых нейронов черной субстанции мозга, вследствие чего развивается дисфункция моторной системы. Анализ генов, причастных к болезни Паркинсона, демонстрировал связь с пролиферацией и выживанием НСК. На клиническом материале установлено значительное уменьшение пролиферирующих нейроblastов, которое ассоциировалось с дегенерацией нигральных дофаминергических нейронов [28]. Следовало предположение, что дебют данного заболевания связан с изначальной дисрегуляцией нейрогенеза [29]. Приведенные выше эксперименты показали, что клетки, полученные из ольфакторной луковицы человека, обладали мультипотентной активностью и при экспрессии нейротрофинами трансформировались в нейроны дофаминергического типа [18]. Как логическое следствие можно заключить, что сниженный нейрогенез при болезни Паркинсона сопряжен с ограниченной секрецией нейротрофиновых полипептидов EGF и CNTF в субвентрикулярной области [30, 31].

### 5. Этюд о гиппокампе.

#### *Психические расстройства и нейрогенез*

Гиппокамп расценивается как «орган» эмоционального и когнитивного поведения и физиологических ответов на стрессорные воздействия. Как механизм реализации многих функций эта зона мозга служит мишенью для гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Современная нейрофизиология постулирует, что гиппокамп является структурой, где происходит образование новых клеток. Зубчатая извилина предоставляет основную нишу для регулируемой трансформации НСК. С этих позиций ключевая роль новорожденных нейронов в гиппокампе может рассматриваться как особая форма нейрональной пластичности и, в частности, как интегратор стрессорных ответов и систем сенсорных реакций организма [32, 33].

Клинический анализ свидетельствует, что депрессии сопутствуют морфологические изменения некоторых регионов мозга, сопровождающие деструкцию нейронов и клеток глии. Отмечается уменьшение объема гиппокампа, плотности клеток в зубчатой извилине и в пирамидных нейронах [34]. Морфологическим изменениям в гиппокампе и в амигдале соответствуют, в качестве показателей нарушенной нейропластичности — замедление психомоторных реакций, дефицит контроля внимания, нарушения памяти [35]. На основании исследований постмортального материала пациентов с выраженным депрессивным расстройством было установлено, что снижение объема гиппокампа ассоциируется с меньшим количеством гранул нейронов в зубчатой извилине [36].

Связь нейрогенеза с депрессией впервые обоснована в 2000 г., когда экспериментально было установлено, что действие антидепрессантов совпадает со стимулированным нейрогенезом в гиппокампе [37]. Важной в этом контексте служит информация о роли серотонина в патогенезе тревожно-депрессивного расстройства, но также и в стимуляции нейрогенеза. Блокирование синтеза серотонина и разрушение серотонинергических нейронов снижали формирование новых клеток в субвентрикулярной области и в зубчатой извилине гиппокампа [38].

Экспериментальные исследования показали, что флуоксетин и имипрамин, а также ребоксетин и транлизипромин увеличивали пролиферацию клеток-предшественников в зубчатой извилине и хилусе мышей. Длительное применение оланзапина и галоперидола увеличивало формирование зрелых нейронов в префронтальной коре и стриатуме, а также стимулировало долговременную синаптическую потенцию, как показатель функционального восстановления [39]. В опытах на обезьянах, которые подвергались электросудорожному воздействию, как формы

антидепрессантной терапии, отмечалась активная пролиферация НСК в субгранулярной зоне зубчатой извилины. Большинство таких предшественников дифференцировалось в нейроны, глиальные клетки или трансформировались в клетки эндотелия [40]. На аутопсийном материале пациентов с выраженным депрессивным расстройством также была подтверждена стимуляция нейрогенеза при терапии ингибиторами обратного захвата серотонина (сертралин, флуоксетин) и трициклическими антидепрессантами (кломипрамин, нортриптилин). Новые нейроны, выявляемые с помощью специфических маркеров, обнаруживались в передней части зубчатой извилины и ростральном пути переднего мозга [41].

Однако эксперименты, проводимые на модели страха/депрессии, показали, что эффект антидепрессантов нивелируется при нарушенном нейрогенезе. Поведенческие реакции у мышей с депрессией в ответ на применения флуоксетина оказывались атипичными при блокаде нейрогенеза, вызываемой X-радиационным облучением [42]. Аналогичные результаты были получены на нокаутных мышцах с нулевым уровнем 1A рецептора серотонина, получавших флуоксетин [43]. Сниженное число прогениторных клеток в зубчатой извилине, как показатель «угасающего» нейрогенеза, и ослабление реакции на антидепрессанты отмечалось также в клиническом материале возрастных пациентов [44].

Современная концепция нейрофизиологии утверждает, что при блокировании или возрастном снижении нейрогенеза нарушается когнитивный и эмоциональный контакт индивидуума с окружающим контекстом [45]. В этом анализе ключевым оказывается вывод, что при психическом расстройстве дезорганизация развивается первоначально на синаптическом уровне и затрагивает контроль постсинаптических белков. Компьютерный подход с использованием анализа *in silico* позволил заключить, что основной механизм инициации нейрогенеза антидепрессантами реализуется за счет стимуляции селективных Sigma1 и 5-HT1A рецепторов серотонина [46]. На базе этих представлений строится гипотеза о роли нейрогенеза в качестве корректора синаптической недостаточности при депрессивном расстройстве. Идея опиралась на так называемую моноаминергическую теорию заболевания [47]. Однако представляемая столь однопланово моноаминергическая теория входит в противоречие с тем фактом, что стимуляция нейрогенеза осуществляется антидепрессантами *различных классов*. В числе таковых, помимо селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин), оказались ингибиторы моноаминоксидазы (транилципромин), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетин), антагонисты рецепторов

NMDA (мемантин), трициклические антидепрессанты (имипрамин). Следовательно, логический посыл: *антидепрессант — коррекция нейромедиатора — трансформация прогениторных клеток — клинический эффект* — должен включать дополнительную причинную последовательность.

Следовало полагать, что эффект различных антидепрессантов реализуется за счет дополнительных эндогенных продуктов, влияющих на экспрессию нейрогенеза. Суммирован значительный экспериментальный материал, который указывает на то, что в патогенезе депрессивного расстройства участвуют также трансдукторные белки, регулируемые фактором CREB и нейротрофином BDNF [48]. Терапия флуоксетином и ребоксетином приводила к быстрому увеличению BDNF мРНК в гиппокампе и коре мозга, что свидетельствовало о раннем включении посттранскрипционных механизмов при этой терапии [49]. Таким образом, при депрессии нейротрансмиттерная дисфункция, развивающаяся первоначально на синаптическом уровне, компенсаторно включает систему постсинаптических трансдукторных и транскрипционных связей, реорганизуя нейрогенез и формирование новых структур. Помимо сложной «игры» нейромедиаторов и сигнальных белков, отмечается участие нуклеарного белка NF-kB, эпигенетических регуляторов микро-РНК, различных нейротрофинов и ростовых факторов. Однако, по большому счету, весь этот «регуляторный арсенал» имеет также отношение и к управлению нейрогенезом — к различным фазам трансформации клеток-предшественников и формированию новых клеток [50]. В обзорной статье с интригующим названием «*Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype?*» («*Нейрогенез взрослого мозга, психическое здоровье и психические заболевания: надежда или обман?*») в качестве ведущей идеи прослеживается роль новых нейронов при стрессорных воздействиях, посттравматической депрессии, психических расстройствах, связанных с болезнью Гентингтона и др. [51]. Ведущая роль принадлежит здесь гиппокампу, который рассматривается как «орган» с наличием специфических нейрохимических компонентов и специфических функций.

Следует особо отметить то обстоятельство, что особые зоны гиппокампа служат нишами для трансформации НСК и формирования нейронов и клеток глии. Можно полагать, что новые клетки участвуют в восстановлении функций гиппокампа при стрессе и других формах нейрональной дезорганизации. Также можно допустить, что новые структуры, формирующие нейроны определенного медиаторного фенотипа, усиливают нарушенную при депрессивном расстройстве работу синапсов и, соответственно, способствуют

межнейрональному взаимодействию. Следует подчеркнуть многообразие функциональной «потентности» НСК: речь идет не просто об увеличении количества новых нейронов: утверждается, что по мере трансформации прогениторные клетки могут выполнять секреторные функции, которые не учитывались в предыдущих концепциях [3].

Гипотетический взгляд на роль нейрогенеза в нивелировании депрессивных расстройств и поддержке терапии антидепрессантами представлен на рисунке.

### 6. Нейрогенез в мозге человека как «мишень» терапии

У людей отмечается значительное число генерируемых нейронов, по некоторым исчислениям вчетверо превышающее уровень нейрогенеза у грызунов. Прогрессирующий с возрастом нейрогенез у человека от ювенильного до зрелого возраста, по-видимому, коррелирует с когнитивным развитием организма. Однако в период старения как у людей, так и у животных интенсивность формирования новых нейронов резко идет на убыль.

По современным представлениям нейрогенез является одним из важнейших механизмов пластичности мозга, которая выражается в перестройке нейрональных связей, формировании и перекодировке синапсов как сети передачи информации, интранейрональной консолидации при адаптации к новым «вызовам». Увеличение пула новых клеток (нейронов, глиацитов, олигодендроцитов), рассматривается не только как структурное, но и функциональное «подспорье» мозга.

Стремление рассматривать новые клетки как исключительно «репаративный материал» выглядит

упрощенным. Анализ возможностей репаративного нейрогенеза подчас строится на ограниченной территории фактов. Идея репаративной предназначенности, доминировавшая в течение двух десятилетий, резюмирована иронически: «Терапевтический потенциал нейральных стволовых клеток — больше в воображении, чем истинно в мозге?» [52]. Современный подход исходит из положения, что при патологии НСК могут дифференцироваться в различные структурные формы (нейроны, астроциты, олигодендроциты), в зависимости от ситуации и «потребности», и таким образом интегрироваться в поврежденные ткани. За счет регулируемых изменений дифференцировки НСК могут поставлять в нарушенные ткани структурно и функционально обновленный материал. Идея программирования НСК в ходе их трансформации объясняет появление клеток, выполняющих адаптивную, организующую или репаративную миссию.

Из этих суждений следует несколько итоговых заключений.

1. Многочисленные данные, представляющие нейрогенез при исследовании на животных, могут служить подтверждением значимости новых клеток в мозге человека. Сравнение динамики нейрогенеза, изменений трансформаций НСК при патологии в мозге животных и человека показывает их принципиальное сходство. Важно отметить сходство молекулярных механизмов регуляции нейрогенеза, которая определяет функцию новых клеток при обучении, социальной адаптации и патологии [53].

2. Нейрогенез рассматривается как *системная мишень*, воздействием на которую можно корригировать патологические процессы в мозге, влияя на звенья молекулярного сигналинга: нейромедиаторов, трансдукторных, транскрипционных и эпигенетических факторов. Большое число убедительных исследований иллюстрирует возможности экспериментальной терапии за счет воздействия на определенные молекулярные мишени [54].

3. Такой подход очерчивает новую стратегию терапии заболеваний, включающих ишемические, нейродегенеративные и психические расстройства, а также поддержку возрастной категории пациентов. Возможности трансплантационной терапии с введением в мозг человека полипотентных или трансформирующихся стволовых клеток ограничены серьезными осложнениями.

Нейрогенез в зрелом мозге человека и изменения трансформации НСК можно стимулировать с помощью отдельных лекарственных препаратов, цитокинов, факторов роста, влияющих на клеточные мишени. С этих позиций также становится понятным терапевтическое действие уже известных антиоксидантов, малых пептидов, антидепрессантов и др., влияющих



Активация нейрогенеза способствует поддержанию нейротрансмиссивной функции синапсов мозга и ограничению депрессивного расстройства.



на стадии трансформации НСК. Скрининг, выполненный на клеточных тест-системах человека, позволил рассмотреть группы соединений, участвующие в стимулировании нейрогенеза *in vivo*. В этом списке — статины, блокаторы рецепторов трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ RI), ингибиторы гликоген синтазы киназы-3 (GSK-3) и др. Соединения каждого класса имели свои мишени: как селективные антагонисты рецепторов серотонина, антагонисты ингибитора трансдукторного белка  $\rho$ 38-МАРК, агонисты бета-адренорецепторов, статины — ингибиторы редуктазы коэнзима А (HMG-CoA) и др. [55].

Многолетнее использование *растительных препаратов* в медицине находит новое толкование как средств стимуляции нейрогенеза для профилактики старения и нейродегенеративных заболеваний. В качестве механизма сопровождения нейрогенеза и нейропротекции отмечается экспрессия белков системы трансдукции PI3K/Akt [56, 57].

Новым аспектом является применение *электро- и магнитостимулирующих воздействий* на мозг с целью экспрессии НСК и образования новых нейронов. В исследованиях *in vivo* установлено, что воздействие низкочастотных электромагнитных полей стимулировало пролиферацию и нейрональную дифференцировку прогениторных клеток гиппокампа с последующей интеграцией в нейрональную сеть. Магнитная стимуляция не только увеличивала количество НСК на фоне стрессовых расстройств, но и способствовала дендритному ветвлению, усиливающему структуру нейрональной сети. Эти экспериментальные данные предоставляют новые возможности для объяснения механизма электро- и магнитостимулирующей терапии и применения в клинике [58].

### Заключение

Определение роли новых клеток в мозге человека остается в большом отрыве от подробно исследованной феноменологии нейрогенеза в экспериментальных и обзорных работах [59]. Информацию о нейрогенезе в мозге человека можно суммировать в следующих позициях:

- Несмотря на методические трудности работы с постмортальным и аутопсийным материалом человека, полученные данные соответствуют закономерностям нейрогенеза в норме и при патологии, доказанным в экспериментальных исследованиях. Исследования *in situ* на базе 3D клеточной платформы культуры клеток, получаемых из мозга пациентов, дают дополнительную информацию. Этот подход может быть также применен для отбора фармакологических средств терапии на основе воздействия на трансформирующиеся прогениторные клетки.

- Особенности нейрогенеза в материале, полученном от больных с нейродегенеративными и ишемическими расстройствами, позволяют считать обоснованной основную задачу — возможность коррекции нейрогенеза в ишемизированном мозге человека за счет селективного влияния на определенные этапы трансформации прогениторных клеток. Однако следует признать, что имеющийся материал по нейрогенезу у человека ввиду его относительной немногочисленности может не отражать динамику патологического процесса. Поэтому на данном этапе следует вести речь о генерализованной коррекции нейрогенеза в условиях клинической патологии с «оглядкой» на изменения функционального состояния пациента.

- Рассмотрение веществ, способных влиять на нейрогенез, представляемых в немалом списке экспериментальных работ, позволяет оценить механизмы терапевтической активности уже используемых препаратов с учетом их роли в стимулировании новых клеток мозга.

- Одним из существенных направлений в терапевтической коррекции НСК служит идея ключевых «мишеней» нейросигналинга на уровне факторов трансдукторного, транскрипционного и эпигенетического контроля в мозге.

Понимание регулируемой трансформации НСК как одного из механизмов организации работы мозга служит основанием терапевтического воздействия на выбранные мишени для коррекции ишемических, нейродегенеративных и психических заболеваний человека.

### References

1. Ramon y Cajal S. Identification and characterisation of neural progenitor cells in the adult mammalian brain. Berlin-Heidelberg; Springer, 1928.
2. Colucci-D'Amato L., Bonavita V., di Porzio U. The end of the central dogma of neurobiology: stem cells and neurogenesis in adult CNS. *Neurol. Sci.* 2006; 27(4): 266-70.
3. Gomazkov O.A. Why Does the Brain Needs New Nerve Cells? [Zashem vzrosloму mozgu novye nervnye kletki?] Moscow; IKAR, 2016. (in Russian)
4. Yamaguchi M., Mori K. Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons. *Front Neurosci.* 2014; 8(2): 177-83.
5. Yarygin K.N., Yarygin V.N. Neurogenesis in the central nervous system and prospects of regenerative neurology. *Zhurnal Neyropatol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova.* 2012; 112(1): 4-13. (in Russian)
6. Gomazkov O.A. Transformation of neural stem cells and reparative processes in the brain. *Zhurnal Neyropatol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova.* 2014; 114(8): 4-12. (in Russian)
7. Enikolopov G., Guillemier C., Wang M., Trakimas L., Steinhilber M., Lechene C. Brain stem cell division and maintenance studied using multi-isotope imaging mass



- spectrometry (MIMS). *Surf. Interface Anal.* 2014; 46 (Suppl 1):140-3.
8. Sierra A., Encinas J.M., Maletic-Savatic M. Adult human neurogenesis: from microscopy to magnetic resonance imaging. *Front Neurosci.* 2011. doi: 10.3389/fnins.2011.00047.
9. Rueger M.A., Schroeter M. In vivo imaging of endogenous neural stem cells in the adult brain. *World J. Stem Cells.* 2015; 7(1): 75-83.
10. Zhong X.M., Zhang F, Yang M., Wen X.H., Zhang X., Duan X.H., Shen J. In Vivo Targeted Magnetic Resonance Imaging of Endogenous Neural Stem Cells in the Adult Rodent Brain. *Biomed. Res. Int.* 2015. doi: 10.1155/2015/131054.
11. Zhang F., Duan X., Lu L., Zhang X., Zhong X., Mao J., Chen M., Shen J. In Vivo Targeted MR Imaging of Endogenous Neural Stem Cells in Ischemic Stroke. *Molecules.* 2016. doi: 10.3390/molecules21091143.
12. Lee M.Y., Kumar R. A., Sukumaran S.M., Hogg M.G., Clark D.S., Dordick J.S. Three-dimensional cellular microarray for high-throughput toxicology assays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(1): 59-63.
13. Meli L., Barbosa H.S.C., Hickey A.M., Gasimli L., Nierode G., Diogo M.M., et al. Stem Cell Research. 2014; 13(1): 36-47.
14. Nierode G.J., Perea B.C., McFarland S.K., Pascoal J.F., Clark D.S., Schaffer D.V., Dordick J.S. High-Throughput Toxicity and Phenotypic Screening of 3D Human Neural Progenitor Cell Cultures on a Microarray Chip Platform. *Stem Cell Reports.* 2016; 7(5): 970-82.
15. Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the human hippocampus. *Nat. Med.* 1998; 4(11): 1313-7.
16. Kukekov V.G., Laywell E.D., Suslov O., Davies K., Scheffler B., Thomas L.B. et al. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain. *Exp. Neurol.* 1999; 156(2): 333-44.
17. Weissleder C., Fung S.J., Wong M.W., Barry G., Double K.L., Halliday G.M. et al. Decline in Proliferation and Immature Neuron Markers in the Human Subependymal Zone during Aging: Relationship to EGF- and FGF-Related Transcripts. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8; 274.
18. Alizadeh R., Hassanzadeh G., Joghataei M.T., Soleimani M., Moradi F., Mohammadpour S., et al. In vitro differentiation of neural stem cells derived from human olfactory bulb into dopaminergic-like neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2016. doi:10.1111/ejn.13504.
19. Dennis C.V., Suh L.S., Rodriguez M.L., Kril J.J., Sutherland G.T. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016; 42(7): 621-38.
20. Marucci G. Commentary on Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016. doi: 10.1111/nan.12377.
21. Cawsey T., Dufflou J., Weickert C.S., Gorrie C.A. Nestin-Positive Ependymal Cells Are Increased in the Human Spinal Cord after Traumatic Central Nervous System Injury. *J. Trauma.* 2015; 32(18): 1393-402.
22. Jin K., Wang X., Xie L., Mao X.O., Zhu W., Wang Y. et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103(35): 13198-202.
23. Nakayama D., Matsuyama T., Ishibashi-Ueda H., Nakagomi T., Kasahara Y., Hirose H. et al. Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2010; 31(1): 90-8.
24. Minger S.L., Ekonomou A., Carta E.M., Chinoy A., Perry R.H., Ballard C.G. Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction. *Regen Med.* 2007; 2(1): 69-74.
25. Jin K., Peel A.L., Mao X.O., Xie L., Cottrell B.A., Henshall D.C., Greenberg D.A. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(1): 343-7.
26. Mu Y., Gage F.H. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2011; 6: 85. doi: 10.1186/1750-1326-6-85.
27. Perry E.K., Johnson M., Ekonomou A., Perry R.H., Ballard C., Attems J. Neurogenic abnormalities in Alzheimer's disease differ between stages of neurogenesis and are partly related to cholinergic pathology. *Neurobiol. Dis.* 2012; 47(2): 155-62.
28. Hoglinger G.U., Rizk P., Muriel M.P., Duyckaerts C., Oertel W.H., Caille I. et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat. Neurosci.* 2004; 7(7): 726-35.
29. Le Grand J.N., Gonzalez-Cano L., Pavlou M.A., Schwamborn J.C. Neural stem cells in Parkinson's disease: a role for neurogenesis defects in onset and progression. *Cell Mol. Life Sci.* 2015; 72(4): 773-97.
30. Yang P., Arnold S.A., Habas A., Hetman M., Hagg T. Ciliary Neurotrophic Factor Mediates Dopamine D2 Receptor-Induced CNS Neurogenesis in Adult Mice. *J. Neurosci.* 2008; 28(9): 2231-41.
31. O'Keefe G.C., Tyers P., Aarsland D., Dalley J.W., Barker R.A., Caldwell M.A. Dopamine-induced proliferation of adult neural precursor cells in the mammalian subventricular zone is mediated through EGF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 8754-9.
32. Dranovsky A., Leonardo E.D. Is there a role for young hippocampal neurons in adaptation to stress? *Behav. Brain. Res.* 2012; 227(2): 371-5.
33. Drew L.J., Fusi S., Hen R. Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus? *Learn Mem.* 2013; 20(12): 710-29.
34. Gusev E.I., Bogolepova A.N. The role of neuroplasticity in the development of depressive disorders. *Trudnyy patient.* 2010; 10: 3-7.
35. Campbell St., Marriott M., Nahmias C.I., MacQueen G.M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry.* 2004; 161(4): 598-607.
36. Boldrini M., Santiago A.N., Hen R., Dwork A.J., Rosoklija G.B., Tamir H. et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38(6): 1068-77.
37. Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2000; 20(24): 9104-10.
38. Brezun J.M., Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience.* 1999; 89(4): 999-1002.
39. Wang H.D., Dunnavant F.D., Jarman T., Deutch A.Y. Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(7): 1230-8.
40. Perera T.D., Coplan J.D., Lisanby S.H., Lipira C.M., Arif M., Carpio C. et al. Antidepressant-Induced Neuroge-

nesis in the Hippocampus of Adult Nonhuman Primates. *J. Neurosci.* 2007; 27(18): 4894-901.

41. Boldrini M., Underwood M.D., Hen R., Rosoklija G.B., Dwork A.J., John Mann J., Arango V. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34(11): 2376-89.

42. David D.J., Samuels B.A., Rainer Q., Wang J.W., Marsteller D., Mendez I. et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron.* 2009; 62(4): 479-93.

43. Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science.* 2003; 301(5634): 805-9.

44. Lucassen P.J., Stumpel M.W., Wang Q., Aronica E. Decreased numbers of progenitor cells but no response to antidepressant drugs in the hippocampus of elderly depressed patients. *Neuropharmacology.* 2010; 58(6): 940-9.

45. Perera T.D., Park S., Nemirovskaya Y. Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment. *Neuroscientia.* 2010; 14(4): 326-38.

46. Avram S., Borcan F., Borcan L.C., Milac A.L., Mihailescu D. QSAR Approaches Applied to Antidepressants Induced Neurogenesis — in vivo and in silico Applications. *Mini Rev. Med. Chem.* 2015; 16(3): 230-40.

47. Tang S.W., Helmeste D., Leonard B. Is neurogenesis relevant in depression and in the mechanism of antidepressant drug action? A critical review. *World J. Biol. Psychiatry.* 2012; 13(6): 402-12.

48. Wang H., Zhang Y., Qiao M. Mechanisms of extracellular signal-regulated kinase/ cAMP response element-binding protein/ brain-derived neurotrophic factor signal transduction pathway in depressive disorder. *Neural Regen. Res.* 2013; 8(9): 843-52.

49. Musazzi L., Cattaneo A., Tardito D., Barbon A., Gennarelli M., Barlati S. et al. Early raise of BDNF in hippocampus suggests induction of posttranscriptional mechanisms by antidepressants. *BMC Neurosci.* 2009; 10: 48. doi: 10.1186/1471-2202-10-48.

50. Gomazkov O.A. Signaling Molecules and Disturbances of Cognitive Functions in Brain Diseases. *Neyrokhimiya.* 2015; 9(3):169-80. (in Russian)

51. Eisch A.J., Cameron H.A., Encinas J.M., Meltzer L.A., Ming G.L., Overstreet-Wadiche L.S. Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype? *J. Neurosci.* 2008; 28(46): 11785-91.

52. Cattaneo E., Bonfanti L. Therapeutic potential of neural stem cells: greater in people's perception than in their brains? *Front Neurosci.* 2014; 8: 79. doi: 10.3389/fnins.2014.00079.

53. Ihunwo A.O., Tembo L.H., Dzamalala C. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus. *Neural Regen. Res.* 2016; 11(12): 1869-1883. doi: 10.4103/1673-5374.195278.

54. Gomazkov O.A. Correction of Neurogenesis in the Adult Brain: Selection of Therapeutic Targets. *Neyrokhimiya.* 2017; 11(1):1-9. (in Russian)

55. Rhim J.H., Luo X., Xu X., Gao D., Zhou T., Li F. et al. A High-content screen identifies compounds promoting the neuronal differentiation and the midbrain dopamine neuron specification of human neural progenitor cells. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16237. doi: 10.1038/srep16237.

56. Zhuang P., Zhang Y., Cui G., Bian Y., Zhang M., Zhang J., Liu Yet al. Direct stimulation of adult neural stem-progenitor cells in vitro and neurogenesis in vivo by salvianolic acid. *PLoS One.* 2012; 7(4):e35636. doi: 10.1371/journal.pone.0035636.

57. Kong S.Y., Park M.H., Lee M., Kim J.O., Lee H.R., Han B.W. et al. Kuwanon V inhibits proliferation, promotes cell survival and increases neurogenesis of neural stem cells. *PLoS One.* 2015; 10(2):e0118188. doi: 10.1371/journal.pone.0118188.

58. Liu A., Jain N., Vyas A., Lim L.M. Ventromedial prefrontal cortex stimulation enhances memory and hippocampal neurogenesis in the middle-aged rats. *ELife.* 2015; 4:e04803. doi: 10.7554/eLife.04803.

59. Paltsyn A.A., Komissarova S.V. Age changes in the brain. *Patologicheskaya Fiziologiya I eksperimentalnaya Terapiya.* 2015; 59(4):108-16. (in Russian)