

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОСТИШЕМИЧЕСКИЙ НЕЙРОГЕНЕЗ: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ходанович М.Ю., Кисель А.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

Контактная информация:

Кисель Алена Андреевна
Томский государственный университет
пр. Ленина, д. 36,
Томск, Россия, 634050
E-mail: kisell.alena@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 24.10.2016
и принята к печати 29.11.2016.*

Резюме

В настоящее время существует два основных подхода к изучению восстановления мозга после ишемического инсульта. Один из них связан с введением стволовых клеток в повреждённый мозг. Другой подход направлен на стимуляцию эндогенных процессов восстановления, в частности, постнатального нейрогенеза. Настоящий обзор рассматривает изменения постнатального нейрогенеза, вызванные ишемией мозга, и возможные пути регуляции этого процесса. Множество исследований на моделях животных демонстрируют, что нейрогенез в основном усиливается после ишемии, однако, несмотря на усиленную пролиферацию и миграцию нейрональных предшественников к зоне инсульта, большинство новых нейронов погибает, так и не созрев. Кроме того, усиление нейрогенеза в патологическом состоянии происходит в основном за счёт рекрутинга новых стволовых клеток, а не за счёт дополнительных делений клеток-предшественниц, что приводит, в конечном итоге, к ещё большему снижению способности к регенерации. Таким образом, эндогенных репаративных механизмов недостаточно, и необходим поиск новых мишеней для активизации пролиферации, выживания и созревания новых нейронов после ишемического инсульта. В качестве потенциальных регуляторов постшемического нейрогенеза рассматриваются ростовые факторы, системы нейротрансмиттеров и противовоспалительные препараты, а также показанное в последнее время перепрограммирование астроцитов в нейроны.

Ключевые слова: ишемия мозга, инсульт, постнатальный нейрогенез, нейрональные стволовые клетки, модели на животных

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 21–31.

////////////////////////////////////

NEUROGENESIS AFTER CEREBRAL ISCHEMIA: CLINICAL APPLICATION PROSPECTS

Khodanovich M.Yu., Kisel A.A.

Tomsk State University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Alena A. Kisel
Tomsk State University
Lenina pr., 36
Tomsk, Russia, 634050
E-mail: kisel.alena@gmail.com

Received 24 October 2016; accepted
29 November 2016.



Abstract

Today two main approaches are in the focus of neurobiological studies of brain recovery after a stroke. The first is concerned with the infusion of stem cells in damaged brain. The second approach is directed at the stimulation of endogenous reparative processes, in particular, adult neurogenesis. This review considers alterations of adult neurogenesis caused by cerebral ischemia and possible pathways of its regulation. Numerous studies performed on animals have shown that adult neurogenesis is mostly increased after cerebral ischemia. Increased proliferation of neural stem cells and migration of newborn cells towards to infarct zone make adult neurogenesis a potential target for brain recovery. However, the most part of newborn neurons die before reaching maturity. Besides, an increase of neurogenesis in pathological conditions is mainly due to recruitment of new stem cells, but not due to an additional precursor-cells division that results in an overall decline of the regeneration capacity. Thus, the endogenous reparative mechanisms are not sufficient, and the search for new targets to promote proliferation, survival, and maturation of new neurons after a stroke is needed. Neurotransmitter systems, growth factors, and anti-inflammatory drugs are considered as potential regulators of post-ischemic neurogenesis. Besides, recent studies showed direct reprogramming of astrocytes to neurons after brain damage.

Key words: cerebral ischemia, stroke, adult neurogenesis, neural stem cells, animal model.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (6): 21–31.

Введение

Сосудистые заболевания мозга занимают второе место среди ведущих причин смертности после ишемической болезни сердца [1]. В нашей стране ежегодно регистрируется более 450 тысяч случаев мозгового инсульта [2]. Крайне важной для успешности реабилитации после перенесенного инсульта является разработка новых подходов к стимуляции процессов регенерации мозговой ткани. Сегодня в фокусе нейробиологических исследований восстановления мозга после инсульта находятся два основных подхода: введение стволовых клеток и стимуляция эндогенных репаративных процессов [3].

Недавнее открытие постнатального нейрогенеза и его изменений в ответ на повреждение нервной ткани направило усилия нейробиологов на изуче-

ние возможности использования этих процессов как основы для лечения различных неврологических расстройств с высокой социальной значимостью, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, травма мозга и рассеянный склероз. Модели инсульта, как правило, выполняются на интактных грызунах и поэтому наиболее близки к цереброваскулярным заболеваниям человека по сравнению с моделями других патологий центральной нервной системы, например, трансгенными моделями. Возможно, в связи со всеми вышеперечисленными фактами и высокой социальной значимостью ишемического инсульта, исследования постнатального нейрогенеза на моделях ишемии мозга являются наиболее широко распространёнными. Данный обзор посвя-

щён проблемам изменения постнатального нейрогенеза после ишемии мозга и потенциальным регуляторам этих процессов.

Постнатальный нейрогенез

Доминирующая в прошлом столетии догма о том, что нервные клетки не могут пролиферировать постнатально, была опровергнута в 1965 году Альтманом [4], который показал существование нейрогенеза во взрослом мозге млекопитающих. Данный феномен привлек широкое внимание позднее, когда были обнаружены пулы нейрональных стволовых клеток в нескольких регионах мозга [5]. Образование новых нейронов во взрослом мозге было продемонстрировано у грызунов [6], приматов [7] и человека [8]. У большинства взрослых млекопитающих пролиферация нейрональных стволовых клеток (НСК) происходит в двух нейрогенных зонах: субвентрикулярная зона боковых желудочков (SVZ) [9] и субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа (SGZ) [10]. Субвентрикулярная зона боковых желудочков служит основным источником новых нейронов мозга [9]. Незрелые нейроны, также известные как нейробласты, образующиеся из НСК субвентрикулярной зоны, мигрируют вдоль рострального миграционного пути в обонятельную луковицу, где они дифференцируют в зрелые interneurons [11]. Нейробласты, образовавшиеся в субгранулярном слое зубчатой извилины, мигрируют в пределах гранулярного слоя [12, 13].

В SGZ можно выделить два типа нейрональных предшественников с различной морфологией и экспрессирующими различные маркеры, специфичные для определенного типа НСК. Предшественники первого типа, также известные как молчащие нейрональные предшественники (quiescent neural progenitors, QNPs) [14], имеют радиальные отростки, распространяющиеся по всему гранулярному клеточному слою и во внутренний молекулярный слой. Эти клетки экспрессируют нестин, глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillar acid protein, GFAP), виментин и транскрипционный фактор Sox2 [14, 15]. Хотя молчащие нейрональные предшественники и экспрессируют астроцитарный маркер GFAP, морфологически и функционально они всё же отличаются от зрелых астроцитов [15]. Нейрональные предшественники второго типа были названы амплифицирующими (amplifying neural progenitors, ANPs), они имеют биполярную морфологию и не экспрессируют GFAP и виментин [14, 15]. Исследования, выполненные на трансгенных мышах, которым был введен репортерный ген нестина, сцепленный с зеленым флуоресцентным белком (GFP) [16, 17], показали, что именно мол-

чащие нейрональные предшественники являются «истинными» НСК, которые обнаруживают низкий уровень пролиферации (~1%) и после активации подвергаются асимметричному делению, образуя амплифицирующие нейрональные предшественники [14]. Множество исследований продемонстрировали, что пул нейрональных стволовых клеток ограничен и катастрофически уменьшается с возрастом [14, 18, 19]. Причины, лежащие в основе этого связанного с возрастом уменьшения, могут включать гибель или дифференцировку НСК. Предполагается, что молчащие нейрональные предшественники, начавшие цикл деления, вместо возвращения в состояние покоя вовлекаются в 2-3 дополнительных цикла асимметричного деления и затем исчезают, превратившись в астроциты [14]. Амплифицирующие нейрональные предшественники вступают в каскад симметричных делений, дифференцируются в нейробласты, а затем и в незрелые нейроны. Эта стадия сопровождается гибелью 3/4 незрелых нейронов [14, 15], и причины этой гибели всё ещё неизвестны. Примерно через 30 дней после деления новообразованные клетки обнаруживают морфологию и набор маркеров, типичные для зрелых нейронов [20].

Во взрослом мозге SVZ является главной нишей стволовых клеток [21]. SVZ находится сразу за эпендимой и представляет собой тонкий клеточный слой, тянущийся вдоль боковых желудочков мозга. Здесь существует три типа клеточных предшественников: тип В GFAP-положительных предшественников, тип С промежуточных амплифицирующих клеток и тип А мигрирующих нейробластов [15, 22, 23]. Идентификация предшественников в SVZ основана, главным образом, на анализе морфологии с помощью электронной микроскопии, однако клетки типов С и А могут быть определены с помощью мечения их бромдезоксисуридином (BrdU) или 3H-тимидином, а также по специфичным молекулярным маркерам, таким как фактор транскрипции Dlx2, даблкортин (DCX), молекула нейрональной адгезии, связанная с полисиаловой кислотой (PSA-NCAM). В отличие от предшественников в зубчатой извилине, нейрональные предшественники, образующиеся в SVZ, мигрируют на достаточно большое расстояние вдоль рострального миграционного пути, чтобы достичь окончательного пункта своего назначения в обонятельной луковице [23]. Клетки типа В дают начало промежуточным амплифицирующим клеткам типа С. Они, в свою очередь, продуцируют нейрональные предшественники (клетки типа А), которые пролиферируют и мигрируют вдоль рострального миграционного пути [11].

У взрослых грызунов клетки движутся из SVZ в обонятельную луковицу, формируя длинные цепочки [24]. Эти клетки имеют удлинённую морфологию с выдающимся лидирующим отростком, на конце которого находится конус роста [11]. Цепочка мигрирующих А-клеток окружена астроцитами (В-клетки) [24]. Функция астроглии, формирующей «футляр» вокруг движущихся нейробластов, до конца не ясна. Известно, что астроциты не являются необходимым условием для миграции цепочки предшественников [25], однако факторы, секретируемые астроцитами, вероятно, усиливают миграцию нейробластов SVZ [26]. Как только клетки достигают коры обонятельной луковицы, они отделяются от цепочки, самостоятельно мигрируют к более поверхностным слоям и развиваются в гранулярные и перигломерулярные нейроны.

Существуют исследования, в которых нейрогенез взрослого мозга в норме был показан и в некоторых других, непролиферативных областях мозга, таких как гипоталамус [27] и кора [28]. Кроме того, есть большое количество свидетельств постнатального нейрогенеза в непролиферативных областях мозга (стриатум, кора, перивентрикулярная область гипоталамуса, поле СА1 гиппокампа) в условиях ишемии мозга [29]. Множество исследований показали значительные изменения постнатального нейрогенеза при других патологиях мозга.

Нейрогенез после локальной ишемии

Подавляющее большинство исследований нейрогенеза после ишемического инсульта выполнено на стандартной модели односторонней окклюзии срединной мозговой артерии (middle cerebral artery occlusion, МСАО) [29-34]. Эта модель хорошо стандартизирована на грызунах и может быть реализована с помощью окклюзии срединной мозговой артерии как временно, так и необратимо, что приводит к нарушению кровоснабжения коры больших полушарий и стриатума в одном полушарии мозга.

Большая часть исследований, проведённых на модели МСАО, показывает усиление нейрогенеза и миграцию большого количества нейрональных предшественников из SVZ к зоне повреждения, где они достигают созревания и включаются в нейронные сети [29, 35]. Усиление пролиферации, вызванное обратимой локальной ишемией, начинается билатерально как в SVZ, так и в зубчатой извилине в течение двух дней, достигает пика к 1-2 неделям и возвращается к контрольному уровню по истечении 3-4 недель после реперфузии [36-40]. Thored et al. (2005) предоставил свидетельство того, что ишемический инсульт ведёт к продолжительным изменениям в нише стволовых клеток в SVZ, ко-

торые сохраняются даже через 2 и 6 недель после инсульта [41]. Кроме того, количество молодых нейронов (DCX+ клетки) в стриатуме остаётся увеличенным до 16 недель после МСАО. В недавнем исследовании R. Lin с соавт. (2015) [42] было получено доказательство возникновения и длительного функционирования многочисленных новых ниш стволовых клеток рядом с третьим и четвёртым желудочками после МСАО. Подобные результаты были получены при внутрижелудочковом введении основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF).

В ряде исследований также показан корковый нейрогенез после локальной ишемии [43-46], однако вопрос происхождения этих клеток всё ещё обсуждается. Gould с соавт. (1999) [7] показали корковый нейрогенез у взрослых приматов в норме, но этот феномен не был подтверждён другими исследователями [48, 49]. Возможно, НСК, имеющиеся в коре в небольших количествах, изменяют свой потенциал к образованию нейронов в ответ на патологические состояния, такие как ишемия [48, 49].

Наиболее важный вопрос состоит в том, выживают ли вновь образованные нейроны, появляющиеся после инсульта, и встраиваются ли они в существующие сети, чтобы заменить собой погибшие нервные клетки. Известно, что лишь часть индуцированных ишемией нейробластов в стриатуме превращается в зрелые нейроны [40]. Z. Kokaia с соавт. (2006) не смогли получить каких-либо доказательств, подтверждающих, что новые нейробласты остаются в недифференцированном состоянии, что свидетельствует о гибели значительной части этих клеток [50]. Подобные результаты были получены также в недавнем исследовании Q. Li et al. (2015) [48]. Thored et al. (2006) обнаружили, что молодые нейроны, образованные после моделирования инсульта, либо выживают в течение нескольких месяцев, либо гибнут вследствие апоптоза, опосредованного каспазой [41]. Кроме того, новые нейроны стриатума с большой долей вероятности гибнут, если не установят синаптические связи или не начнут получать соответствующие трофические сигналы. Было обнаружено, что популяция молодых нейронов выживала к четвертому месяцу после инсульта, что свидетельствует о возможности интеграции и поступлении трофических факторов в область повреждённого инсультом стриатума [41].

К сожалению, общее число молодых, выживших и созревших нейронов катастрофически мало для лечения повреждений, вызванных инсультом. Arvidsson et al. (2002) количественно оценили функциональный вклад постишемического нейрогенеза и обнаружили, что было замещено менее

0,2% всех погибших после МСАО нейронов статума и ещё меньшее количество нейронов коры [40]. В недавнем исследовании Q. Li с соавт. (2015) предположили, что нейрональные предшественники представлены в коре взрослых крыс с ишемическим повреждением мозга, при этом они могут дифференцироваться в астроциты и незрелые нейроны, однако большинство последних оказывается неспособно достичь стадии зрелости [48].

Нейрогенез после тотальной ишемии

Модель тотальной ишемии менее стандартизирована, и на ней проведено сравнительно меньше исследований постишемического нейрогенеза. Среди моделей тотальной ишемии мозга наиболее часто используется двухсосудистая модель ишемии переднего мозга у монгольских песчанок [51, 52] и двухсосудистая модель ишемии с гипотензией у крыс [53, 54]. Основным недостатком модели ишемии переднего мозга у монгольских песчанок для изучения нейрогенеза является то, что реализуемая ишемия мозга характеризуется спазмами в постишемический период, в то время как известно, что судороги могут стимулировать нейрогенез сами по себе [52]. Двухсосудистая модель ишемии с гипотензией у крыс [53, 54] реализуется путём окклюзии обеих общих сонных артерий с одновременным снижением кровяного давления и последующей реперфузией. Исследования нейрогенеза на модели обратимой тотальной ишемии головного мозга (окклюзия четырёх магистральных сосудов, кровоснабжающих мозг) встречаются редко [55]. Кроме того, выполнено исследование нейрогенеза на трехсосудистой модели тотальной ишемии с реперфузией [56, 57].

Большинство исследований, проведённых на моделях тотальной ишемии с двусторонней окклюзией сонных артерий у песчанок [51, 52] и крыс [53, 54], показали увеличенную пролиферацию в зубчатой извилине, начинающуюся на 3–5-е сутки после операции, достигающую пика к 8–10-м суткам и возвращающуюся к контрольным значениям на 3–5-й неделях после ишемии [23, 29]. В нашем исследовании [57] было обнаружено увеличение количества молодых нейронов на 10-й день после моделирования ишемии и снижение нейрогенеза к 30-м суткам. Используя окрашивание с двойным мечением (BrdU+/NeuN+ нейроны), R. Salazar-Colocho et al. (2008) обнаружили, что значительные фракции клеток в зубчатой извилине, появившиеся на 7–10-е сутки после операции, демонстрируют фенотип зрелых нейронов через месяц после ишемии [52]. В то же время количество молодых нейронов (DCX+ клеток) значительно уменьшалось

по сравнению с ложнооперированными животными в ранний период после моделирования ишемии [54], что свидетельствует о крайне негативном влиянии ишемического повреждения на выживаемость молодых нейронов. Известно, что на уровень пролиферации предшественников в SGZ влияет продолжительность тотальной ишемии, но не интенсивность гибели клеток поля CA1 [51].

Усиленный нейрогенез после тотальной ишемии также был продемонстрирован в SVZ и перивентрикулярной зоне гипоталамуса вблизи III желудочка [54, 58, 59]. Предшественники в SVZ экспрессируют множество маркеров незрелых нейронов, включая PSA-NCAM, DCX, нестин и β -III тубулин, и мигрируют вдоль рострального миграционного пути к обонятельной луковице [59].

Nakatomi et al. (2002) показали, что спустя 28 дней после практически полной гибели нейронов поля CA1 гиппокампа, вызванной тотальной ишемией мозга у взрослых крыс, в этой зоне появляется некоторое количество новых нейронов. Они продемонстрировали, что эти новые нейроны мигрируют из перивентрикулярной зоны в поле CA1 для восстановления повреждённого гиппокампа. Исследования также показали, что структура дендритов поля CA1 восстанавливалась, а животные выполняли тест в лабиринте Морриса гораздо успешнее на 84–120-е сутки, если им вводили эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) или фактор роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) после тотальной ишемии [58]. В исследовании же Bendel et al. (2005) показано, что репопуляция нейронов поля CA1 после тотальной ишемии у взрослых крыс приводит к восстановлению функций памяти и способности к пространственному обучению [60].

Потенциальные мишени для восстановительного нейрогенеза

Постнатальный нейрогенез регулируется множеством как внутриклеточных, так и внеклеточных факторов [61–64]. Эндогенные внеклеточные факторы локального микроокружения, также называемого «нейрогенной нишей», включают нейрональные предшественники, окружающие зрелые клетки, межклеточные взаимодействия, секретлируемые факторы и нейротрансмиттеры [10, 61–64]. Некоторые из этих факторов рассматриваются ниже.

Ростовые и нейротрофические факторы

Нейротрофические факторы представляют собой внеклеточные сигнальные белки. У млекопитающих было выделено четыре нейротрофических фактора: фактор роста нервов (NGF), мозгоспец-

ифический нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин 3 (neurotrophin 3, NT-3) и нейротрофин 4/5 (NT-4/5) [65]. Нейротрофины связываются с рецепторами тирозинкиназы, известными как TrkB-рецепторы, и ко-рецепторами p75NTR. Оба типа рецепторов экспрессируются на поверхности нейрональных предшественников во взрослом мозге в зонах SVZ и SGZ [66]. Роль BDNF и NGF в постишемическом нейрогенезе сегодня изучается более широко, чем роль других нейротрофинов.

BDNF регулирует выживаемость нейронов, их миграцию, дифференцировку и рост синапсов [67, 68]. Кроме того, BDNF модулирует силу синаптической связи корковых нейронов [69]. При внутрижелудочковом введении BDNF снижал размер зоны инсульта после локальной ишемии у крыс [70, 71] и защищал ткань мозга от воспаления [44]. С другой стороны, внутривенное введение BDNF не уменьшало размер инсульта, однако улучшало восстановление моторных функций и запускало обширную нейрональную коррекцию [72].

NGF поддерживает рост и выживание нервных клеток [73], способствует дифференциации стволовых клеток в нейроны и обеспечивает миграцию новообразованных нейронов [74]. NGF опосредует нейропротекцию через фосфорилирование обогащённого пролином Akt-субстрата (PRAS) и взаимодействие с белком активации тирозин-3-монооксигеназы/триптофан-5-монооксигеназы, тета-полипептидом (YWHAQ) и фосфорилированным Akt (pAkt) [75]. Интраназальная доставка NGF при моделировании локальной ишемии у крыс уменьшала размер инфарктной зоны и усиливала выживаемость и пролиферацию клеток предшественников [76].

Ростовые факторы — это внеклеточные белки, которые обеспечивают клеточный рост и поддерживают разнообразное биологическое окружение. Показано, что некоторые ростовые факторы вовлечены в регулирование нейрогенеза во взрослом мозге, наиболее важными из них являются фактор роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2), инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Эти ростовые факторы обеспечивают взаимодействие лигандов с рецепторами, относящимися к семейству тирозинкиназ [29]. Внутрижелудочковое введение FGF-2 усиливало пролиферацию в гиппокампе взрослых крыс [77]. IGF-1 также усиливал нейрогенез во взрослом гиппокампе *in vivo* как при продолжительном подкожном, так и при внутрижелудочковом введении [78, 79]. Более того, IGF-1 необходим для правильной миграции нейробла-

стов из SVZ по роstralному миграционному пути [80]. Кроме того, показано, что IGF-1 стимулирует дифференцировку гиппокампальных клеток предшественников взрослого мозга в олигодендроциты *in vitro* и *in vivo* благодаря ингибированию сигнального пути костного морфогенетического белка (BMP) [81].

Известно, что локальная ишемия в значительной степени индуцирует экспрессию IGF-1 [82], а также стимулирует IGF-связывающие белки, которые играют роль транспортёров IGF-1, а также стимулирует экспрессию рецепторов IGF-1 на пролиферирующих нейрональных предшественниках в SVZ и зубчатой извилине мозга крыс [29]. Если нейтрализовать IGF-1 в мозге крыс после ишемии путём введения в боковые желудочки антител к этому ростовому фактору, то вызванная ишемией пролиферация значительно снизится [83]. Таким образом, IGF-1 способствует выживанию вновь образованных нервных клеток, в то время как другие ростовые факторы могут запускать пролиферацию [29].

Нейротрансмиттеры

Нейротрансмиттеры являются неотъемлемой частью системы регуляции пролиферации нейрональных предшественников во взрослом мозге, их дифференцировки, синаптической интеграции и нейрогенеза, связанного с активностью животного.

Глутамат играет важную роль в постишемической нейрональной гибели и нейрогенезе, изменяет экспрессию и функции рецепторов. Как было показано, активация NMDA-рецепторов глутамата подавляет пролиферацию предшественников, в то время как антагонисты NMDA-рецепторов запускают этот процесс [84, 85]. Bernabeu и Sharp (2000) показали, что антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов снижали нейрогенез в зубчатой извилине после тотальной ишемии [86]. Kluska с соавт. (2005) обнаружили усиление нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа у крыс под действием NMDA-антагониста, который вводили во время моделирования локальной ишемии, вызванной фототромбозом [87]. Arvidsson с соавт. (2001) обнаружили, что после локальной ишемии нейрогенез блокировался антагонистами NMDA-, но не AMPA-рецепторов [88].

Было показано, что введение антидепрессантов, в частности, ингибитора обратного захвата серотонина — флуоксетина, усиливает нейрогенез у здоровых животных, а также способствует выживанию новых нейронов после ишемии в модели МСАО [89]. В нашем исследовании мы также продемонстрировали, что флуоксетин положительно влияет на восстановление гиппокампального нейрогене-

за у крыс на модели тотальной ишемии головного мозга [90]. Li с соавт. (2009) [91] показали, что введение флуоксетина уменьшало у мышей когнитивный дефицит, вызванный локальной ишемией, при этом влияние флуоксетина на пространственную память отменялось введением ингибитора теломеразы, который блокировал нейрогенез. Уменьшение сенсомоторного дефицита у мышей после введения флуоксетина также наблюдали в модели тотальной ишемии, вызванной остановкой сердца [92]. Авторы предполагают, что положительный эффект флуоксетина был ассоциирован с усилением нейрогенеза, однако никаких дополнительных исследований с использованием иммуногистохимического окрашивания в данной работе проведено не было.

Роль других нейротрансмиттеров в регуляции постишемического нейрогенеза пока остаётся менее ясной. Полагают, что дофамин [93], как и ацетилхолин [94], играют важную роль в постнатальном нейрогенезе. Однако значимость этих нейротрансмиттеров в модуляции постишемического нейрогенеза ещё необходимо оценить.

Воспаление

Ишемический инсульт связан с воспалительными процессами, которые оказывают комплексное влияние на несколько стадий нейрогенеза в стриатуме [95]. Факторы, высвобождаемые активированной микроглией и макрофагами могут, с одной стороны, стимулировать пролиферацию НСК в SVZ, как IGF-1 [41, 83], а с другой стороны, подавлять её, как при воздействии фактора некроза опухолей α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), действующим через рецептор TNF-R1 [96]. При этом неизвестно, что именно запускает нейрогенез в стриатуме: само повреждение или связанное с ним воспаление.

В ряде исследований обнаружено, что воспаление подавляет нейрогенез в зубчатой извилине [97, 98] посредством снижения выживаемости новых нейронов. Liu с соавт. показали на модели воспаления у мышей, что продолжительное введение липополисахарида вызывает снижение числа молодых нейронов на 85%, однако его влияние на зрелые нейроны не обнаружено [99]. Предотвращение воспаления у крыс с помощью миноциклина [100] или нестероидного противовоспалительного препарата индометацина [101] усиливало постишемический нейрогенез. С другой стороны, хроническое воспаление нервной системы, индуцированное липополисахаридом, введённым стереотаксически в зубчатую извилину, показало функциональную интеграцию новых, появившихся уже во взрослом мозге, высокопластичных гиппокампальных нейронов [96]. Кроме того, недавнее исследование

K. Z. Chapman с соавт. демонстрирует, что воспаление без гибели нейронов, вызванное введением липополисахарида непосредственно в стриатум, является достаточным условием для запуска нейрогенеза, сходного с таковым после ишемического инсульта у крыс [101].

Гиппокампальный нейрогенез у мышей может снижаться под воздействием провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-6 [102] и оксида азота [103], которые выделяются выделяемыми клетками иммунной защиты. Для оксида азота (NO) показана важная сигнальная функция во многих патологических процессах. В частности, NO образуется в постишемическом мозге и модулирует вызванный инсультом нейрогенез [29, 95]. Zhang et al. (2001) показали, что введение донора NO значительно усиливает пролиферацию клеток в SVZ и зубчатой извилине как у здоровых крыс, так и после ишемии [104]. Показано, что влияние NO на постишемический мозг зависит от изоформы NO-синтазы. Zhu et al. (2003) продемонстрировали, что ингибирование индуцибельной изоформы NOS (iNOS) предотвращает постишемический нейрогенез [105]. Увеличение iNOS изменяет дифференцировку астроцитов из образованных в SVZ предшественников после MCAO [106]. Эндотелиальная изоформа (eNOS) вызывает ослабление нейрогенеза и ангиогенеза после локальной ишемии [107]. Эффекты eNOS, вероятно, опосредованы ростовыми факторами BDNF и VEGF, которые были снижены у eNOS-нокаутных мышей после локальной ишемии [107]. С другой стороны, Sun с соавт. (2005) показали, что снижение нейрональной изоформы NOS (nNOS), как и введение ингибитора nNOS 7-нитроиндазона, способствует усилению постишемического нейрогенеза [108].

Возможный резерв стволовых клеток — активированная астроглия

Как уже отмечалось ранее, в норме нейрогенез у млекопитающих наблюдается, главным образом, только в пределах нейрогенных ниш. Однако в условиях ишемии мозга ситуация изменяется: нарушается гематоэнцефалический барьер, вследствие чего существенно меняется внеклеточная среда вне нейрогенных ниш. Pforte с соавт. [54] на модели тотальной ишемии у крыс было показано, что активированная астроглия в зоне поражения вне нейрогенной ниши начинает экспрессировать нестин — маркер стволовых клеток. В недавнем исследовании Lin с соавт. [42] обнаружили, что моделирование инсульта у крыс (модель MCAO) приводило к возникновению новых нейрогенных ниш по средней линии вблизи III и IV желудочков

и было сходно с эффектом интравентрикулярного введения фактора роста FGF-2.

Исследования последних лет убеждают в том, что перепрограммирование астроглии в новые нейроны при определенных условиях возможно. Исследованиями Yamanaka с коллегами была впервые показана возможность перепрограммирования фибробластов мыши и человека в плюрипотентные стволовые клетки с использованием только четырех факторов транскрипции Oct4, Sox2, Klf4, и c-Мус [109]. Оказалось, что перепрограммированные могут быть не только фибробласты. Рядом работ на культуре клеток была показана возможность перепрограммирования астроцитов, перицитов и олигодендроцитов в функциональные нейроны [110-113]. Более того, W. Niu с соавт. [114] затем было показано, что введение в стриатум, не являющийся нейрогенной нишей, с помощью лентивируса гена SOX2 (одного из факторов Яманак) с человеческим промотером hGFAP, который избирательно индуцирует экспрессию этого белка в астроглии, приводит к перепрограммированию астроцитов в молодые DCX+ нейроны. Стратегия перепрограммирования астроглии в нейроны может послужить новой стратегией стимуляции процессов регенерации после инсульта и в настоящее время является крайне популярной.

Заключение

Ишемия мозга в значительной степени видоизменяет нейрогенез, протекающий у взрослых млекопитающих в норме. Изменения зависят от используемой модели ишемии мозга и размеров зоны инфаркта. Усиление нейрогенеза в патологических условиях происходит в основном за счёт инициации новых стволовых клеток, но не за счёт дополнительных делений клеток предшественников, что приводит к последующему снижению восстановительного потенциала. В условиях ишемии мозга возможно также возникновение новых нейрогенных ниш посредством перепрограммирования астроцитов в стволовые клетки с их последующим делением и дифференцировкой в нейроны. Значительная часть новообразованных нейронов гибнет, не достигая состояния зрелости, поэтому существующих эндогенных механизмов регенерации мозга недостаточно для восстановления после инсульта, и необходима дополнительная стимуляция с помощью лекарственных препаратов. Среди потенциальных мишеней для регуляции постишемического нейрогенеза можно выделить ростовые факторы, серотонинэргическую и глутаматэргическую системы, противовоспалительные препараты. Сегодня исследовательскими группами во всем мире прилагаются

значительные усилия для того, чтобы понять молекулярные механизмы пролиферации, выживания, дифференцировки и созревания новых нейронов в условиях ишемии мозга, что даёт нам надежду на более успешные терапевтические стратегии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ №14-45-00040.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. 10 ведущих причин смерти в мире: информ. бюл. ВОЗ № 310. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (4.10.2016).
2. Stahovskaya LV, Klyuchihina OA, Bogatyreva MD et al. Epidemiology of stroke in Russia based on territorial-population register. *J. Neurol. Psychiatry.* 2013; 5: 4-10. In Russian [Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2013, 5:4-10].
3. Wang J, Yang W, Xie H et al. Ischemic stroke and repair: current trends in research and tissue engineering treatments. *Regen. Med. Res.* 2014; 2:1-10.
4. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965; 124:319-335.
5. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science.* 1992; 255:1707-1710.
6. Chen Y, Sun FY. Age-related decrease of striatal neurogenesis is associated with apoptosis of neural precursors and newborn neurons in rat brain after ischemia. *Brain Res.* 2007; 1166:9-19.
7. Gould E, Reeves AJ, Fallah M et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96:5263-5267.
8. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998; 4:1313-1317.
9. Conover JC, Allen RL. The subventricular zone: new molecular and cellular developments. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002; 59:2128-2135.
10. Ma DK, Bonaguidi MA, Ming GL et al. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Res.* 2009; 19:672-682.
11. Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science.* 1994; 264:1145-1148.
12. Stanfield BB, Trice JE. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp. Brain Res.* 1988; 72:399-406.

13. Markakis EA, Gage FH. Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles. *J. Comp. Neurol.* 1999; 406:449-460.
14. Encinas JM, Michurina TV, Peunova N et al. Division-Coupled Astrocytic Differentiation and Age-Related Depletion of Neural Stem Cells in the Adult Hippocampus. *Cell Stem Cell.* 2011; 8:566-579.
15. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. *Cell.* 2008; 132:645-660.
16. Encinas JM, Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol.* 2008; 85:243-272.
17. Mignone JL, Kukekov V, Chiang AS et al. Neural stem and progenitor cells in nestin-GFP transgenic mice. *J. Comp. Neurol.* 2004; 469:311-324.
18. Artegiani B, Calegari F. Age-related cognitive decline: Can neural stem cells help us? *Aging.* 2012; 4:176-186.
19. Sun LY. Hippocampal IGF-1 expression, neurogenesis and slowed aging: clues to longevity from mutant mice. *Age.* 2006; 28:181-189.
20. Saxe MD, Battaglia F, Wang JW et al. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103:17501-17506.
21. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *J. Neurosci.* 2002; 22:629-634.
22. Balu DT, Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33:232-252.
23. Cayre M, Canoll P, Goldman JE. Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Prog. Neurobiol.* 2009; 88:41-63.
24. Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science.* 1996; 271:978-981.
25. Wichterle H, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration. *Neuron.* 1997; 18:779-791.
26. Mason HA, Ito S, Corfas G. Extracellular signals that regulate the tangential migration of olfactory bulb neuronal precursors: inducers, inhibitors, and repellents. *J. Neurosci.* 2001; 21:7654-7663.
27. Cheng MF. Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front. Neuroendocrinol.* 2013; 34:167-178.
28. Takemura NU. Evidence for neurogenesis within the white matter beneath the temporal neocortex of the adult rat brain. *Neurosci.* 2005; 134:121-132.
29. Wiltrot C, Lang B, Yan Y et al. Repairing brain after stroke: A review on post-ischemic neurogenesis. *Neurochem. Int.* 2007; 50:1028-1041.
30. Ishibashi S, Kuroiwa T, Sakaguchi M et al. Glectin-1 regulates neurogenesis in the subventricular zone and promotes functional recovery after stroke. *Exp. Neurol.* 2007; 207:302-313.
31. Zheng GQ, Cheng W, Wang Y et al. Ginseng total saponins enhance neurogenesis after focal cerebral ischemia. *J. Ethnopharmacol.* 2011; 133:724-728.
32. Wang Y, Zhao Z, Chow N et al. Activated protein C analog promotes neurogenesis and improves neurological outcome after focal ischemic stroke in mice via protease activated receptor. *Brain Res.* 2013; 1507:97-104.
33. Kang SS, Keasey MP, Arnold SA et al. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice. *Neurobiol. Disease.* 2013; 49:68-78.
34. Chern CM, Liao JF, Wang YH et al. Melatonin ameliorates neural function by promoting endogenous neurogenesis through the MT2 melatonin receptor in ischemic-stroke mice. *Free Radical Biol. Med.* 2012; 52:1634-1647.
35. Kaneko N, Sawamoto K. Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci. Res.* 2009; 63:155-164.
36. Jin K, Minami M, Lan JQ et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98:4710-4715.
37. Zhang RL, Zhang ZG, Zhang L et al. Proliferation and differentiation of progenitor cells in the cortex and the subventricular zone in the adult rat after focal cerebral ischemia. *Neurosci.* 2001; 105:33-41.
38. Dempsey RJ, Sailor KA, Bowen KK et al. Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF. *J. Neurochem.* 2003; 87:586-597.
39. Zhu DY, Liu SH, Sun HS et al. Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003; 23:223-229.
40. Arvidsson A, Collin T, Kirik D et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat. Med.* 2002; 8:963-970.
41. Thored P, Arvidsson A, Cacci E et al. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 2006; 24:739-747.
42. Lin R, Cai J, Nathan C et al. Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. *Neurobiol. Dis.* 2015; 74:229-239.
43. Gu W, Brannstrom T, Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after reversible photothrombotic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20:1166-1173.
44. Jiang Y, Wei N, Zhu J et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on local inflammation in experimental stroke of rat. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:1-10.
45. Palmer TD, Markakis EA, Willhoite AR et al. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J. Neurosci.* 1999; 19:8487-8497.
46. Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96:5768-5773.
47. Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3:65-71.
48. Li QQ, Qiao GQ, Ma J et al. Cortical neurogenesis in adult rats after ischemic brain injury: most new neurons fail to mature. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10:277-285.
49. Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A et al. Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells After stroke. *Stroke.* 2002; 33:1362-1368.

50. Kokaia Z, Thored P, Arvidsson A et al. Regulation of stroke-induced neurogenesis in adult brain--recent scientific progress. *Cereb. Cortex*. 2006; 16:i162-i167.
51. Liu J, Solway K, Messing RO et al. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J. Neurosci*. 1998; 18:7768-7778.
52. Salazar-Colocho P, Lanciego JL, Del Rio J et al. Ischemia induces cell proliferation and neurogenesis in the gerbil hippocampus in response to neuronal death. *Neurosci. Res*. 2008; 61:27-37.
53. Kee NJ, Preston E, Wojtowicz JM. Enhanced neurogenesis after transient global ischemia in the dentate gyrus of the rat. *Exp. Brain Res*. 2001; 136:313-320.
54. Pforte C, Henrich-Noack P, Baldauf K et al. Increase in proliferation and gliogenesis but decrease of early neurogenesis in the rat forebrain shortly after transient global ischemia. *Neurosci*. 2005; 136:1133-1146.
55. Yagita Y, Kitagawa K, Ohtsuki T et al. Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke*. 2001; 32:1890-1896.
56. Kisel AA, Chernyshova GA, Smol'yakova VI et al. Effect of fluoxetine on hippocampal neurogenesis after global cerebral ischemia in rats. *Neuroscience for medicine and psychology : XI International Interdisciplinary Congress*. 2015;198-199.
57. Kisel AA, Chernyshova GA, Smol'yakova VI et al. Hippocampal neurogenesis in the new model of global cerebral ischemia. *New Operational Technologies (Newot'2015) : proceedings of the 5th International Scientific Conference*. 2015; 030004:1-5.
58. Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell*. 2002; 110:429-441.
59. Iwai M, Hayashi T, Zhang WR et al. Induction of highly polysialylated neural cell adhesion molecule PSANCAM in postischemic gerbil hippocampus mainly dissociated with neural stem cell proliferation. *Brain Res*. 2001; 902:288-293.
60. Bendel O, Bueters T, von Euler M et al. Reappearance of hippocampal CA1 neurons after ischemia is associated with recovery of learning and memory. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2005; 25:1586-1595.
61. Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron*. 2004; 41:683-686.
62. Ma DK, Kim WR, Ming GL et al. Activity-dependent extrinsic regulation of adult olfactory bulb and hippocampal neurogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2009; 1170:664-673.
63. Ma DK, Ming GL, Song H. Glial influences on neural stem cell development: cellular niches for adult neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2005; 15:514-520.
64. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*. 2002; 417:39-44.
65. Zweifel L, Kuruvilla SR, Ginty DD. Functions and mechanisms of retrograde neurotrophin signalling. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6:615-625.
66. Faigle R, Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830:2435-2448.
67. Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev*. 2000; 14:2919-2937.
68. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann. Rev. Neurosci*. 2001; 24:677-736.
69. Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science*. 1994; 263:1618-1623.
70. Schabitz WR, Schwab S, Spranger M et al. Intraventricular brain derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1997; 17:500-506.
71. Yamashita K, Wiessner C, Lindholm D et al. Post occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of the middle cerebral artery in rat. *Metab. Brain Dis*. 1997; 12:271-280.
72. Schabitz WR, Berger C, Kollmar R et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke*. 2004; 35:992-997.
73. Ding J, Cheng Y, Gao S et al. Effects of nerve growth factor and Noggin-modified bone marrow stromal cells on stroke in rats. *J. Neurosci. Res*. 2011; 89:222-230.
74. Mashayekhi F. Neural cell death is induced by neutralizing antibody to nerve growth factor: an in vivo study. *Brain Dev*. 2008; 30:112-117.
75. Saito A, Narasimhan P, Hayashi T et al. Neuroprotective role of a proline-rich Akt substrate in apoptotic neuronal cell death after stroke: relationships with nerve growth factor. *J. Neurosci*. 2004; 24:1584-1593.
76. Cheng S, Ma M, Ma Y et al. Combination therapy with intranasal NGF and electroacupuncture enhanced cell proliferation and survival in rats after stroke. *Neurol. Res*. 2009; 31:753-758.
77. Rai KS, Hattiangady B, Shetty AK. Enhanced production and dendritic growth of new dentate granule cells in the middle-aged hippocampus following intracerebroventricular FGF-2 infusions. *Eur. J. Neurosci*. 2007; 26:1765-1779.
78. Aberg MA, Aberg ND, Hedbäcker H et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci*. 2000; 20:2896-2903.
79. Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA et al. Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience*. 2001; 107:603-613.
80. Hurtado-Chong A, Yusta-Boyo MJ, Vergaño-Vera E et al. IGF-I promotes neuronal migration and positioning in the olfactory bulb and the exit of neuroblasts from the subventricular zone. *Eur. J. Neurosci*. 2009; 30:742-755.
81. Hsieh J, Aimone JB, Kaspar BK et al. IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes. *J. Cell Biol*. 2004; 164:111-122.
82. Gluckman P, Klempt N, Guan J et al. A role for IGF-1 in the rescue of CNS neurons following hypoxic-ischemic injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1992; 182:593-599.
83. Yan YP, Sailor KA, Vemuganti R et al. Insulin-like growth factor-1 is an endogenous mediator of focal ischemia-induced neural progenitor proliferation. *Eur. J. Neurosci*. 2006; 24:45-54.

84. Cameron HA, Hazel TG, McKay RD. Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters. *J. Neurobiol.* 1998; 36:287-306.
85. Nacher J, Alonso-Llosa G, Rosell DR et al. NMDA receptor antagonist treatment increases the production of new neurons in the aged rat hippocampus. *Neurobiol. Aging.* 2003; 24:273-284.
86. Bernabeu R, Sharp FR. NMDA and AMPA/kainate glutamate receptors modulate dentate neurogenesis and CA3 synapsin-I in normal and ischemic hippocampus. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20:1669-1680.
87. Kluska MM, Witte OW, Bolz J et al. Neurogenesis in the adult dentate gyrus after cortical infarcts: effects of infarct location N-methyl-D-aspartate receptor blockade and anti-inflammatory treatment. *Neuroscience.* 2005; 135:723-735.
88. Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. N-methyl-D-aspartate receptor mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 14:10-18.
89. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2000; 20:9104-9110.
90. Khodanovich MY, Kisel AA, Chernysheva GA et al. Effect of Fluoxetine on Neurogenesis in Hippocampal Dentate Gyrus after Global Transient Cerebral Ischemia in Rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161:351-354.
91. Li WL, Cai HH, Wang B et al. Chronic Fluoxetine Treatment Improves Ischemia-Induced Spatial Cognitive Deficits Through Increasing Hippocampal Neurogenesis After Stroke. *J. Neurosci. Res.* 2009; 87:112-122
92. Taguchi N, Nakayama S, Tanaka M. Fluoxetine has neuroprotective effects after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mouse. *Resuscitation.* 2012; 83:652-656.
93. Borta A, Hoglinger GU. Dopamine and adult neurogenesis. *J. Neurochem.* 2007; 100:587-595.
94. Kotani S, Yamauchi T, Teramoto T et al. Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats. *Neuroscience.* 2006; 142:505-514.
95. Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 4:1573-1584.
96. Jakubs K, Bonde S, Iosif RE et al. Inflammation regulates functional integration of neurons born in adult brain. *J. Neurosci.* 2008; 28:12477-12488.
97. Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100:13632-13637.
98. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science.* 2003; 302:1760-1765.
99. Liu Z, Fan Y, Won SJ et al. Chronic treatment with minocycline preserves adult new neurons and reduces functional impairment after focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2007; 38:146-152.
100. Hoehn BD, Palmer TD, Steinberg GK. Neurogenesis in rats after focal cerebral ischemia is enhanced by indomethacin. *Stroke.* 2005; 36: 2718-2724.
101. Chapman KZ, Ge R, Monni E et al. Inflammation without neuronal death triggers striatal neurogenesis comparable to stroke. *Neurobiol. Dis.* 2015; 83:1-15.
102. Vallieres L, Campbell IL, Gage FH et al. Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6. *J. Neurosci.* 2002; 22:486-492.
103. Packer MA, Stasiv Y, Benraiss A et al. Nitric oxide negatively regulates mammalian adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100:9566-9571.
104. Zhang R, Zhang L, Zhang Z et al. A nitric oxide donor induces neurogenesis and reduces functional deficits after stroke in rats. *Ann. Neurol.* 2001; 50:602-611.
105. Zhu DY, Liu SH, Sun HS et al. Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003; 23:223-229.
106. Sehara Y, Hayashi T, Deguchi K et al. Distribution of inducible nitric oxide synthase and cell proliferation in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1093:190-197.
107. Chen J, Zacharek A, Zhang C et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice. *J. Neurosci.* 2005; 25:2366-2375.
108. Sun Y, Jin K, Childs JT et al. Neuronal nitric oxide synthase and ischemia-induced neurogenesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25:485-492.
109. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126:663-676.
110. Blum R, Heinrich C, Sánchez R et al. Neuronal network formation from reprogrammed early postnatal rat cortical glial cells. *Cereb. Cortex.* 2011; 21:413-424.
111. Heinrich C, Bergami M, Gascón S et al. Sox2-mediated conversion of NG2 glia into induced neurons in the injured adult cerebral cortex. *Stem Cell Reports.* 2014; 3:1000-1014.
112. Karow M, Sánchez R, Schichor C et al. Reprogramming of pericyte-derived cells of the adult human brain into induced neuronal cells. *Cell Stem Cell.* 2012; 11:p. 471-476.
113. Heinrich C, Spagnoli FM, Berninger B. In vivo reprogramming for tissue repair. *Nat. Cell Biol.* 2015; 17:204-211.
114. Niu W, Zang T, Zou Y et al. In vivo reprogramming of astrocytes to neuroblasts in the adult brain. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15:1164-1175.

Информация об авторах:

Ходанович Марина Юрьевна, д.б.н., профессор, Томский государственный университет;

Кисель Алена Андреевна, аспирант, Томский государственный университет.

Author information:

Marina Yu. Khodanovich, Dr. Sc., professor, Tomsk State University;

Alena A. Kisel, PhD-student, Tomsk State University.