

О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии

С.А. Горяйнов, С.В. Процкий, В.Е. Охотин, Г.В. Павлова, А.В. Ревущин, А.А. Потапов

ФГБУ «Институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН;

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

ФГБУН «Институт биологии гена» РАН (Москва)

Более 140 лет со времени своего открытия астроциты рассматривались как пассивные клеточные элементы головного мозга, а их основная функция, как предполагали, была ограничена участием в обеспечении трофического потенциала нейронов. Это нашло свое отражение в доктрине «нейронизма», которую на протяжении десятилетий поддерживали такие известные ученые, как H.W. von Waldeyer и S. Ramon y Cajal, являющийся автором утверждения, что «каждая нервная клетка — полностью автономный физиологический кантон». В последнее десятилетие произошел кардинальный пересмотр взглядов на иерархическое место астроцитов в мозге. Нейробиология выдвинула астроцит на место равноправного партнера нейрона в таких основополагающих функциях мозга, как модуляция синаптической передачи, глиотрансмиссия и регуляция микроциркуляции. Открытие нового элемента глии — NG2 клеток, идентификация взаимосвязей между астроцитарным синцитием и нейрональными сетями привели к значительному расширению и дополнению нейронной доктрины. Новая парадигма заставляет пересмотреть классические представления о роли астроглии в головном мозге в норме и патологии.

Ключевые слова: астроцит, глиотрансмиссия, астровазальный каплинг, трипартитный синапс, глиопатология

История открытия глии

Первое описание клеток принадлежит R. Hooke, который в XVII в., наблюдая за строением среза пробки дерева, выявил структуры, которые напомнили ему кельи монахов в монастыре [33]. Значительно позже изучено клеточное строение нервной системы. Так, в 1837 г. J.E. Purkinje описал клетки мозжечка, названные позже его именем [66]. Спустя 9 лет R. Virchow обнаружил, что нервные клетки скрепляются между собой клееподобным веществом — «Nervenkitt», которое было названо «глией» (для клея). Он и его современники считали, что «глия» — неструктурированное, соединительнотканное вещество, которое отделяет нервные клетки друг от друга и от кровеносных сосудов [83].

Астроциты как клеточные элементы впервые идентифицировал и описал ученик R. Virchow'a O. Deiters [20]. Несколько лет спустя J. Henle и F. Merkel визуализировали глиальную сеть в сером веществе мозга [30]. Термин «astrocyte» впервые был введен M. von Lenhossek [42]. Немного позже из астроглии выделили протоплазматические [9] и фибриллярные астроциты [37]. Фибриллярные астроциты распространены преимущественно в белом веществе, а протоплазматические — в сером.

В конце XIX—начале XX в. были другие типы глиальных клеток — олигодендроглия, микроглия, эпендимальные клетки и клетки Schwann в периферической нервной системе. Олигодендроглия была впервые описана в результате совместных исследований W. Penfield, Pio Del Rio-Hortega и S. Ramon y Cajal в La Residencia des Estudiantes, Laboratorio de Histopatología в Мадриде в 1924 г. W. Penfield охарактеризовал ее как «третий элемент», описанный ранее S. Ramon y Cajal и названный им «неастроцитарные глиальные клетки» [68].

NG2 глия — новый, пятый подтип глии в ЦНС наряду с астроглией, олигодендроглией, микроглией и эпендимокитами [38]. NG2 клетки или полидендрокиты или синантоциты (от греч. synanto — «для контакта») несут на своей поверхности NG2 протеогликан [58] и отличаются от других подтипов глии по морфологическим, антигенным и функциональным свойствам. Одна из фундаментальных функций NG2 глии — участие в репарации повреждений. Так, некоторыми исследователями описана возможность дифференцировки NG2 глии в олигодендрокиты в условиях *in vitro*, в связи с чем полидендрокиты рассматриваются как стволовые нервные клетки [85].

Роль и значение астроглии головного мозга в норме

Морфологические характеристики астроцитов мозга человека обнаруживают свои уникальные особенности по сравнению с таковыми у других млекопитающих [60]. В филогенезе соотношение между числом астроцитов и нейронов увеличивается и достигает своего пика в мозге человека [110; 111]. Так, в слоях I и IV коры головного мозга крысы соотношение числа нейронов и глиальных клеток составляет 2,5:1, в то время как у человека — 1,65:1 [53; 74]. Размер протоплазматического астроцита мозга человека в 2,5–3 раза больше, чем у грызунов, и имеет от 3 до 10 раз больше первичных отростков и концевых ножек, обладающих более сложным характером арборизации [80].

Важнейшей функцией астроглии является обеспечение нейронов энергетическим субстратом — в частности, лактатом, с помощью процесса анаэробного гликолиза [53]. Кроме того, астроциты головного мозга принимают участие: а) в модуляции синаптической передачи с помощью глиотрансмиттеров [11, 55]; б) в регуляции микроциркуляторных процессов посредством синтеза и выделения различных вазоактивных веществ [8, 80]; в) в формировании кратковременной и долгосрочной памяти [31]; г) в иммунном ответе [24]; д) в синаптогенезе [64]; е) в контроле

водно-ионного баланса в мозге [75]. Вклад в регуляцию водно-ионного гомеостаза со стороны астроцитов достигается участием мембранного канала аквапорина-4, который локализуется на их ножках [75].

Связи между клетками в головном мозге включают химические и электрические синапсы, нейро-глиальные и глиально-глиальные контакты. Астроциты головного мозга соединены между собой в сети с помощью белков посредством межклеточных контактов — gap junction [26]. Gap junction communication (GJC) играют решающую роль в межклеточной коммуникации, поддерживая биохимическое, ионное и электрическое сцепление между смежными клетками, и состоят из двух полуканалов (коннексонов). Каждый коннексон содержит шесть белков-коннексинов, которые формируют водные поры, обеспечивающие передачу ионов [39]. С помощью GJC астроциты, подобно миокардиоцитам, образует **функциональный синцитий**, позволяющий передавать возбуждение между несвязанными синапсами посредством волнообразного повышения концентрации иона кальция [72]. Передача сигналов в астроцитарном синцитии осуществляется как медленное колебательное повышение концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) длительностью 10–60 сек, модулирующееся одновременной деятельностью различных синаптических входов [77]. Это явление лежит в основе внесинаптической передачи сигналов «дальнего действия» по астроцитарным сетям. В свою очередь, изменение концентрации иона кальция является сигналом, который запускает процесс глиотрансмиссии [62].

Понятие о глиотрансмиссии

Под глиотрансмиссией понимают процесс выделения глиальными клетками глиотрансмиттеров, оказывающих модулирующее воздействие на функцию синапсов. Глиотрансмиттеры — это вещества, отвечающие следующим критериям: 1) они синтезируются и депонируются в глии; 2) вызывают в течение долей секунды быстрый ответ в смежных клетках; 3) заинтересованы в патологических и физиологических процессах в ответ на различные стимулы [62]. Выделяя глиотрансмиттеры во внеклеточное пространство, астроциты используют несколько различных механизмов, основным из которых является экзоцитоз [62]. В последнее время предпринята попытка разделить и классифицировать глиотрансмиттеры на три основных класса. К ним относятся: аминокислоты (D-серин, глутамат), нуклеотиды (аденозинтрифосфорная кислота — АТФ) и пептиды (предсердный натрийуретический фактор) [62]. Кроме того, в астроцитах синтезируются газовые трансмиттеры, в частности, оксид азота (NO), оксид углерода (CO) и сероводород (H_2S).

Глутамат синтезируется в астроцитах de novo как побочный продукт цикла трикарбоновых кислот из альфа-кетоглутарата [32] и является ключевым передатчиком двунаправленной коммуникации между астроцитами и нейронами [54]. Одной из основных функций астроцитов является переработка внеклеточного глутамата с помощью системы натрий-зависимых глутаматных транспортеров, большинство из которых связано с синапсами [45, 57, 76].

D-серин синтезируется в астроцитах из L-серина с помощью фермента сериновой рацемазы и является эндогенным лигандом для нечувствительного к стрихнину глицинового участка NMDA-рецептора [87]. D-серин участвует в синап-

тической пластичности [46] и феномене долговременной потенциации [73]. Синтез и механизмы деградации D-серина — потенциальные фармакологические мишени для лечения болезни Альцгеймера и шизофрении [73].

Нуклеотид АТФ является доминирующим глиотрансмиттером астроцитов и депонируется в них в двух различных органеллах — секреторных везикулах и лизосомах [61, 62]. АТФ является котрансмиттером в центральной и периферической нервной системах и участвует в патогенезе нейропатической боли, черепно-мозговой травмы, ишемии, нейродегенеративных заболеваний и эпилепсии, составляя самостоятельный раздел нейронауки — пуринаргическую неврологию [16].

Благодаря двум главным системам передачи сигналов — глутаматэргической и пуринаргической — астроциты способны получать все типы химической передачи, происходящей в мозге. Астроциты вовлечены в рецепцию неограниченного количества веществ, медиаторов, нейрогормонов, нейромодуляторов и нейротрансмиттеров [10, 82].

Предсердный натрийуретический фактор — один из основных глиотрансмиттеров — пептидов, выделяющийся астроцитами с помощью механизма экзоцитоза. Он обладает мочегонными свойствами и участвует в регуляции мозгового кровотока [47].

Наряду с глиотрансмиттерами, описанными выше, в астроцитах головного мозга синтезируются и газовые трансмиттеры — оксид азота (NO), оксид углерода (CO) и сероводород (H_2S). Впервые концепция об оксиде азота (NO) как об объемном нейротрансмиттере была выдвинута Д. Гэлли и поддержана Нобелевским лауреатом Д. Эдельманом. Согласно расчетам авторов, путь прохождения импульсов по синаптической цепочке от голубоватого места к неокортексу включает 1000 нейронов и составляет примерно 38 см; при объемном способе сигнализации тот же импульс активирует до 100 тыс. клеток, а общая длина их потенциальных кортико-петальных волокон составляет 170 м [3]. Оксид азота имеет множество точек приложения. Во-первых, он поддерживает достаточный уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках, что необходимо для активации калиевых каналов. Во-вторых, ингибирует фермент гидроксилазу и синтез вазоконстриктора 20-НЕТЕ, способствуя вазодилатации [7].

Оксид углерода (CO) синтезируется астроцитами с помощью окислительного катаболизма гема при участии фермента гемоксигеназы. В определенной степени действие оксида азота и оксида углерода в головном мозге схожее, однако у CO имеются свои особенности, как у газового трансмиттера [50]. Считается, что большинство из известных эффектов оксида углерода обусловлены активацией гуанилатциклазы и протеинкиназ [15]. CO участвует в регуляции тонуса сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток, нейротрансмиссии, агрегации тромбоцитов, а также в механизмах воспаления и апоптоза.

Сероводород (H_2S) синтезируется в астроцитах из цистеина с помощью кальций-зависимого фермента цистатион-бета-синтазы [78]. Сероводород выполняет функции синаптического модулятора и нейротропика, защищая мозг от окислительного стресса, участвует в механизмах памяти, а также является внутриклеточным мессенджером [67].

Таким образом, астроциты, будучи электрически невозбудимыми, используют множество различных механизмов для меж- и внутриклеточной передачи сигналов и модулируют работу синаптических сетей [28; 44; 52; 64; 65]. Получая сигналы от множества синапсов, астроцит интегрирует эту информацию и взаимодействует с нейронами, эндотелиоцитами сосудов и другими астроцитами. В конечном счете нейроглиальное взаимодействие осуществляется посредством нейронных кругооборотов и астроцитарных сетей [81].

Нейроваскулярный каплинг (coupling)

Увеличение энергетических затрат нейронов в области их повышенной активности приводит к увеличению скорости локального кровотока. Этот феномен, известный в настоящее время как «нейроваскулярное сцепление» (coupling), был впервые детально описан А. Mosso [49] и позже подтвержден Ch. Sherrington. Основную роль в нейроваскулярном сцеплении (каплинге) играют астроциты благодаря их тесному контакту как с нейронами, так и с сосудами. После открытия глиотрансмиссии были описаны различные вазодилататорные и вазоконстрикторные вещества, синтезируемые и депонируемые астроцитами, а также установлена роль ионов кальция в процессе каплинга [48, 53]. Регуляция кровотока астроцитами сложный, многофакторный, до конца не раскрытый процесс (рис. 1). Механизмы поддержания сосудистого тонуса являются результатом комплексного взаимодействия гладкомышечных клеток сосудов и различных вазоактивных факторов, синтезированных нейронами, астроцитами и эндотелиоцитами [21, 87].

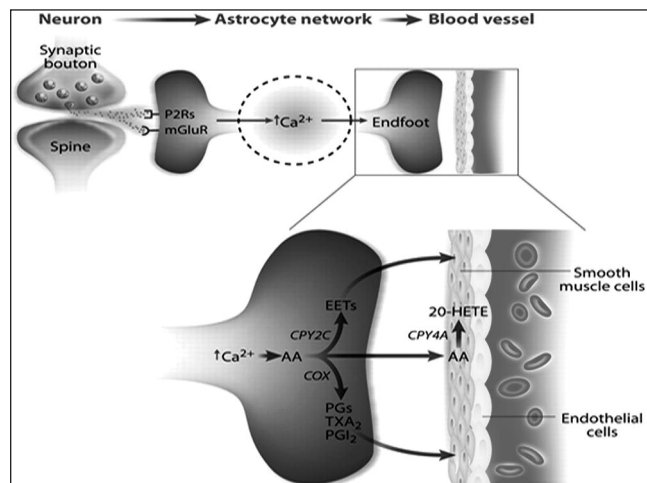


рис. 1: Схема процесса нейроваскулярного каплинга. В результате работы синапса нейромедиатор (глутамат) воздействует на глутаматные рецепторы ножки астроцита, что приводит к изменению уровня иона кальция и выделению астроцитом вазоактивных агентов, в частности, вазоконстриктора 20-HETE.

Источник: Haydon P.G. et al. *Physiol. Rev.* 86: 1009-1031, 2006 [27].

Трипаритный синапс

Открытие двунаправленной связи между астроцитами и нейронами изменило прежние представления о классическом синапсе как о двухкомпонентном образовании [12]. Глиотрансмиссия оказывает влияние на модуляцию синаптической передачи в нейронах с помощью воздей-

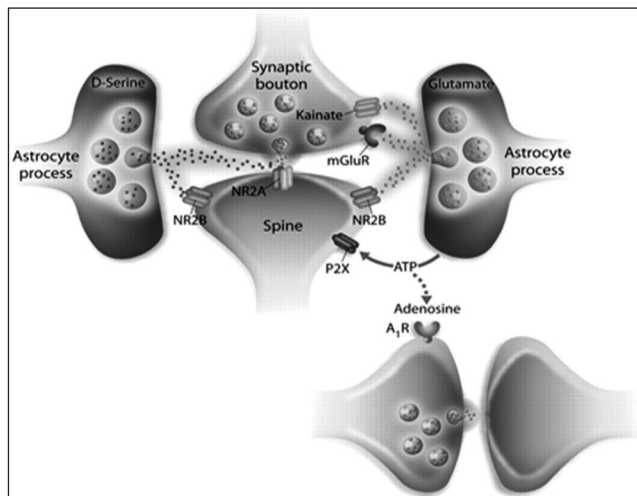


рис. 2: Схема работы трипаритного синапса. Астроцит регулирует синаптическую передачу, действуя на пред- и постсинаптические мембраны нейронов посредством глиотрансмиссии глутамата, D-серина и АТФ:

- 1) глутамат воздействует на пресинаптические метаботропные глутаматные и каинатные рецепторы, увеличивая синаптическую передачу. Постсинаптические мишени глутамата – NMDA-рецепторы, активация которых приводит к деполяризации мембраны нейрона; 2) D-серин действует на глициновый участок NMDA-рецептора и регулирует синаптическую пластичность; 3) АТФ действует на постсинаптические P2X рецепторы, деполяризуя мембрану нейрона. После гидролиза АТФ превращается в аденозин, который воздействует на пресинаптические рецепторы A1, вызывая депрессию синаптической передачи [27].

Источник: Haydon P.G. et al. *Physiol. Rev.* 86: 1009-1031, 2006; doi:10.1152/physrev.00049.2005 [27]

ствия на соответствующие рецепторы [28]. Эта сопряженная с морфологической и физиологической точками зрения система получила название «трипаритный синапс» [25]. Трипаритный синапс – структура, состоящая из 3-х элементов: пресинапса, постсинапса и связанной с ними ножки астроцита [25, 46]. Один протоплазматический астроцит коры мозга человека интегрирует до 2 млн синапсов в его территориальной области, в то время как в мозге крысы – только от 20 тыс. до 120 тыс. синаптических контактов [80]. На основании данных о тесной взаимосвязи астроглии и синапсов в 2001 г. сформулировано понятие «функциональная нейроастроглиальная единица» в центральной нервной системе [26].

Астроциты управляют синаптогенезом, синаптической пластичностью и синаптической передачей (рис. 2). При повреждении астроцита работа синапса прекращается [64].

Роль и значение астроглии при патологии головного мозга

Патологический потенциал нейроглии был известен очень давно, и несколько видных неврологов XIX–XX вв. отмечали возможную роль глии в возникновении и прогрессировании неврологических и психических заболеваний [1, 2, 4, 6, 22, 59]. Любое повреждение мозга затрагивает астроциты, а их функция в условиях патологии в очень большой степени определяет степень повреждения нейронов. В настоящее время многие заболевания мозга относят к первичным астропатиям, например, печеночную энцефалопатию.

тию и болезнь Александра [80]. Астроциты вовлечены во все формы острой и хронической патологии головного мозга [17]. Это привело ряд исследователей к введению в фундаментальную и клиническую неврологию термина «глиопатология» [79]. В ряде научных работ сформулировано понятие «патологический потенциал астроглии» [17].

При патологических воздействиях астроцит ограничивает зону повреждения и участвует в репарации нарушенной функции головного мозга [63]. В различных моделях ишемии и/или травмы головного мозга уменьшается количество глутаматного белка-транспортера EAAT2 [70]. Реактивные астроциты после экспериментальной ишемии экспрессируют в основном белок-транспортер глутамата EAAT1. Эта нейропротективная реакция защищает мозг от эксайтотоксического действия глутамата [14]. Транспортеры аминокислот EAAT могут быть перспективной мишенью для фармакотерапии черепно-мозговой травмы, в патогенезе которой потеря глутаматных транспортеров способствует вторичному повреждению головного мозга. Специфическая фармакологическая терапия, направленная на коррекцию состояния глутаматных транспортеров, может ограничить повреждение нейронов при различных видах патологии головного мозга [14].

Широко изучается молекулярная и клеточная основа церебральной ишемии [34, 71]. Так, при экспериментальной ишемии происходит увеличение синтеза астроцитами вазоконстриктора 20-НЕТЕ [40] и резкое повышение концентрации глутамата с последующей активацией инотропных NMDA рецепторов, что приводит к эксайтотоксичности и гибели нейронов [56]. В ряде работ показана протекторная роль реактивных астроцитов в зоне пенумбры при острой ишемии. В экспериментах были выведены линии мышей, лишенных способности синтезировать промежуточные филаменты, глиофибрилярный кислый белок (GFAP) и виментин (белки — признаки реактивных астроцитов). Спустя семь дней после окклюзии средней мозговой артерии объем инфаркта был на 210–350% больше у GFAP (-/-) мышей [43]. В первые часы в зоне пенумбры наблюдается умеренный ацидоз и увеличение уровня иона калия. С ростом этих показателей нарушается функция нейронов и происходит их гибель. Однако нейроны становятся более уязвимыми только при нарушении нормальной функции астроглии. В настоящее время доказана связь дисфункции астроцитов и гибели нейронов при острой ишемии мозга в эксперименте у крыс [40].

В эксперименте показана экспрессия нестин-положительных глиальных клеток вокруг зоны инфаркта и их последующая дифференцировка в нейроны, астроциты и олигодендроциты [51]. В процессе развития острой ишемии происходит перемещение множества полипотентных прогениторных GFAP-позитивных клеток субвентрикулярной зоны к очагу вокруг зоны инфаркта. Эти клетки являющиеся источником нейрогенеза в субвентрикулярной и субгранулярной зоне взрослого человека [5]. Нейрогенез в перинфарктной зоне тесно связан с ангиогенезом посредством сосудистых факторов роста, хемокинов и наиболее активно отмечается в течение первых десяти дней после инсульта [5].

Широко дискутируется роль нарушения синтеза вазодилатора ЕЕТ в патогенезе мигрени и вазоспазма после различных субарахноидальных кровоизлияний [36]. Дисфункция астроцита наблюдается при болезни Альцгеймера, длительной депрессии, лейкодистрофии, воспалительных и демиелинизирующих процессах; инфек-

циях, отеке мозга, метаболических энцефалопатиях, интоксикации металлами, нейродегенеративных заболеваниях, шизофрении, эпилепсии [18, 35, 52, 77]. Нарушение пуриnergической трансмиссии выявлено при различных видах болевых синдромов и мигрени [16]. Астроциты играют ведущую роль в патогенезе энцефалопатии Вернике [29]. Патология глиального глутаматного транспортера GLT-1 выявлена при болезни Гентингтона [13]. Блок глиотрансмиссии АТФ — новая перспективная мишень фармакотерапии эпилепсии [16]. Выявление роли астроцитов при различной патологии головного мозга ведет нас к поиску новых фармакологических мишеней для лечения этих заболеваний [19].

Таким образом, патология мозга в очень большой степени является патологией астроглии, которая определяет степень гибели нейронов и масштаб неврологического дефицита. Астроглия сочетает в себе две противоположности: с одной стороны, она защищает страдающую ткань мозга, ограничивая поврежденную область, а с другой — может стать причиной необратимых повреждений [23].

Заключение

Общие представления о функциях мозга до конца XX в. находились в согласии с принципом нейронной доктрины, из которой следует, что нейронные сети являются главным и основным субстратом организации высшей нервной деятельности. Парадигма изменилась в течение первого десятилетия XXI века. Оказалось, что нейронные сети встроены в более многочисленный и, вероятно, не менее сложный континуум электрически невозбудимой нейроглии, которая использует множество различных механизмов межклеточной сигнализации. Контроль над концентрацией ионов, нейромодуляторов и нейромедиаторов имеет фундаментальное значение для нормальной работы нейронных сетей.

Нейроглия достигает максимального развития у млекопитающих. Возрастание сложности мозга сопровождается увеличением числа глиальных клеток и усложнением геометрии их ножек [79, 81]. Ввиду тесной взаимосвязи синаптических сетей и астроцитов, последние стали рассматриваться в качестве интегрального компонента, заинтересованного в вычислительных функциях мозга. В информационном процессинге глия включается в выполнение различных функций, присущих нейронам: она «распознает» поступающую информацию, усиливает возникающие сигналы и депонирует избыток оборота трансмиссивов, которые формируют информационную продукцию. Однако астроглия выполняет свою роль в этих процессах специфическими, отличными от нейронов способами. Несмотря на «глиальный взрыв», который наблюдается в нейронауках в настоящее время, фундаментальный вопрос — вовлечена ли нейроглия в познание и обработку информации — остается открытым для различных гипотез и предположений. Окончательный ответ на этот вопрос остается за будущими исследованиями. В то же самое время, участие астроцитарных сетей в обработке информации может представлять собой некий резерв для дальнейшего развития и увеличения познавательной возможности мозга человека.

Человеческий мозг уникален в своей познавательной деятельности, которая требует формирования сложных многоуровневых нейроглиальных сетей и многочисленных

уровней интеграции. Нейронные сети взаимодействуют с невероятно более сложными глиальными сетями, формируя сложнейшую нейронально-глиальную «диффузную невральную сеть», или как ее определяют в англоязычной литературе neuronal-glia “diffuse neural net” [80].

Хотя наши знания о роли астроглии в патологии головного мозга еще остаются фрагментарными, можно констатировать, что к настоящему моменту доказана роль астроцитов

в патогенезе ряда заболеваний головного мозга, в связи с чем последние предлагается рассматривать в контексте глиопатологии и астропатологии [23, 79]. Бесспорно чрезвычайно высокая специализация нейронных сетей, которые передали нейроглии все функции по своему «обслуживанию», делает нейроны весьма уязвимыми при различных воздействиях. Можно с уверенностью полагать, что в подавляющем большинстве случаев при патологии головного мозга болеет не только нейрон, но и астроцит.

Список литературы

1. Белецкий В.К. Норма и патология мезоглии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, Москва, 1933.
2. Боголепов Н.Н. О роли глии при сосудистых поражениях головного мозга. В кн.: Вопросы сосудистой патологии головного и спинного мозга, 1964, вып. 3. Кишинев; 33–40.
3. Охотин В.Е., Калинин С.Г., Дудина Ю.В. NO-эргическая трансмиссия и NO как объемный транмиттер. Эффекты оксида азота, механизмы синаптической пластичности и эпилептогенеза. Журн. Успехи физиологических наук 2002; апрель-июнь; 33 (2): 41–55.
4. Ройтбак А.И. В кн.: Глия и ее роль в нервной деятельности. Спб.: Наука, 1993.
5. Alvarez-Buylla A., Lim D.A. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. Neuron. 2004 Mar 4; 41 (5): 683–686.
6. Alzheimer A. 1910 Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. In: Nissl, F., Alzheimer, A. (Eds.). Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Anatomie der Geisteskrankheiten. Gustav Fischer, Jena, pp. 401–562.
7. Alonso-Galicia M., Hudetz A.G., Shen H. et al. Contribution of 20-HETE to vasodilator actions of nitric oxide in the cerebral microcirculation. 1999. Stroke 30: 2727–2734.
8. Anderson C.M., Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. Trends Neurosci. 2003 Jul; 26 (7): 340–344; author reply 344–345.
9. Andriezen W.L., 1893. The neuroglia elements of the brain. Br. Med. J. 2, 227–230.
10. Araque A., Martin E.D., Perea G., Arellano J.I. et al. Synaptically released acetylcholine evokes Ca^{2+} elevations in astrocytes in hippocampal slices. J Neurosci. 2002 Apr 1; 22(7):2443–50.
11. Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends Neurosci. 1999 May; 22 (5): 208–215.
12. Araque A. Astrocytes process synaptic information. Neuron Glia Biol. 2008 Feb; 4 (1): 3–10. Epub 2009 Feb 27.
13. Behrens P.F., Franz P., Woodman B. et al. Impaired glutamate transport and glutamate-glutamine cycling: downstream effects of the Huntington mutation. 2002 Brain 125 (Pt 8): 1908–1922.
14. Beschoner R., Dietz K., Schauer N. et al. Expression of EAAT1 reflects a possible neuroprotective function of reactive astrocytes and activated microglia following human traumatic brain injury. 2007 Histol Histopathol 22 (5): 515–526.
15. Bilban M., Haschemi A., Wegiel B. et al. Heme oxygenase and carbon monoxide initiate homeostatic signaling. 2008 J Mol Med 86 (3): 267–279.
16. Burnstock G. Purinergic signalling: past, present and future. Braz J Med Biol Res 2009 42 (1): 3–8.
17. Chvátal A., Anderová M., Neprasová H., Prajerová I. et al. Pathological potential of astroglia. Physiol Res. 2008;57 Suppl 3:S101–10. Epub 2008 May 13.
18. D'Ambrosio R. Does glutamate released by astrocytes cause focal epilepsy? Epilepsy Curr. 2006 Sep-Oct; 6 (5): 173–176.
19. De Keyser J., Mostert J.P., Koch M.W. Dysfunctional astrocytes as key players in the pathogenesis of central nervous system disorders. J Neurol Sci. 2008 Apr 15; 267 (1–2): 3–16. Epub 2007 Nov 1.
20. Deiters O., 1865. Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugethiere. Vieweg, Braunschweig.
21. Dora K.A. Does arterial myogenic tone determine blood flow distribution in vivo? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Oct; 289 (4): H1323–5.
22. Frommann C., 1878. Untersuchungen über die Gewebsveränderungen bei der Multiplen Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Verlag von Gustav Fischer, Jena.
23. Giaume C., Kirchhoff F., Matute C. et al. Glia: the fulcrum of brain diseases. Cell Death Differ. 2007 Jul; 14 (7): 1324–1335.
24. Girvin A.M., Gordon K.B., Welsh C.J., Clipstone N.A. et al. Differential abilities of central nervous system resident endothelial cells and astrocytes to serve as inducible antigen-presenting cells. Blood. 2002 May 15; 99 (10): 3692–3701.
25. Halassa M.M., Fellin T., Haydon P.G. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. 2007 Trends Mol Med 13 (2): 54–63.
26. Haydon P.G. Glia: listening and talking to the synapse. Nat. Rev. 2001 Neurosci 2: 185–193.
27. Haydon P.G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. Physiol Rev. 2006 Jul; 86 (3): 1009–1031.
28. Haydon P.G., Blendy J., Moss S.J., Rob Jackson F. Astrocytic control of synaptic transmission and plasticity: a target for drugs of abuse? 2009 Neuropharmacology 56 Suppl 1: 83–90.
29. Hazell A.S., Sheedy D., Oanea R. et al. Loss of astrocytic glutamate transporters in Wernicke encephalopathy. Glia. 2009 Jun 29. [Epub ahead of print].
30. Henle J., Merkel F., 1869. Über die sogenannte Binde substanz der Centralorgane des Nervensystems. Z. Med. 34, 49–82.
31. Hertz L., Gibbs M.E. What learning in day-old chickens can teach a neurochemist: focus on astrocyte metabolism. J Neurochem. 2009 May; 109 Suppl 1:10–16.
32. Hertz L., Dringen R., Schousboe A., Robinson S.R. Astrocytes: glutamate producers for neurons. J. Neurosci Res. 1999 Aug 15; 57 (4): 417–428.
33. Hooke R. 1665. Micrographia: or, some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses. London: J. Martyn and J. Allestry.
34. Iadecola C., Ross M.E. Molecular pathology of cerebral ischemia: delayed gene expression and strategies for neuroprotection. Ann N Y Acad Sci. 1997 Dec 19; 835: 203–217.
35. Iadecola C., Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. Nat Neurosci. 2007 Nov; 10 (11): 1369–1376.
36. Iliff J.J., Wang R., Zeldin D.C., Alkayed N.J. Epoxyeicosanoids as mediators of neurogenic vasodilation in cerebral vessels. J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 May; 296 (5): H1352–63.

37. Kölliker A., 1893. Handbuch der Gewebelchre des menschen. Wilhelm Engelmann, Leipzig.
38. Krawczyk A., Jaworska-Adamu J. Synantocytes: the fifth type of glia? In comparison with astrocytes. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010 Jan; 48 (2): 173–177.
39. Kumar N.M., Gilula N.B. The gap junction communication channel. *Cell.* 1996 Feb 9; 84 (3): 381–388.
40. Largo C., Cuevas P., Herreras O. Is glia disfunction the initial cause of neuronal death in ischemic penumbra? *Neurol Res.* 1996 Oct; 18 (5): 445–448.
41. Lee W., Parpura V. Micropatterned substrates for studying astrocytes in culture. *Front Neurosci.* 2009 Dec 15; 3 (3): 381–387.
42. Lenhosek M.V., 1891. Zur Kenntnis der Neuroglia des menschlichen Rückenmarkes. *Verh. Anat. Ges.* 5, 193–221.
43. Li L., Lundkvist A., Andersson D. et al. Protective role of reactive astrocytes in brain ischemia. 2008 *J Cereb Blood Flow Metab* 28 (3): 468–481.
44. Liauw J., Hoang S., Choi M. et al. Thrombospondins 1 and 2 are necessary for synaptic plasticity and functional recovery after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008 Oct; 28 (10): 1722–1732. Epub 2008 Jul 2.
45. Maragakis N.J., Rothstein J.D. Glutamate transporters: animal models to neurologic disease. 2008 *Neurobiol Dis* 15: 461–473.
46. Martineau M., Baux G., Mothet J.P. Gliotransmission at central glutamatergic synapses: D-serine on stage. 2006 *J Physiol Paris* 99 (2–3): 103–110.
47. McKenzie J.C., Juan Y.W., Thomas C.R. et al. Atrial natriuretic peptide-like immunoreactivity in neurons and astrocytes of human cerebellum and inferior olivary complex. *J. Histochem Cytochem.* 2001 Nov; 49 (11): 1453–1467.
48. Metea M.R., Newman E.A. Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci.* 2006 Mar 15; 26 (11): 2862–2870.
49. Mosso A. Sulla circolazione del sangue nel cervello dell'uomo, Roma, 1880.
50. Mustafa A.K., Gadalla M.M., Snyder S.H. Signaling by gasotransmitters. 2009 *Sci Signal* 2 (68): re2.
51. Nakagomi T., Taguchi A., Fujimori Y. et al. Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells from post-stroke cerebral cortex in mice. *Eur J Neurosci.* 2009 May; 29 (9): 1842–1852. Epub 2009 Apr 17.
52. Nagele R.G., Wegiel J., Venkataraman V. et al. Contribution of glial cells to the development of amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2004 May-Jun; 25 (5): 663–674.
53. Nedergaard M., Ransom B., Goldman S.A. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci.* 2003 Oct; 26 (10): 523–530.
54. Nedergaard M., Takano T., Hansen A.J. Beyond the role of glutamate as a neurotransmitter. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Sep; 3 (9): 748–755.
55. Newman E.A. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. 2003 *Trends Neurosci.* 26 (10): 536–542.
56. Nicholls D., Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. 1990. *Trends Pharmacol Sci* 11: 462–468.
57. Nicholls J.G., Martin A.R., Wallace B.G. et al. From Neuron to Brain, Fifth Edition, Sunderland, Massachusetts 2001.
58. Nishiyama A. Polydendrocytes: NG2 cells with many roles in development and repair of the CNS. *Neuroscientist.* 2007 Feb; 13 (1): 62–76.
59. Nissl F., 1899. Ueber einige Beziehungen zwischen Nervenzellerkrankungen und gliiSsen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. *Arch. Psychiat.* 32, 1–21. Niwa et al., 2000.
60. Oberheim N.A., Takano T., Han X. et al. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci.* 2009 Mar 11; 29 (10): 3276–3287.
61. Pangrsic T., Potokar M., Stenovec M. et al. Exocytotic release of ATP from cultured astrocytes. 2007 *J Biol Chem.* 282 (39): 28749–28758.
62. Parpura V., Zorec R. Gliotransmission: Exocytotic release from astrocytes. *Brain Res Rev.* 2010 May; 63 (1–2): 83–92. Epub 2009 Dec 4.
63. Pekny M., Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia.* 2005 Jun; 50 (4): 427–434.
64. Pfrieger F.W., Barres B.A. New views on synapse-glia interactions. *Curr Opin Neurobiol.* 1996 Oct; 6 (5): 615–621.
65. Pfrieger F.W., Barres B.A. Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. *Science.* 1997 Sep 12; 277 (5332): 1684–1687.
66. Purkinje J.E., 1837. Neueste Beobachtungen über die Struktur des Gehirns. *Opera Omnia.*
67. Qu K., Lee S.W., Bian J.S. et al. Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology. 2008 *Neurochem Int* 52 (1–2): 155–165.
68. Ramyn y Cajal S., 1920. Algunas consideraciones sobre la mesoglia de Robertson y Rio-Hortega. *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid* 18, 109–127.
69. Cajal Ramon. Contribucion al conocimiento de la neuroglia del cerebro humano. 1913 *Trab Lab Invest Biol* 11, 255–315.
70. Rebel A., Koehler R.C., Martin L.J. In situ immunoradiographic method for quantification of specific proteins in normal and ischemic brain regions. 2005 *J. Neurosci Methods* 143: 227–235.
71. Rossi D.J., Oshima T., Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. 2000 *Nature* 403: 316–321.
72. Schipke C.G., Kettenmann H. Astrocyte responses to neuronal activity. *Glia.* 2004 Aug 15; 47 (3): 226–232.
73. Scolari M.J., Acosta G.B. D-serine: a new word in the glutamatergic neuro-glia language. 2007 *Amino Acids* 33 (4): 563–574.
74. Sherwood C.C., Stimpson C.D., Raghanti M.A. et al. Evolution of increased glia-neuron ratios in the human frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Sep 12; 103 (37): 13606–13611. Epub 2006 Aug 28.
75. Simard M., Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience.* 2004; 129 (4): 877–896.
76. Struzynska L. A glutamatergic component of lead toxicity in adult brain: the role of astrocytic glutamate transporters. *Neurochem Int.* 2009 Jul-Aug; 55 (1–3): 151–156.
77. Tian G.F., Azmi H., Takano T. et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med.* 2005 Sep; 11 (9): 973–981. Epub 2005 Aug 14.
78. Umemura K., Kimura H. Hydrogen sulfide enhances reducing activity in neurons: neurotrophic role of H₂S in the brain? *Antioxid Redox Signal* 2007 9 (11): 2035–2041.
79. Verkhratsky A., Parpura V. Recent advances in (patho)physiology of astroglia. *Acta Pharmacol Sin.* 2010 Sep; 31 (9): 1044–1054. Epub 2010 Aug 9.
80. Verkhratsky A., Parpura V., Rodríguez J.J. Where the thoughts dwell: the physiology of neuronal-glia "diffuse neural net". *Brain Res Rev.* 2011 Jan 7; 66 (1–2): 133–51. Epub 2010 Jun 9.
81. Verkhratsky A., Toescu E.C. Neuronal-glia networks as substrate for CNS integration. *J Cell Mol Med.* 2006 Oct-Dec; 10 (4): 826–836.
82. Verkhratsky A., Steinhöuser C. Ion channels in glial cells. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Apr; 32 (2–3): 380–412.
83. Virchow R., 1856. Gesammelte Abhandlungen zyrwissenschaftlichen Medizin. Verlag von Meidinger Sohn & Comp, Frankfurt.
84. Webster H., Aström K.E. Gliogenesis: historical perspectives, 1839–1985. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2009; 202: 1–109.
85. Wigley R., Hamilton N., Nishiyama A. et al. Morphological and physiological interactions of NG2-glia with astrocytes and neurons. *J Anat.* 2007 Jun; 210 (6): 661–670. Epub 2007 Apr 25.
86. Wolosker H., Blackshaw S., Snyder S.H. Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Nov 9; 96 (23): 13409–13414.
87. Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S. et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. 2003 *Nat Neurosci* 6: 43–50.

About astroglia in the brain and pathology

S.A. Goryaynov, S.V. Protsky, V.E. Okhotin, G.V. Pavlova, A.V. Revischin, A.A. Potapov

*N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences;
Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Institute of Gene Biology, RAS (Moscow)*

Key words: astrocyte, gliotransmission, neurovascular coupling, tripartite synapse, gliopathology

More than 140 years astrocytes were described as passive cellular elements of the brain, and their function was limited participation in providing trophic potential of neurons. It was described as doctrine of "neuronism" which supported such famous scientists as H.W. von Waldeyer and S. Ramon y Cajal, who is the author of phrases "each nerve cell – a fully autonomous physiological canton" [68]. During last time we can see a revision of views on the role of astrocytes in the brain. Astrocyte is equal

partner of the neuron in such fundamental functions of the brain, as modulation of synaptic transmission, gliotransmission and regulation of microcirculation. Discovery of a new element of glia – NG2 cells, identification of the relationship between neuronal networks and astrocyte syncytium have changed the doctrine of neuronism. New paradigm revises the role of astroglia in the brain in health and disease.

Контактный адрес: Горяйнов Сергей Алексеевич – врач-нейрохирург, асп. ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН. 125047, Москва, ул. 4 Тверская-Ямская, 16. Тел.: +7 (499) 972-86-81; e-mail: sergey255@yandex.ru;

Процкий С.В. – врач-нейрохирург ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Охотин В.Е. – проф. ФГБУН «Института биологии гена» РАН;

Павлова Г.В. – рук. лаб. нейрогенетики и генетики развития ФГБУН «Института биологии гена» РАН;

Ревещин А.В. – ст. науч. сотр. лаб. нейрогенетики и генетики развития ФГБУН «Института биологии гена» РАН;

Потапов А.А. – академик РАН и РАМН, зам. директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН.