

ОБЗОР

УДК 616.8-091.943-02:616.853

АСТРОГЛИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

И.А.Завалишин, М.Н.Захарова

НИИ неврологии (директор — академик РАМН Н.В.Верещагин) РАМН, г.Москва

Изложены современные представления о функциональной значимости астроглии в формировании судорожной активности мозга. Представлены современные данные о метаболизме астроцита, его роли в обмене нейротрансмиттеров, пептидов, нейротрофических факторов в различной рецепции. Особое внимание уделено роли астроглии в обмене возбуждающей аминокислоты глутамата. Рассмотрены современные концепции астроглиальных механизмов эпилептогенеза.

До настоящего времени многие проблемы, связанные с функциональной значимостью астроглии в центральной нервной системе, остаются невыясненными, несмотря на многолетнее изучение этих клеточных структур. До начала 70-х годов твердо установленными функциями астроглии считались такие, как участие в фагоцитозе, формирование гемато-энцефалического барьера и глиального рубца. В последнее десятилетие знания о функциональной значимости астроглии существенно расширились. В настоящее время доказано, что астроциты принимают участие в поддержании внеклеточного ионного гомеостаза, регуляции энергетического обмена в нейроне и процессов перекисного окисления липидов, в дезинтоксикации аммиака и регуляции обмена нейротрансмиттеров, а также в дифференцировке нейронов и стимуляции аксонального роста [3]. Бесспорным является участие астроцитов в формировании иммунного ответа совместно с микроглией ЦНС [12].

Изучение собственного метаболизма астроглии позволило ввести понятие «глионейрональный метаболический комплекс», что предполагает наличие взаимосвязанных систем ионных каналов, активного транспорта и рецепторного аппарата. При этом отмечается специализация астроглии аналогично нейрональной в различных отделах ЦНС. Гетерогенность астроглии характеризуется экспрессией различных рецепторов, меняющейся активностью глиальных ферментов, различным содержанием маркеров в разных отделах ЦНС [6]. Эта гетерогенность определяется специализацией рецепторного аппарата нейронов данной области и образованием специфических нейрональных сигнальных белков, транспортирующихся в астроглию.

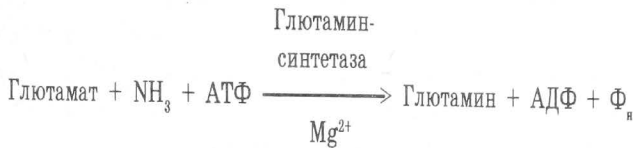
Многочисленные исследования в культуре астроцитов выявили возможность экспрессии астроглией различного типа рецепторов к пептидам, гормонам, нейротрансмиттерам, лекарственным веществам. Действие одного класса рецепторов опосредуется через такие вторичные мессенджеры, как 3',5'-АМФ и 3',5'-ГМФ. Это α_2 -, β - и β_2 -адренергические рецепторы, дофамин-, гистамин- и серотонинергические рецепторы, рецепторы АКТГ и соматостатина и др. Изучение действия нейрональных биогенных аминов на астроглию показало, что серотонин является основным стимулятором гликогенолиза в астроците и регулирует поступление глюкозы в нейрон, обеспечивая энергетику последнего [8].

Действие другого класса рецепторов опосредуется через вторичные мессенджеры: диацилглицерол, инозитолтрифосфат и ионы кальция. К этим рецепторам относятся глутамат-ГАМКергические и бензодиазепиновые рецепторы.

Для астроглии характерны гетерогенность и вариабельность рецепторов. Во-первых, нейрональные и астроглиальные рецепторы к одному и тому же медиатору обладают рядом общих и отличительных свойств, различаются по строению активных центров и блокируются разными антагонистами. Во-вторых, фиброзные и протоплазматические астроциты экспрессируют различные типы рецепторов. В-третьих, в различных отделах ЦНС один и тот же астроцитарный рецептор имеет множественные молекулярные формы.

Изучение системы активного транспорта глутамата [11] и открытие малого глиального пула глутамата [2] позволили оценить роль астроцита в обмене нейротрансмиттерных аминокислот и дезинтоксикации аммиака. В 1979г. Л.Норенберг идентифицировал

астроглиальный маркерный фермент глутаминсинтетаза, которая катализирует следующую реакцию:



Было показано, что весь нейротрансмиттерный глутамат для нейрона синтезируется из астроглиального глутамина под действием нейрональной глутаминазы. Часть этого глутамата идет на синтез ГАМК. Нарушение метаболизма глутамата в астроглии приводит к соответствующим сопряженным нарушениям в нейроне, а именно к нейротрансмиттерной функции глутаматергических нейронов, снижению синтеза ГАМК, реализации токсического действия глутамата как возбуждающего нейротоксина.

Нарушение утилизации аммиака в астроците в малом глутаматном пуле, например при блоке глутаминсинтетазы, обуславливает его токсическое действие. Предполагается, что избыток аммиака в астроците вызывает энергетический и транзиттерный блок, нарушение проведения электрического импульса, деструкцию белков, расстройство осморегуляции и проницаемости мембран.

Глутаминсинтетаза — маркерный фермент астроглии — регулирует количество аммиака; при этом следует отметить, что активность фермента возрастает при снижении уровня глутамина в астроците и под влиянием глюкокортикоидов.

Глутаматные рецепторы составляют неотъемлемую часть системы регуляции глутамата в астроглии, и нарушение их функции рассматривается как один из ведущих механизмов при ряде неврологических заболеваний. В ЦНС выделяют 4 класса глутаматных рецепторов: N-метил-D-аспаратные (NMDA-R), каинатные, квисквалатные и L-гомоцистеинатные рецепторы.

В настоящее время доказано, что астроглия секретирует ряд нейротрофических факторов пептидной природы. Они играют важную роль в дифференцировке нейронов, аксональном росте, поддержании нейронального метаболизма. Выделены три класса этих веществ: нейротрофические факторы — NTF (neuron trophic factors), нейростимулирующие факторы — NPF (neurite promoting factors) и глиамодулирующие факторы — GMF (gliomodulating factors) [15].

Любое повреждающее воздействие на астроцит сопровождается как обычным набуханием клетки, так и специфической реакцией — астроглиолизом. Набухание астроцита происходит в результате блокады Na^+ , K^+ -АТФаз и блокады Ca^{2+} -зависимых K^+ каналов, что приводит к нарушению буферной системы астроцита и накоплению калия в межклеточном пространстве, уменьшению внеклеточных Na^+ и Cl^- , увеличению количества

воды в клетке. Факторы, вызывающие набухание астроцитов многочисленны: ацидоз, накопление аммиака, повышение содержания ненасыщенных жирных кислот, избыток глутамата во внеклеточном пространстве, активация перекисного окисления липидов. Набухание астроглии является самым ранним этапом цитотоксического отека клеток ЦНС, который развивается при ишемии мозга, гипогликемии, травме и т.д.

Астроглиоз встречается при демиелинизирующих (рассеянный склероз) и дегенеративных заболеваниях ЦНС (болезнь Альцгеймера, Крейтцфельда-Якоба, хорея Гентингтона), при опухолях, ишемии мозга и эпилепсии. Астроглиоз характеризуется усиленным синтезом маркерного белка — кислого фибриллярного астроцитарного белка GFAP, а также гипертрофией астроцитарных отростков.

В последние годы изучены механизмы участия астроглии в патогенезе некоторых неврологических заболеваний, однако в большинстве случаев эти предполагаемые механизмы остаются гипотетическими. К таким заболеваниям относятся печеночная энцефалопатия, эпилепсия, хорея Гентингтона, боковой амиотрофический склероз.

Наиболее изучены астроглиальные механизмы эпилептогенеза. К сожалению, в отечественной литературе по нейрохимии эпилепсии почти не упоминается о роли астроглии.

В настоящее время рассматривается вероятность участия 3 факторов в механизме эпилептогенеза: во-первых, это дефицит глиального контроля над внеклеточным калием, во-вторых — дефицит глиального контроля над внеклеточным $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ гомеостазом, в-третьих, нарушение нейротрансмиттерного метаболизма в астроците (активного транспорта, синтеза и рецепции) [5].

Многочисленные исследования показали роль астроглии в поддержании внеклеточной концентрации ионов K^+ , которая реализуется двумя путями: пассивной диффузией избытка ионов K^+ в астроцит или его активным транспортом при участии Na^+ , K^+ -зависимых АТФаз.

В 1970г. впервые было высказано предположение о том, что нарушение этих механизмов приводит к накоплению ионов K^+ во внеклеточном пространстве и соответственно вызывает снижение порога возбудимости нервного волокна, появление спонтанной активности и формирование эпилептогенного очага [4, 14]. Дальнейшие исследования выявили снижение активности Na^+ - K^+ -зависимых АТФаз в отношении ионов K^+ в астроцитах при эпилепсии [5]. Рядом авторов предполагается генетический дефицит АТФаз [7].

В настоящее время бесспорно, что дисбаланс $\text{HCO}_3^-/\text{H}^+$ и $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ во внеклеточном пространстве приводит к формированию судорожной активности мозга. Основным ферментом, регулирующим данный ионный гомеостаз, является карбоангидраза. Этот энзим имеет исключительно глиальное происхождение и

идентифицирован в олигодендрците и астроглии. Карбоангидраза катализирует реакцию гидрирования нейронального CO_2 с образованием ионов H^+ и HCO_3^- , тем самым регулирует и энергетику нейрона.

При эпилепсии зарегистрирована резкая активация карбоангидразы в астроцитах [16]. С одной стороны, повышение активности фермента рассматривается как компенсаторная реакция глии на накопление CO_2 в нейронах эпилептогенного очага. С другой — длительная активация фермента приводит к изменению соотношений $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, Na^+/H^+ во внеклеточном и внутриклеточном пространствах и поддерживает состояние судорожной активности в очаге [5]. Этим обусловлено применение противосудорожных препаратов — ингибиторов карбоангидразы (диакарб, сульфам).

Изучение возбуждающих аминокислот, и в частности глутамата, при эпилепсии позволило ряду исследователей предположить «эксайтотоксический» механизм повреждения нейронов в эпилептическом очаге [10]. Регистрация резко повышенной концентрации глутамата в спинномозговой жидкости больных во время судорожных припадков подтверждает «эксайтотоксическую» гипотезу. Согласно последней, накопление глутамата в синаптической щели вызывает перевозбуждение NMDA-рецепторов постсинаптических нейронов и развитие спонтанной активности клеток. Накопление же глутамата в синаптической щели может быть связано с нарушением активного захвата глутамата астроглией или с расстройством утилизации глутамата в самом астроците за счет блока глутаминсинтетазы. Об участии «эксайтотоксического» механизма в эпилептогенезе косвенно свидетельствует регистрация повышенной активности протеинкиназы C и Ca^{2+} -зависимой кальмодулинкиназы. Обязательным условием активации этих протеинкиназ является повышение содержания ионов Ca^{2+} и образование вторичных мессенджеров: диацилглицерола и инозитолтрифосфата в результате возбуждения NMDA-рецепторов глутамата [9].

В настоящее время доказано, что ряд противосудорожных препаратов (вальпроат натрия, диазепам) ингибирует протеинкиназы и способствует дефосфорилированию протеинов, тем самым разрывая патологическую цепь так называемого «глутаматного каскада» [9].

Особый интерес в изучении механизмов эпилептогенеза представляют бензодиазепиновые рецепторы астроглии. Рядом исследователей показано, что бензодиазепиновые рецепторы астроглии и нейронов отличаются своими структурными и фармакологическими свойствами. Они обладают различной лигандсвязывающей способностью к диазепинам, а ГАМК оказывает на них неоднозначное воздействие: потенцирует влияние на нейрональные бензодиазепиновые рецепторы, тогда как на астроглиальные или не влияет или слабо ингибирует их. В настоящее время доказано, что бензодиазепиновые рецепторы астроцитов связаны

с кальциевыми каналами и блокируются известными антагонистами ионов Ca^{2+} — нимодипином, коринфаром, верапамилом.

Новым этапом в изучении бензодиазепиновых рецепторов астроглии явилось открытие их эндогенных лигандов — «пептидов тревоги» [1]. Эти полипептиды — диазепамсвязывающий ингибитор (DBI — diazepam binding inhibitor), эндозапин и оксадеканеуропептид (ODN) — в малых дозах способны вызывать чувство тревоги, агрессии, гиперактивность и судорожные припадки, тогда как в больших дозах обладают седативным и миорелаксирующим эффектом. Доказано, что действие этих пептидов, нейрональных по происхождению, реализуется исключительно через астроглиальные бензодиазепиновые рецепторы [7].

Другим пептидом, способным связываться с бензодиазепиновыми рецепторами астроглии, является атриальный натрийуретический пептид (ANP — atrial natriuretic peptide), обладающий выраженным вазодилаторным и натрийуретическим эффектом, антагонист ионов Ca^{2+} . Кроме того, идентифицирована способность этого пептида блокировать Na^+ , K^+ -АТФазы, что может иметь значение в эпилептогенезе [13].

Таким образом, анализ литературы, посвященной функциональному состоянию астроглии, показал несомненную роль астроглии в эпилептогенезе. Уточнение этих механизмов поможет разработать новые методы противосудорожной терапии.

Литература

1. Beaumont K., Cheung A., Celler M.// *Life sci.* — 1983. — Vol. 33. — P. 1375-1384.
2. Benjamin A.M., Quastel J.H.// *J. Neurochem.* — 1974. — Vol. 23. — P. 457-464.
3. McCarthy K.D., Salm A., Lerea L.S.// *Glial and Cell Receptors* — Ed. H.Kimelberg. — New York, 1988.
4. Frank G.// *Arch. Internat. Physiol. Biochem.* — 1970. — Vol. 78. — P. 613-720.
5. Grisar T.// *The Biochemical Pathology of Astrocytes.* — New York, 1988.
6. Hanssen E., Nilsson A., Eriksson P.// *Advances in Biosci.* — 1986. — Vol. 61. — P.235-241.
7. Hertz L., Bender A.// *Glial Cell Receptors* — Ed. H.Kimelberg. — New York, 1988.
8. Hosil L., Hosil E.// *Glial Cell Receptors* — Ed. H.Kimelberg. — New York, 1988.
9. Neary J., Norenberg L.O., Norenberg M.D.// *The biochemical pathology of astrocytes* — New York, 1988.
10. Onley J.W.// *Glutamate, cell Death and Memory* — Ed. P.Ascher, D.Choi, J.Christen. — Springer. — Verlag, 1991.
11. Schousdoe A., Hertz L.// *Glutamate as a Neurotransmitter* — Ed. G.Di.Chiaira, G.L.Gessa. — New York, 1981.
12. Sharon M.S., Tallent M.W., Keane R.W.// *The Biochemical Pathology of Astrocytes. Neurology and Neurobiology.* — New York, 1988.

13. Thibault G., Garcia R.// J. Biol. Chem. — 1986. — Vol. 261. — P. 11974-11986.
14. Trachtenberg M.C., Pollen D.A.// Science. — 1976. — Vol. 16. — P. 1248-1252.
15. Varon S., Rudge J., Davis G.// Adv. Biosci. — 1986. — Vol. 61. — P. 203-211.
16. Woodbury D.M., Engstrom F.L., McQueen J.K.// Adv. Biosci. — 1986. — Vol. 61. — P. 329-341.

Поступила 23.03.93.

**Астроглия һәм аның эпилепсияның килеп чыгуында
тоткан роле**

И.А.Завалишин, М.Н.Захарова

Мәкалә баш миенең судорожный (көзән тарту) активлыгы-
ның формалашуында астроглиянең ролен функциональ яктан

бәяләүгә заманча карашны яктырта. Астроцитның метаболизмы, аның нейротрансмиттерлар, пептидлар алмашуында һәм нейтро-
рофик факторларның төрле ретензиясендә тоткан урыны турында
хәзерге заман мәгълүмәтләре китерелгән.

Astroglia and it's role in epileptogenesis

I.A.Zavalishin, M.N.Zacharova

The current notions of the functional importance of astroglia
in formation of the spastic activity of the brain are described. The
current data of astrocyte metabolism, it's role in metabolism of
neurotransmitters, peptides, neurotrophic factors in different
reception are presented. Particular attention is given to the role of
astroglia in metabolism of stimulating glutamate amino acid. The
current concepts of astroglial mechanisms of epileptogenesis are
considered.