

---

---

# ЛЕКЦИЯ

---

---

УДК 616.133.33-004.6

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ, СТРАТЕГИИ СТИМУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА

*А. В. Смирнов, Н. В. Григорьева, Е. В. Горелик*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра патологической анатомии*

В лекции изложены основные сведения о нейрогенезе и цереброваскулярной болезни.

*Ключевые слова:* нейрогенез, гиппокамп, цереброваскулярная болезнь.

## MORBID ANATOMY OF CEREBROVASCULAR DISEASE, STRATEGIES STIMULATION OF NEUROGENESIS

*A. V. Smirnov, N. V. Grigoryeva, E. V. Gorelik*

The paper presents general overview of the neurogenesis and cerebrovascular disease.

*Key words:* neurogenesis, hippocampus, cerebral vascular disease.

**Цереброваскулярные болезни (ЦВБ)** — группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями в церебральных сосудах с нарушением мозгового кровообращения. Нарушения мозгового кровообращения являются второй по распространенности причиной смертности в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца.

**Этиология и эпидемиология.** Наиболее частыми заболеваниями, которые обуславливают цереброваскулярную патологию, являются атеросклероз и артериальная гипертензия, приводящие к сужению просветов сосудов головного мозга и снижению мозгового кровотока. Нередко такие заболевания ассоциированы с сахарным диабетом, курением, ишемической болезнью сердца. На распространенность ЦВБ влияет увеличение числа пожилых людей в общей популяции населения, усиление негативных влияний экологии и стрессовых ситуаций на здоровье людей, низкая культура населения по отношению к своему здоровью и неправильное питание. Цереброваскулярная патология является проблемой современности не только с медицинской точки зрения, но и социальной, значимость которой продолжает нарастать. В экономически развитых странах мира она, в значительной мере, определяет уровень показателей здоровья населения, таких как средняя продолжительность жизни, заболеваемость, смертность.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 57 млн случаев смерти в мире за 2008 год 36 млн (63 %) были связаны с неинфекци-

онными болезнями. Основными причинами смертей от неинфекционных болезней были сердечно-сосудистые заболевания (17 млн случаев смерти, или 48 % всех смертей от неинфекционных болезней), злокачественные новообразования (7,6 млн, или 21 %), респираторные заболевания, в том числе бронхиальная астма и хронические обструктивные болезни легких (4,2 млн), сахарный диабет (1,3 млн).

В связи с тем что в России нарастает процесс старения населения — число лиц пенсионного возраста увеличивается на 1,0—1,5 млн в год, все большей проблемой становятся заболевания, в основном характерные для лиц пожилого и старческого возраста, большую группу которых составляют цереброваскулярные расстройства.

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, в группе сердечно-сосудистых заболеваний ЦВБ вышла на второе место среди основных причин смерти (после инфаркта миокарда) и на первое место по инвалидизации (процент утраты трудоспособности людей, перенесших инсульт достигает 80 %). В странах Восточной Европы и СНГ отмечается рост (до 13 % ежегодно) заболеваемости и смертности от сосудистых поражений мозга. В России инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения, вероятность его развития у больных артериальной гипертензией увеличивается в 3—4 раза, смертность от инсульта составляет 1,23 на 1000 населения. В течение года после перенесенного инсульта умирает около 50 % больных. Ишемические инсульты составляют 70—85 % от

общего числа инсультов, внутримозговые кровоизлияния — 20—25 %, нетравматические субарахноидальные кровоизлияния — 5 %.

Прогрессирующий, лавинообразный рост цереброваскулярной патологии приводит к значительному увеличению не только острых инсультов, но и числа пациентов с хронической ишемией головного мозга. Основной контингент больных ЦВБ — люди второй половины жизни, когда разнообразная полиорганный патология является как причиной, так и следствием поражений мозговых сосудов. По данным Научного центра неврологии РАМН, число пациентов с явлениями хронической ишемии головного мозга в нашей стране неуклонно растет и составляет, ориентировочно, не менее 700 на 100 000 населения, а ежегодное число острых мозговых катастроф приближается к полумиллиону. Это один из самых высоких показателей в мире, обусловленный, в первую очередь, высокой частотой развития неблагоприятных последствий. К ним относят развитие стойкой инвалидности с потерей трудоспособности, деменции и угрозу повторного нарушения мозгового кровообращения.

Кардинальным симптомом сосудистых нарушений мозга является его ишемия, возникающая остро (инфаркт мозга, инсульт, транзиторная ишемическая атака) или протекающая хронически — прогрессивно (хроническая ишемия мозга — «дисциркуляторная энцефалопатия», сосудистая деменция). Такое разделение носит условный характер, так как инсульт, как правило, развивается на фоне хронической ишемии мозга, являясь определенной стадией цереброваскулярной патологии.

В МКБ-10 термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) отсутствует. Однако в нашей стране является наиболее часто используемым. Диагноз ДЭП был впервые предложен в конце 50-х годов XX столетия учеными НИИ неврологии РАМН Г. А. Максудовым и Е. В. Шмидтом для обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани. *Дисциркуляторная энцефалопатия* — медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и обусловленная нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани с проявлением комплексов неврологических и нейропсихологических расстройств. Синонимами ДЭП являются: хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК), хроническая ишемия мозга (ХИМ), хроническая ишемическая болезнь мозга (ХИБМ) — все это хронические прогрессирующие состояния, в которых находятся многие лица пожилого и старческого возраста.

Число пациентов с явлениями хронической ишемии головного мозга в нашей стране неуклонно растет. Эпидемиологические исследования указывают не только на увеличение частоты этого заболевания, но и на его «омоложение». По последним данным, эта патоло-

гия стала чаще встречаться среди лиц 30—40-летнего возраста. В литературе обсуждается более 100 гуморальных, социально-экономических факторов, патологических процессов, наследственно-конституциональных аномалий, относимых к факторам риска ЦВБ. Основными факторами риска являются: артериальная гипертензия; атеросклероз, как экстра, так и интракраниальных сосудов; стенозирующее поражение магистральных артерий головы, а также артерий мелкого калибра; расстройства системы гемостаза; кардиогенная патология; метаболический синдром; комбинация перечисленных факторов.

Различают **преходящие, острые и хронические** прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения.

**Преходящие нарушения мозгового кровообращения** (*транзиторная ишемия головного мозга*). Для такого вида нарушения характерно внезапное возникновение очаговых неврологических симптомов (двигательных, речевых, чувствительных и др.) и регресс этих симптомов в течение от нескольких минут до 1 суток после их появления (по определению ВОЗ). Морфологически обнаруживаются сосудистые расстройства (спазм артериол, плазматическое пропитывание их стенок, периваскулярный отек, единичные мелкие геморагии) и очаговые обратимые изменения нервной ткани (отек, дистрофические изменения групп клеток).

**Острые нарушения мозгового кровообращения** (*инсульты*) имеют более стойкую, иногда необратимую неврологическую симптоматику. Инсульты бывают ишемические (*инфаркты головного мозга*) и геморрагические (*кровоизлияния*).

Непосредственными причинами **инфаркта головного мозга** могут быть: эмболия, в частности, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз и стенозирующий атеросклероз мозговых артерий, снижение кровоснабжения мозга при понижении АД, поражения артерий мозга местного воспалительного или системного характера, спазм церебральных артерий. Инфаркты головного мозга классифицируют по виду, локализации, величине и давности:

- по виду различают *белые инфаркты* мозга (более частые) и инфаркты с геморрагическим компонентом (*красные и смешанные*);
- по локализации выделяют *супратенториальные* и *субтенториальные* инфаркты. Самая частая зона поражения — бассейн средней мозговой артерии;
- по величине инфаркты мозга бывают *малые, средние, большие и обширные*.

*Белый инфаркт головного мозга* развивается при тромбозе атеросклеротически измененных прецеребральных или церебральных артерий, имеет разнообразную локализацию и характеризуется развитием колликативного некроза. Выглядит белый инфаркт мозга как очаг размягчения мозга бело-серого цвета неправильной формы, макроскопически определяется только через 6—12 ч. На 2—3 сутки (48—72 ч) формируется зона демар-

кационного воспаления. Микроскопически, среди некротических масс, можно обнаружить погибшие нейроны, далее происходит резорбция некротических масс и образуется киста. В редких случаях на месте некроза небольших размеров развивается глиальный рубчик.

*Красный инфаркт головного мозга* является результатом эмболии артерий головного мозга, механизм его развития связан с первично развивающейся ишемией мозговой ткани и вторичным кровоизлиянием в ишемизированную ткань. Чаще геморрагический инфаркт встречается в коре головного мозга, реже — в подкорковых узлах. Геморрагический компонент развивается за счет диapedеза эритроцитов в демаркационной зоне и особенно выражен при антикоагулянтной терапии.

При *смешанном инфаркте*, который всегда возникает в сером веществе мозга, можно найти участки как ишемического, так и геморрагического инфаркта. На месте инфарктов образуются кисты, причем стенка кисты, после геморрагического инфаркта, содержит скопления гемосидерина («ржавая киста»).

*Малые инфаркты мозга* чаще всего образуются в области анастомозов ветвей средней мозговой артерии. Инфаркты такого вида возникают не только при стенозирующем атеросклерозе, а также вследствие артериальной гипертензии и эмболии. Организация малых инфарктов сопровождается формированием небольшой полости (лакуны), поэтому их называют «лакунарными инфарктами». Малые инфаркты могут быть глубинными, например: в мосту мозга, в глубоких отделах полушарий мозжечка, такие инфаркты образуются вследствие нарушения кровоснабжения в бассейне артерий вертебрально-базиллярной системы. Средние, большие и обширные инфаркты протекают с ярко выраженными как местными, так и общемозговыми симптомами ишемического инсульта и сопровождаются развитием церебральных и соматических осложнений.

**Патогенез** инфаркта мозга переключается с процессами, возникающими при ишемии. Гипоксия приводит к снижению уровня аденозинтрифосфата, усилению образования свободных радикалов, увеличению внеклеточной концентрации  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и глутамата, все это приводит к изменению концентрации вазоактивных веществ.

**Морфологически** инфаркт на 2—3 сутки выглядит как очаг дряблой консистенции бело-серого цвета (*белый инфаркт*) или серо-красного цвета (*красный инфаркт*) с перифокальными петехиальными кровоизлияниями. В течение первых нескольких недель объем мозга увеличен из-за отека, что может привести к образованию мозговых грыж. Микроскопические изменения ткани мозга в области инфаркта имеют стадийность:

1) сначала развивается колликвационный (влажный) некроз. Для него характерно набухание перикарионов нейронов, сморщивание ядер (кариопикноз) с последующим кариолизисом. Область некроза окружена зоной инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами, в которой изменения нейронов и глиоцитов носят обратимый

характер и сочетаются с явлениями отека и нарушениями кровообращения. Эта зона определяется при компьютерной томографии и носит название «*ишемическая полутьнь*» (или «*пенумбра*») — это зона вокруг инфаркта, в которой объемный мозговой кровоток снижен до уровня, достаточного лишь для поддержания жизнеспособности нейронов, но не их функционирования).

2) далее происходит разжижение (или резорбция), что свидетельствует о начале организации. Формируются новообразованные капилляры по периферии зоны инфаркта, активно идет трансформация моноцитов и микроглиоцитов в клетки «*зернистые шары*», заполненные продуктами распада миелина.

3) затем происходит формирование глиального рубца с полостью (иногда без нее). На этой стадии через 1—1,5 месяца (при наличии больших и обширных инфарктах) на месте некроза обычно образуется полость (*глиальная киста*).

Неблагоприятный **исход**, вследствие ишемического инсульта в остром периоде, наступает при обширном или массивном некрозе больших полушарий и стволовой части мозга, так как поражению подвергаются жизненно важные центры (дыхательный, сосудодвигательный), и вследствие нарастания прогрессирующего отека мозга с дислокацией. На стадии формирования рубца летальный исход наступает при осложнениях, вызванных пневмонией или тромбозом легочной артерии.

**Геморрагические инсульты** (спонтанное внутримозговое кровоизлияние) классифицируются:

— по локализации внутримозговые кровоизлияния делят на *оболочечные* и *внутримозговые*, также выделяют и *сочетанные формы* (субарахноидально-паренхиматозные, паренхиматозно-субарахноидальные и паренхиматозно-вентрикулярные).

— по механизму развития выделяют внутримозговые (гипертензионные), субарахноидальные (аневризматические) и смешанные (паренхиматозные и субарахноидальные, а также артериовенозные пороки).

*Оболочечные кровоизлияния* бывают в эпидуральное, субдуральное и субарахноидальное пространства. Этиология возникновения эпидуральных и субдуральных кровоизлияний — черепно-мозговая травма.

*Внутримозговые кровоизлияния* развиваются при разрыве микроаневризм в местах бифуркаций внутримозговых артерий у больных гипертонической болезнью (гематома), а также в результате диapedеза (петехиальные кровоизлияния, геморрагическое пропитывание). Чаще всего кровоизлияния локализуются в подкорковых узлах головного мозга и мозжечке. В исходе формируется киста с «ржавыми» стенками за счет отложений гемосидерина.

*Субарахноидальные и субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния* могут возникать не только за счет атеросклеротического (разрыв аневризм крупных церебральных сосудов), но и воспалительного, врожденного (пороки развития сосудов головного мозга) и травматического генеза.

**Хронические прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения** (*ишемическая энцефалопатия*) вызваны стенозирующим атеросклерозом церебральных артерий, сопровождаются нарушениями поддержания постоянного уровня кровяного давления в сосудах головного мозга. Наиболее чувствительными к ишемии являются прежде всего нейроны пирамидного слоя коры большого мозга и грушевидные нейроны (клетки Пуркинье) мозжечка, а также нейроны зоны Зиммера гиппокампа. В этих клетках регистрируются кальциевые повреждения с развитием выраженных деструктивных изменений и апоптоза. Механизм может быть обусловлен продукцией этими клетками нейротрансмиттеров, способных вызывать ацидоз и раскрытие ионных каналов. Ишемия вызывает также активацию генов *c-fos* в этих клетках, ведущую к апоптозу. Морфологически характерны ишемические изменения летально поврежденных нейронов — коагуляция белков и эозинофилия цитоплазмы, пикноз ядер. Процесс затрагивает не все клетки. При гибели небольших групп пирамидных клеток коры большого мозга говорят о ламинарном некрозе (или *лакунарные инфаркты*). На месте погибших клеток развивается глиоз. Наиболее часто ишемическая энцефалопатия развивается на границе бассейнов передней и среднемозговой артерий, где в силу особенностей ангиоархитектоники имеются благоприятные условия для гипоксии — слабое анастомозирование сосудов. Здесь иногда обнаруживаются очаги коагуляционного некроза, называемые также «*обезвоженными инфарктами*». При длительном существовании ишемической энцефалопатии возникает атрофия коры большого мозга. Может развиваться коматозное состояние с потерей корковых функций.

По нашим данным, при изучении различных структур головного мозга у лиц пожилого и старческого возрастов с латентным течением цереброваскулярной болезни наблюдались повреждения нейронов пирамидного слоя коры головного мозга и, в частности, пирамидного слоя гиппокампа.

В большинстве случаев наблюдались расстройства кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла в виде полнокровия, а также обнаруживались свежие диапедезные периваскулярные кровоизлияния от незначительных до более выраженных, что, возможно, связано с гипоксическим характером повреждения корковых структур головного мозга в терминальном периоде болезни. Кроме того, были обнаружены поврежденные нейроны с темной цитоплазмой перикариона и темными пикнотичными ядрами в сочетании с появлением микроглии вблизи перикарионов нейронов (глиоз). При этом в зоне СА1 чаще обнаруживались признаки спонгиоза, структуры лакунарного строения. Проведенное нами исследование показало, что в гиппокампе лиц пожилого и старческого возрастов при атеросклерозе церебральных артерий наблюдаются структурные признаки повреждений нейронов ганглионарного слоя и реакции со стороны глиоцитов. Выявление нарушений кро-

вообращения в сосудах микроциркуляторного русла гиппокампа сопоставимо с результатами некоторых исследований, демонстрирующих повреждение сосудистой стенки и мозгового кровотока при цереброваскулярной болезни, что, в свою очередь, может вести к когнитивным расстройствам и изменению эмоциональной сферы. Полученные морфологические данные, в виде: уменьшения удельной плотности нейронов молекулярного и пирамидного слоев; уменьшения площади и объема перикарионов нейронов, их ядер и цитоплазмы; появление участков дистрофического обызвествления, также свидетельствуют о возникновении в различных отделах гиппокампа изменений как дистрофического, так и компенсаторно-приспособительного характера даже при неосложненной форме церебрального атеросклероза.

В последние годы появились новые данные о патофизиологии острой церебральной ишемии, которые изменили взгляды на стратегию и тактику ведения больных с инфарктом головного мозга. Наибольшее влияние оказали концепции «ишемической полутени» и «окна терапевтических возможностей». Исследования показали, что в результате окклюзии сосуда или гипоперфузии ткани мозга вокруг зоны некроза образуется зона «ишемической полутени», в которой нейроны еще не погибли, но за счет значительного снижения мозгового кровотока эта зона может трансформироваться в инфаркт в результате вторичных нейрональных повреждений. Чаще всего повлиять на формирование основной области инфаркта мозга можно в течение 3—6 часов. Этот промежуток времени получил название «терапевтического окна». Именно эта концепция изменила отношение к инсульту с признанием его неотложным состоянием, требующим экстренной медицинской помощи в первые минуты, часы с момента его развития.

Современные стратегии лечения ЦВБ помимо устранения сосудистой окклюзии (тромболизис, антикоагулянты, эндоваскулярные хирургические вмешательства), восстановления гемостаза, регуляции общей гемодинамики, лечения фибрилляции предсердий, общей терапии инсульта, направленной на восстановление жизненно функций жизненно важных органов и систем, способствуют уменьшению зоны ишемической полутени, активизации компенсаторно-приспособительных процессов. Однако полного восстановления утраченных функций головного мозга даже с учетом новейших технологий лечения, длительного и дорогостоящего восстановительного периода добиться крайне сложно или невозможно. Стимуляция нейропластичности, под которой понимается способность нервной ткани к адаптации и регенерации, является наиболее актуальным вопросом, решение которого позволит осуществить значительный прорыв в реабилитации больных и улучшить качество жизни.

До недавнего времени предполагалось, что в головном мозгу взрослого человека не происходит образование новых нейронов. Тем не менее, в настоящее время считается, что в субвентрикулярной зоне (СВЗ)

бокового желудочка и зубчатой извилине (ЗИ) гиппокампа сохраняется самоподдерживающаяся популяция нервных стволовых клеток, которые пролиферируют и дифференцируются в функционирующие нейроны во взрослом мозгу на протяжении всей жизни. СВЗ является крупнейшим нейрогенным регионом во взрослом мозгу, нервные стволовые клетки непрерывно производят мигрирующие нейральные клетки-предшественники (transit-amplifying neural progenitors), которые генерируют мигрирующие нейробласты, дифференцирующиеся в новые нейроны. Кроме того, в вышеуказанных нейрогенных зонах полушарий конечного мозга пролиферация нейральных стволовых клеток обеспечивает образование различных видов глиоцитов.

**Нейрогенез** — это процесс формирования новых нейронов. Несколько экстрацеллюлярных сигналов и их внутриклеточных сигнальных путей регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток в СВЗ. Поскольку нервные стволовые клетки СВЗ образуют узкие области под выстилкой боковых желудочков и находятся в тесном контакте друг с другом, сигнальные молекулы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия, могут влиять на пролиферативный статус. Например, углеводные молекулы гликокаликса могут регулировать межклеточные взаимодействия взрослых нервных стволовых клеток в СВЗ. Так, углевод-связывающий белок галектин-1 является ключевым регулятором различных стволовых клеток, секретируется большинством GFAP+ астроцитов в СВЗ у взрослых. Клеточная пролиферация в СВЗ уменьшается при дефиците галектина-1 и активируется при введении экзогенного галектина-1, что указывает на позитивную регуляцию данной молекулой пролиферации нервных стволовых клеток в СВЗ. Примерами других систем, играющих важную роль в межклеточных взаимодействиях, являются Eph-Ephrin система рецепторных тирозинкиназ EphA/B, сигнальные системы Notch и Wnt.

Нейробласты, произошедшие от нервных стволовых клеток, мигрируют на максимальной скорости из СВЗ к обонятельным луковицам (ОЛ). Эти клетки образуют удлинённые клеточные агрегаты, называемые «цепями». В цепи каждый нейробласт мигрирует вдоль соседних клеток, что указывает на использование других нейробластов в качестве каркаса для эффективной миграции. В боковой стенке бокового желудочка во взрослом мозге можно наблюдать обширную сеть нейронных цепей, которые сходятся в пучки цепей при входе в ростральный миграционный поток (РМП), ограниченный путь для миграции нейробластов. В РМП составляющие цепь мигрирующие нейробласты окружены астроцитарными отростками, образующими подобие туннеля. Считается, что именно формирование цепочек мигрирующих нейробластов, окруженных глиальными цилиндрами, является характерной особенностью взрослого РМП.

При церебральной ишемии, например, после моделирования в эксперименте окклюзии средней мозго-

вой артерии (ОСМА) происходит активация нейрогенеза в СВЗ взрослых животных, что характеризуется появлением большого количества нейробластов в непосредственной близости от поврежденной области, в зоне ишемической полутени (пенумбре). Тем не менее, только небольшая часть этих клеток дифференцировалась в зрелые нейроны в стриатуме, что, вероятно, обусловлено влиянием различных хемокинов и факторов роста, в том числе EGF, которые активируются в поврежденном стриатуме, сосудистых эндотелиальных клетках (100) и могут стимулировать пролиферацию клеток СВЗ после ОСМА.

Нейрогенез в гиппокампе реализуется благодаря внедрению новых гранулярных нейронов в (зернистый) слой зубчатой извилины и слои гиппокампа, что происходит в течение жизни практически у всех млекопитающих, включая человека, благодаря делению нейральных стволовых клеток (НСК), или клеток предшественников (прогениторных клеток), расположенных в зоне под зернистым слоем. Медленная пролиферация НСК (фракция клеток, которые экспрессируют кислый глиальный фибриллярный белок) в этой области производит пул перемещающихся размножающихся клеток, которые пролиферируют и дифференцируются в новые нейроны и глиоциты. Нейробласты передвигаются в соответствующее место, такое как зона гиппокампа, где превращаются в нейроны с характерными для них формой и функциями. Существует гипотеза, что микроокружение в субвентрикулярной зоне и в зубчатой извилине гиппокампа (так называемая нейрогенная ниша) обладает специфическими факторами, которые необходимы для деления клеток предшественников нейронов, а также дифференцировки и интеграции новообразовавшихся нейронов. Около 50 % новорожденных клеток погибает благодаря включению механизмов апоптоза, но если молодые нейроны образуют синаптические контакты или получают необходимую трофическую поддержку, то они могут выживать в течение долгого времени. Множество факторов регулирует пролиферацию и дифференцировку НСК и их производных в зубчатой извилине.

При дифференцировке новых гранулярных клеток происходит вращение их дендритов в молекулярный слой, аксоны достигают зоны СА3 и включаются в гиппокампальный круг. Несмотря на то, что большое количество исследователей предполагает, что вновь образованные гранулярные клетки играют роль в гиппокамп-зависимых процессах обучения, памяти, влияют на настроение. Выраженность нейрогенеза реагирует на различные виды повреждения головного мозга. При эксайтотоксических поражениях, эпилептическом статусе, нарушениях мозгового кровообращения, инфарктах головного мозга нейрогенез может значительно увеличиваться в гиппокампе в зрелом возрасте. Эта пластичность, видимо, отражает врожденные компенсаторные реакции НСК в гиппокампе у взрослых, чтобы сохранить функцию или минимизировать ущерб после повреждения. Считается, что пластичность НСК имеет конструктивное значение для уменьше-

ния когнитивной дисфункции при различных видах повреждения головного мозга, хотя конкретные преимущества и определенные негативные аспекты повышения нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа после повреждения еще не вполне понятны.

Несмотря на ряд вопросов о роли нейрогенеза в реализации компенсаторных возможностей ЦНС при ЦВБ, установлено, что образование новых поколений нейронов обеспечивает не только клеточный уровень нейропластических процессов, но может лежать в основе механизмов памяти и эмоциональной окраски восприятия действительности. Поэтому изучение возрастзависимых изменений нейрогенеза в норме и в условиях ишемии головного мозга имеет колоссальное теоретическое и практическое значение, а стратегии стимуляции нейрогенеза после повреждения могут лечь в основу разработки новых способов лечения ЦВБ.

Другой аспект исследования нейрогенеза при церебральной ишемии связан с изучением процессов старения мозга. Так, в работе Shetty A. K. с соавт. (2011) была исследована пластичность нейральных стволовых клеток (НСК) и продемонстрировано увеличение нейрогенеза в ответ на более слабое повреждение, такое как частичная деафферентация в процессе старения. Количественно определялся нейрогенез в зубчатой извилине и гиппокампе крыс F344 молодого, среднего возрастов и стареющих после частичной деафферентации левого гиппокампа без видимой потери клеток, индуцированной введением каиново́й кислоты (0,5 мкг в 1,0 мкл) в правый боковой желудочек головного мозга. В этой модели дегенерация СА3 пирамидальных нейронов и нейронов зубчатой извилины в правом гиппокампе приводила к потере комиссуральных аксонов и к частичной деафферентации дендритов гранулярных клеток зубчатой извилины и СА1-СА3 пирамидальных нейронов в левой гиппокампе. Количественная оценка вновь образованных клеток с использованием 5'-бромдезоксисуридина (BrdU), который добавляют в слой гранулярных клеток зубчатой извилины на 4—15 суток после деафферентации, показала значительное увеличение, добавление новообразованных клеток (примерно в 3 раза) при деафферентации гиппокампа крыс молодого и среднего возрастов, но не в группе старых крыс. Изменение пластичности НСК гиппокампа и увеличение нейрогенеза в зубчатой извилине является ответом на более мягкое повреждение, сохраняется до среднего возраста и теряется в старости.

Нейрогенез у взрослых является одним из механизмов пластичности мозга, выражающихся в увеличении количества нейронов и структурной перестройке нейрональных сетей, образовании новых синапсов и изменении синаптической передачи. Добавление новых клеток в обонятельные луковицы и в зубчатую извилину гиппокампа заканчивается функциональной интеграцией клеток с уникальными характеристиками. Предполагается, что эта пластичность важна для процессов обучения и памяти. Ряд факторов, регулирующих различные аспекты биологии нейральных стволовых и про-

гениторных клеток, способствуют их пролиферации, выживанию, миграции и дифференцировке в соответствующие нейроны или глиоциты, что в конечном итоге ведет к улучшению моторных и сенсорных функций. Вновь образованным клеткам необходимо выжить, функционально и структурно интегрироваться в нейрональное окружение, что расширяет потенциал терапевтического воздействия.

Таким образом, изучение процессов нейрогенеза при ишемии головного мозга имеет значительную перспективу, будет способствовать прогрессу в лечении цереброваскулярной болезни, что приведет к снижению частоты летальных исходов, инвалидизации и улучшению качества жизни. Изменения представлений о биологии головного мозга в последние десятилетия позволяют утверждать, что нейрональные и глиальные сети изменчивы и находятся под контролем множества факторов, таких как факторы внешней среды (ишемия и гипоксия головного мозга, стресс, образ жизни, обучение) и внутренние факторы (нейротрофины, глюкокортикоиды, половые гормоны), а применение новых фармакологических препаратов позволит стимулировать нейрогенез и увеличить регенераторный потенциал нервной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ // Информационный бюллетень. — Женева, 2008. — № 310.
2. Горелик Е. В., Смирнов А. В., Краюшкин А. И., Григорьева Н. В. // Вестник Волгоградского гос. мед. ун-та. — 2009. — № 4 (32) — С. 61—63.
3. Горелик Е. В., Смирнов А. В., Краюшкин А. И., Григорьева Н. В. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2012.
4. Механизмы деятельности мозга человека. Часть 1. Нейрофизиология человека / Ред. М. П. Бехтерева. — Л.: Наука, 2008.
5. Нейрохимия / Под ред. И. П. Ашмарина и П. В. Стукалова. — М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАН, 2011. — 469 с.
6. Ashok K. Shetty, et al. // Hippocampus. — 2011. — Vol. 21 (6). — P. 631—646.
7. Duman R. S., Malberg J., Nakagawa S. // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. — 2010. — Vol. 299, № 2. — P. 401—407.
8. Ekdahl C. T., et al. // PNAS. — 2008. — Vol. 100, № 23.
9. Fabel K., et al. // European Journal of Neuroscience. — 2009. — Vol. 18. — P. 2803—2812.
10. Lennigton J. B., Yang Z., Conover J. C. // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2010.
11. Christie K. J., Turnley A. M. // Front Cell Neurosci. — Published online, 2013, January.

## Контактная информация

**Горелик Елена Владимировна** — кандидат медицинских наук, докторант кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: gorelikvolgmu@rambler.ru