

Регенеративный потенциал головного мозга: популяционный состав и формирование регуляторного микроокружения в нейрогенных нишах

Ю.К. Комлева, Н.В. Кувачева, Н.А. Малиновская, Я.В. Горина, О.Л. Лопатина, Е.А. Тепляшина, Е.А. Пожиленкова,
А.С. Замай, А.В. Моргун, А.Б. Салмина

Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Важным механизмом нейрональной пластичности является нейрогенез, который протекает в эмбриональном периоде, формируя мозг и его структуры, и в постнатальном периоде, обеспечивая процессы репарации и участвуя в механизмах консолидации памяти. Взрослый нейрогенез млекопитающих, в том числе и человека, ограничен двумя конкретными зонами головного мозга – латеральными стенками боковых желудочков (субвентрикулярная зона) и зернистым слоем зубчатой извилины гиппокампа (субгранулярная зона). В данных зонах образуются самообновляющиеся, мультипотентные клетки-предшественники – нервные стволовые клетки (НСК), способные дифференцироваться в основные типы клеток нервной системы. НСК могут оказывать, помимо истинно нейрогенных функций, также широкий спектр неспецифических ненейрогенных функций, направленных на поддержание гомеостаза мозга. Важное значение имеет микроокружение, формируемое в нейрогенных нишах. Оно обеспечивает поддержание популяции нервных стволовых клеток и регулирует дифференциацию по нейронным или глиальным линиям через межклеточные взаимодействия и микросредовые сигналы. Создаваемое сосудистое микроокружение в нейрогенной нише интегрируется сигнальными молекулами, выделяемыми из эндотелиальных клеток в сосудах мозга или при непосредственном контакте с этими клетками. Имеет значение и аккумуляция астроцитов в нейрогенных нишах, что вызывает активацию нейрогенеза. Нарушение нейрогенеза способствует формированию неврологического дефицита, наблюдаемого при нейродегенеративных заболеваниях. Направленная регуляция нейрогенеза может стать основой новых протоколов нейрогенерации.

Ключевые слова: нейрогенез во взрослом мозге, нейрогенные ниши, микроокружение, дисрегуляция нейрогенеза.

Особенности нейрогенеза в постнатальном периоде

Сложный процесс морфогенеза обеспечивается функционированием стволовых клеток, которые способствуют поддержанию тканевого гомеостаза и восстановлению клеток во взрослом организме. На протяжении многих лет полагали, что мозг из-за его структуры, наличия связей, сложности и разнообразия типов нейронов является исключением, и его клетки не обновляются, а нервные стволовые клетки (НСК) присутствуют только во время эмбрионального развития [27]. Вместе с тем предположения о наличии делящихся клеток в ЦНС появились еще в начале XX века, а подтверждено это было в 60-х годах прошлого столетия Ж. Альтманом [3, 10].

Нейрогенез в мозге взрослых млекопитающих происходит в двух основных местах, называемых *нейрогенными нишами* [10]. Нейрогенная ниша является специализированной

микросредой, которая играет важную роль в поддержании и регулировании нейрогенеза [4, 60]. Нейрогенная ниша реагирует на активацию различных механизмов, а в ее построении вовлечены несколько клеточных компонентов, основные из которых – астроглия, незрелые и зрелые нейроны. Взрослый нейрогенез млекопитающих, в том числе и человека, ограничен двумя конкретными зонами головного мозга – латеральными стенками боковых желудочков (субвентрикулярная зона, СВЗ) и зернистым слоем зубчатой извилины гиппокампа (субгранулярная зона, СГЗ) [57]. В данных зонах образуются НСК [33].

Взрослый нейрогенез повторяет полный процесс развития нейронов в эмбриональной стадии [23]. Основные вехи развития нейронов являются высококонсервативными при эмбриональном, раннем постнатальном и взрослом нейрогенезе [29]. Характерным является значительно более медленный темп созревания нейронов у взрослых по сравнению с эмбриональным развитием [68, 103]. Физиологи-

ческое значение этого продолжительного развития остается неизвестным, но ускоренный темп созревания иногда приводит к аномальной интеграции новорожденных нейронов в гиппокампе взрослого мозга [23, 68]. Подтипы клеток-предшественников демонстрируют значительную пластичность при выборе клеточного пути [37]. Можно отметить также сходство критических периодов во взрослом нейрогенезе в СВЗ и СГЗ. Выживаемость нейронов имеет два критических периода: один на промежуточной (прогениторной и нейробластной) стадии [73, 83] и один на стадии интеграции незрелых нейронов [91]. Новорожденные нейроны обладают повышенной синаптической пластичностью, связанной с глутаматергической трансмиссией [29, 67, 80]. Такое увеличение пластичности может дать новым нейронам преимущества в конкуренции со зрелыми нейронами для селективного образования и стабилизации афферентных и эфферентных синаптических связей [91, 94].

Нейрогенные ниши в головном мозге взрослых млекопитающих

Как уже было отмечено, во взрослом мозге имеются уникальные структуры – нейрогенные ниши, которые ограничивают активный нейрогенез в двух дискретных регионах [35, 76]. К основным клеточным компонентам нейрогенной ниши взрослого мозга относятся эндотелиальные клетки, астроциты, эпендимоциты, микроглия, зрелые нейроны и потомство взрослых нервных клеток-предшественников.

Весь процесс гиппокампального нейрогенеза физиологически локализован в зубчатой извилине. Кроме того, СГЗ обогащена различными нервными окончаниями и подвергается регулированию через различные нейротрансмиттеры. В противоположность этому СВЗ не находится в плотной нейронной сети и физически отделена от обонятельной луковицы, где происходит интеграция новых нейронов [103].

СГЗ представляет собой тонкий слой клеток, расположенных между двумя слоями гранулярных клеток и хилусом зубчатой извилины. Основная роль СГЗ заключается в создании новых клеток, способных функционально интегрироваться в гранулярный слой зубчатой извилины. Он в основном состоит из первичных возбуждающих нейронов, обеспечивающих функции памяти и обучения [82, 103]. Развитие гранулярных клеток из НСК происходит через несколько промежуточных стадий [26]. НСК сперва дают начало радиальным астроцитам (I тип клеток), которые в свою очередь порождают промежуточные нервные клетки-предшественники (клетки типа D или клетки-предшественники типа II) [28]; последние являются незрелыми клетками и дифференцируются в нейробласты (III тип клеток). Нейробласты могут быть разделены на клетки типа D1 (незрелые) и D2 (более дифференцированные) [26, 103], постепенно приобретающие электрофизиологические

характеристики гранулярных нейронов. В течение нескольких дней новые нейроны распространяют дендриты к молекулярному слою и выпускают аксоны к полю СА3 [104]. Новые нейроны следуют стереотипным процессам синаптической интеграции в существующие цепи [29]. По сравнению со зрелыми гранулярными клетками новорожденные нейроны проявляют гипервозбудимость и повышенную синаптическую пластичность на определенных этапах своего развития [29, 80]. После длительной фазы созревания новообразуемые нейроны приобретают основные электрофизиологические свойства, сходные с таковыми у зрелых нейронов, хотя некоторые различия сохраняются [63].

Нейрогенез в СГЗ происходит параллельно с ангиогенезом [69]. Эндотелиальные клетки выступают в роли матрицы для НСК, обеспечивая сигналы и вызывая выход растворимых факторов, способствующих ангиогенезу и нейрогенезу [76].

Молекулярный механизм, лежащий в основе нейрогенеза в зубчатой извилине, до конца не изучен. Очевидно, что транскрипционный каскад событий управляет спецификацией нейрональной идентичности в зубчатой извилине [42, 88, 100], но детали характера экспрессии и функции каждого фактора транскрипции остаются неизвестными.

СВЗ расположена на боковой стороне двух латеральных желудочков. Формирование данной ниши начинается от нейровентрикулярного эпителия эмбриональной зоны желудочка, где происходит пролиферация радиальной глии во время развития. Как и СГЗ, СВЗ характеризуется гетерогенной популяцией стволовых и прогениторных клеток [10]. В СВЗ присутствуют нервные стволовые клетки (I), находящиеся в состоянии покоя. НСК (клетки типа V1 и V2) являются медленно делящимися клетками-предшественниками, обладающими потенциалом к самообновлению и функциям, характерным для астроцитов [19, 48]. Они дают начало активно размножающимся клеткам (II), представляющим промежуточные клетки-предшественники в транзитной стадии терминальной дифференцировки (клетки C типа, или транзитные амплифицирующиеся клетки) [18]. Клетки типа C дифференцируются в нейробласты (III) (клетки незрелого типа, клетки типа A) [48], которые мигрируют по роstralному миграционному тракту к обонятельной луковице, где они становятся зрелыми гранулярными клетками [5, 53].

СВЗ можно анатомически разделить на три основных структурных домена. Домен I (стенка желудочка) содержит эпендимоциты [10], которые представляют однослойный эпителий, выстилающий стенки бокового желудочка. В последнее время было показано, что НСК (клетки V1 типа) содержат первичную ресничку, которая действует в качестве сенсора для различных сигналов [31, 62, 84]. Поскольку первичная ресничка НСК выступает в просвет бокового желудочка, вполне вероятно, что цереброспинальная жидкость может также содержать важные сигналы для управ-

ления клеточной судьбой. Так как сосудистое сплетение бокового желудочка является основным источником цереброспинальной жидкости [39], эпителиальные клетки сосудистого сплетения могут также рассматриваться как клеточный компонент субвентрикулярной ниши. Домен II (ниже стенки желудочка) содержит тела клеток типа А, В, С, нейрональные окончания и другие вспомогательные клетки. В домене III находятся клетки типа В, которые образуют окончания, контактирующие с кровеносными сосудами [27]. Из-за анатомического расположения СВЗ стволовые клетки в ней расположены внутри мозга. С одной стороны, они находятся в непосредственном контакте с цереброспинальной жидкостью, а с другой стороны, они плотно соединены с кровеносными сосудами, формирующими своеобразный «перивентрикулярный» гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Таким образом, НСК СВЗ находятся в непосредственном контакте с двумя различными средами [62, 78]. Считается, что перивентрикулярный ГЭБ обладает высокой проницаемостью, облегчая доставку молекул, регулирующих самообновление и дифференцировку клеток типа В и С. Помимо контакта с кровеносными сосудами, СВЗ также очень близко находится к важнейшим областям переднего мозга (базальные ганглии, стриатум), которые содержат ГАМКергические нейроны, способные модулировать взаимосвязи между корковыми и подкорковыми зонами [45]. НСК в СВЗ отделены от хвостатого ядра и полосатого тела только слоем миелина и находятся в тесном контакте с окружающей глией и кровеносными сосудами [4, 18]. Это особое положение СВЗ делает НСК восприимчивыми к действию нейромедиаторов, таких как ГАМК [73], глутамат [73], АТФ [2] и ацетилхолин [102]. Весьма вероятно, что НСК СВЗ могут напрямую зависеть от активности нейронных сетей [93]. Так, например, снижение пролиферации НСК, наблюдаемое при болезни Паркинсона, связывают с потерей дофаминергической иннервации СВЗ [16].

Сосудистая сеть является также компонентом нейрогенной ниши, нервные стволовые клетки и транзиторные амплифицирующиеся клетки находятся в непосредственном контакте с кровеносными сосудами [69, 92]. Эндотелиальные клетки секретируют факторы роста, которые оказывают влияние на клеточную судьбу НСК [75, 81]. Астроциты – наиболее распространенный тип клеток во взрослом мозге млекопитающих – обеспечивают структурную, метаболическую и трофическую поддержку нейронов и модулируют синаптическую передачу. Астроциты могут также поддерживать пролиферацию НСК и транзиторных амплифицирующихся клеток в СВЗ и дифференцировку в нейробласты *in vitro* [51].

Некоторые нейробиологи придерживаются того мнения, что в ЦНС взрослых млекопитающих новые нейроны образуются не только в СВЗ и СГЗ. Присутствие маркеров, включающих метку в ДНК делящихся прогениторных клеток, фенотипически сходных с дифференцирующимися в

нейральном направлении клетками герминативных зон, продемонстрировано в коре мозга, миндалине, стриатуме, черной субстанции. Интенсивность нейрогенеза в этих структурах значительно ниже, чем в СВЗ, обонятельной луковице и гиппокампе. Тем не менее, например, в черной субстанции мыши количество вновь образующихся нейронов достаточно для полного обновления их популяции в течение жизни животного [25]. Полагают, что нейрогенез в этих зонах активизируется при патологических состояниях.

Формирование регуляторного микроокружения в нейрогенных нишах головного мозга

Микроокружение, формируемое в нейрогенных нишах, обеспечивает поддержание популяции НСК и регулирует «принятие решения» этими клетками дифференцироваться по нейронным или глиальным линиям через межклеточные взаимодействия и средовые сигналы [15, 30]. Паракринная регуляция клеточных функций поддерживает множество процессов в нейрогенной нише головного мозга [74]. Нейрогенная ниша почти полностью оплетена кровеносными сосудами, и клетки в сосудах вступают в контакт с нишей [17]. Сосудистое микроокружение в нейрогенной нише интегрируется сигнальными молекулами, выделяемыми из эндотелиальных клеток в сосудах мозга или при непосредственном контакте с этими клетками [30, 92]. Взаимосвязь между НСК и сосудами головного мозга играет важную роль в раннем развитии нервной системы и сохраняется на протяжении всей жизни млекопитающих. Факторы, секретируемые эндотелиальными клетками, регулируют не только пролиферацию и выживание/самообновление, но и дифференцировку и миграцию НСК внутри ниши. Многие исследователи определили влияние паракринных эффекторов сосудов головного мозга на НСК в нише, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [81], эпидермального фактора роста (EGF) [20], основного фактора роста фибробластов (bFGF) [43], мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [12, 81] и пигментного эпителиального фактора (PEDF) [75].

Факторы, секретируемые эндотелием, способствуют развитию нейронов [72], в то время как нейральные клетки-предшественники влияют на свойства ГЭБ в развивающемся мозге [97]. Бесконтактные сокультуры эндотелиальных клеток с эмбриональными корковыми НСК показали двунаправленные эффекты – увеличение самообновления стволовых клеток и нейрогенеза с одновременным подавлением их дифференцировки и стимуляцией образования ГЭБ [97]. Считается, что интактные эндотелиальные секретируемые факторы поддерживают стволовые/прогениторные клетки мозга в незрелом состоянии, но поврежденные эндотелиальные клетки способствуют миграции нейронов и дифференцировке [72]. Создание кластеров нервных клеток-предшественников, которые обеспечивают надлежащий уровень регуляторных молекул и метаболитов [98]

в рамках локальной нейрогенной микросреды, может быть важным не только для репаративного нейрогенеза, но и для физиологических событий, которые зависят от нейрогенеза (например, консолидации памяти).

Аккумуляция астроцитов в нейрогенных нишах стимулирует активацию нейрогенеза [101]. Описано влияние цитокин-активированных астроцитов на нейрогенез и синаптогенез [14]. Формирование единой астроглиальной сети, в которой клетки сопряжены друг с другом посредством коннексиновых каналов, является основой для формирования локального микроокружения, максимально способствующего пролиферации кластеров клеток в нейрогенных нишах [1]. С одной стороны, нейрогенный потенциал клеток астроглиальной природы обеспечивает реализацию программы нейрогенеза в эмбриональном и взрослом периодах онтогенеза, формирование микроокружения в нейрогенных нишах и миграционных путей для вновь образованных клеток [65]. С другой стороны, астроцитам наряду с клетками микроглии принадлежит важная роль в локальной продукции глиотрансмиттеров (серин, глутамат, АТФ) и цитокинов (интерлейкины, факторы роста) [11].

Один из трансммиттеров – D-серин – стимулирует гиппокампальный нейрогенез [89] и регулирует пролиферативную активность НСК [34]. Нарушение продукции серина вследствие генетического дефекта 3-фосфоглицератдегидрогеназы, которая экспрессируется в астроцитах и служит для синтеза L-серина, транспортируемого далее в нейроны [24], приводит к нарушению нейрогенеза [40].

АТФ, выполняющий функцию нейро- и глиотрансмиттера, взаимодействует с пуринергическими рецепторами, экспрессируемыми клетками в нейрогенных нишах. Дополнительным источником АТФ являются сами стволовые клетки [22]. Показано, в частности, что активация P2Y1 и P2Y2 рецепторов дополнительно усиливает пролиферацию клеток-предшественников, стимулированную факторами роста [102]. В целом АТФ является митогенным сигналом для клеток-участников процесса нейрогенеза [52], но, как правило, речь идет о сочетанном влиянии АТФ и пептидных факторов роста, необходимом и достаточном для достижения митогенного эффекта. С учетом того, что количество внеклеточного АТФ значительно возрастает при повреждении клеток (ишемия, гипоксия, нейровоспаление), эффекты этого трансммиттера в отношении клеток нейрогенных ниш могут приобретать особое значение в реализации репаративного потенциала головного мозга.

Астроциты регулируют биодоступность глутамата, который высвобождается во внеклеточное пространство нейронами и захватывается клетками астроглиальной природы. Глутамат влияет на пролиферативный и дифференцировочный потенциал клеток головного мозга [79], проявляя преимущественно стимулирующее действие в отношении

нейрогенеза, причем этот эффект проявляется не только в отношении процессов в зрелом мозге, но и в отношении эмбрионального нейрогенеза [90].

Таким образом, формирование микроокружения, необходимого для реализации сложных событий при нейрогенезе, обеспечивается всеми клетками, входящими в структуру нейрогенных ниш, причем клеткам эндотелия прилегающих сосудов и астроцитам принадлежит в этом контексте особая роль [30, 56].

Значение нейрогенеза во взрослом мозге: нейрогенные и ненейрогенные функции

Гиппокампальный нейрогенез необходим для формирования и поддержания памяти, особенно в ранний период [36, 86]. Увеличение гиппокампального нейрогенеза сопровождается улучшением выполнения когнитивных тестов [77]. Нейрогенез в гиппокампе является ключевым фактором в постепенном угасании феномена долгосрочной потенциации [44]. Было показано, что снижение нейрогенеза сопровождается длительным гиппокамп-зависимым периодом ассоциативной памяти страха. Предполагают, что этот механизм играет роль в стирании невостребованных старых воспоминаний, чтобы сохранить способность к обучению [99].

Функциональная роль НСК, находящихся в СВЗ, остается до сих пор спорной. Как было уже отмечено, вновь образованные в СВЗ клетки мигрируют по ростральному миграционному тракту в ольфакторные луковицы, где они интегрируются как интернейроны в гранулярный и клубочковый слой клеток. Процесс является важным для поддержания и реорганизации ольфакторной системы [36]. Интеграция новых нейронов в ольфакторных луковицах и зубчатой извилине неодинакова. Так, в ольфакторных луковицах нейрогенез способствует поддержанию и реорганизации всей системы, в то время как в зубчатой извилине новые нейроны интегрируются для модуляции существующих нейронных сетей [36]. Нейрогенез в СВЗ во взрослом мозге не играет роли в сохранении памяти о различии запахов и врожденном обонятельном предпочтении [36], но при этом участвует в консолидации долговечных обонятельных следов [46]. Увеличение выживаемости новорожденных гранулярных клеток приводит к лучшему различению родственных пахучих веществ [64]. Недавние исследования продемонстрировали, что для более сложных и тонких различий в запахах необходима модуляция выживаемости новорожденных нейронов [57]. В последние несколько лет были обнаружены ненейрогенные функции НСК в головном мозге. Было показано, что нейробласты, выделенные из нейрогенных ниш, проявляют фагоцитарную активность в отношении апоптотических нейрональных предшественников. Эта активность является критически важной в поддержании нейрогенеза в головном мозге [55].

Апоптотические новорожденные клетки подвергаются элиминации путем фагоцитоза клетками микроглии, присутствующих в СГЗ. Микроглия играет важную роль в поддержании гомеостаза ниш [83]. Также было показано, что НСК модулируют активацию микроглии, пролиферацию и фагоцитоз через секрецию VEGF [66]. Недавно была описана еще одна «гомеостатическая» функция НСК: гипоталамический нейрогенез у взрослых мышей играет важную роль в контроле энергетического баланса и регулировании веса [49].

Новорожденные нейробласты, находящиеся в СГЗ, динамически регулируют стресс-реактивность как на эндокринном, так и на поведенческом уровнях посредством регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [87]. Эти данные в целом подтверждают концепцию, что НСК, помимо собственно нейрогенеза, имеют широкий спектр неспецифических ненейрогенных функций, направленных на поддержание гомеостаза мозга [58].

Дизрегуляция нейрогенеза при нейродегенерации

Универсальным фактором нейродегенерации является повреждение процессов нейрогенеза. Оно характерно для нарушений развития головного мозга и играет важную роль в инициации и прогрессировании нейродегенеративного процесса [59]. Хроническая нейродегенерация имеет различные последствия для стволовых клеток, пролиферации, миграции, выживания и функциональной интеграции.

Исследования, проведенные на различных моделях болезней животных, убедительно показали, что СВЗ и СГЗ могут реагировать на повреждения взрослого мозга, производя новые клетки-предшественники с их последующей миграцией к зоне повреждения. При эпилепсии, рассеянном склерозе и инсультах повышение регуляции продукции клеток-предшественников, уровня цитокинов и миграционных белков в СВЗ приводит к увеличению числа нейронов «взрослого» происхождения. В противоположность этому при болезнях Альцгеймера и Паркинсона снижается число пролиферирующих клеток СВЗ [50].

Нейрогенез усиливается после некоторых острых патологических состояний, в том числе после инсульта, эпилептических приступов или острой травмы [70]. Нейродегенеративные заболевания представляют собой хронический и медленно прогрессирующий процесс. Нейроны при нейродегенеративных заболеваниях страдают на уровне синаптической передачи, синаптических контактов, аксонов и дендритов. Кроме того, количество функциональных нейронов в нейрогенных регионах сокращается и нейрогенез повреждается. Известно, что области мозга различаются по своей устойчивости к старению. Некоторые регионы очень чувствительны к возрастным и нейродегенеративным изменениям, к ним относятся зубчатая извилина гиппокампа, субкулум [85] и ольфакторные луковицы [8].

Многочисленные исследования показали, что скорость нейрогенеза в СВЗ и СГЗ снижается с возрастом; это в некоторой степени позволяет объяснить ухудшение памяти и когнитивные расстройства в пожилом возрасте [41]. Исследование нейрогенеза в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера показало повышенную экспрессию маркеров незрелых нейронов [38], но эти наблюдения были оспорены в последнее время [6]. Другие результаты свидетельствуют о том, что с возрастом при болезни Альцгеймера имеет место значительное снижение степени пролиферации прогениторных клеток и их количества [9].

Сложность понимания нейрогенеза при болезни Альцгеймера заключается в том, что необходимо учитывать многие переменные, которые влияют на этот процесс. Большинство исследований, в которых рассматривается нейрогенез в гиппокампе или СВЗ у трансгенных мышей, экспрессирующих мутации в гене APP, показывают нарушение пролиферации клеток-предшественников и/или нарушение нейрональной дифференцировки. Так, у этих животных было замечено снижение количества новых

таблица 1: Особенности нейрогенеза при острой и хронической нейродегенерации.

Вид нейродегенерации	Нарушение механизмов нейрогенеза
Перинатальная гипоксия/ишемия (острая нейродегенерация развивающегося мозга)	Повышение регуляции продукции клеток-предшественников, уровня цитокинов и миграционных белков в СВЗ приводит к увеличению числа нейронов «взрослого» происхождения, т.е. к стимуляции нейрогенеза
Ишемия головного мозга (острая нейродегенерация молодого и зрелого мозга)	
Болезнь Паркинсона (хроническая нейродегенерация зрелого мозга)	Снижение нейрогенеза в СВЗ. После разрушения нигростриатного пути некоторые предшественники из СВЗ начинают экспрессировать тирозингидроксилазу и нейрональные маркеры (нейрогенез дофаминергических нейронов в СВЗ), нейрогенез дофаминергических нейронов также может происходить в черном веществе
Болезнь Альцгеймера (хроническая нейродегенерация зрелого мозга)	На начальных этапах дегенерации – стимуляция нейрогенеза, увеличение количества клеток-предшественников и их пролиферативной активности; на поздних этапах дегенерации – подавление нейрогенеза
Аутизм (хроническая нейродегенерация развивающегося мозга)	Дизрегуляция нейрогенеза (интенсификация пролиферации на фоне нарушений миграции клеток), приводящая к нарушению цитоархитектоники мозга

клеток и числа выживших клеток в СГЗ. Эти нарушения были очевидны в возрасте одного года после начала образования амилоидных бляшек, но не в более раннем двухмесячном возрасте [21, 47].

Исследование новых нейробластов показало их снижение в субгранулярном слое одновременно с увеличением их числа в гранулярном слое, что подчеркивает необходимость конкретного анализа для специфичных регионов мозга при оценке числа новообразованных клеток в гиппокампальном микроокружении, а также необходимость использования специфических маркеров клеточных линий для тщательного анализа нейрогенеза. Инъекция β -амилоида в боковой желудочек уменьшает пролиферацию клеток в СВЗ в течение следующих 5 дней [32]. Показано, что олигомерные патологические формы β -амилоида повышают нейрональную дифференцировку эмбриональных и постнатальных клеток *in vitro* [54]. S. Migochnic и соавт. (2009) обнаружили увеличение пролиферации клеток в гиппокампе трансгенных «альцгеймеровских» мышей, но в конечном итоге – сокращение

числа новых дифференцированных нейронов [61]. Глубокие изменения процессов взрослого нейрогенеза у трансгенных животных с моделью болезни Альцгеймера показаны и другими авторами [13, 21, 32, 47, 54, 61, 71, 95, 96].

Дизрегуляция нейрогенеза способствует формированию неврологического дефицита, наблюдаемого при нейродегенеративных заболеваниях. Особенности нейрогенеза при различных формах острой и хронической нейродегенерации представлены в табл. 1.

Анализ нейрогенеза в зрелом мозге представляет возможность проанализировать биологию нервных стволовых клеток в патологической среде, а направленная регуляция нейрогенеза может стать основой новых протоколов нейрорегенерации.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).

Список литературы

1. Салмина А.Б., Малиновская Н.А., Кувачева Н.В. и др. Коннексиновые и паннексиновые транспортные системы в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга. *Нейрохимия* 2014; 31: 122–133.
2. Abbracchio M. P., Burnstock G., Verkhratsky A., Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 19–29.
3. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965; 124: 319–335.
4. Alvarez-Buylla A., Lim D.A. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 2004; 41: 683–686.
5. Belluzzi O., Benedusi M., Ackman J., Loturco J.J. Electrophysiological differentiation of new neurons in the olfactory bulb. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10411–10418.
6. Boekhoorn K., Joels M., Lucassen P. J. Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. *Neurobiol. Dis.* 2006; 24: 1–14.
7. Bossers K., Wirz K. T., Meerhoff G. F. et al. Concerted changes in transcripts in the prefrontal cortex precede neuropathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2010; 133: 3699–3723.
8. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 197–211.
9. Brinton R.D., Wang J.M. Therapeutic potential of neurogenesis for prevention and recovery from Alzheimer's disease: allopregnanolone as a proof of concept neurogenic agent. *Curr. Alzheimer Res.* 2006; 3: 185–190.
10. Butti E., Cusimano M., Bacigaluppi M., Martino G. Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 1–11.
11. Carson M.J., Thrash J.C., Walter B. The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia and astrocytes in neuronal death and survival. *Clin. Neurosci. Res.* 2006; 6: 237–245.
12. Cheng A., Wang S., Cai J., Rao M.S. et al. Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev. Biol.* 2003; 258: 319–333.
13. Choi S.H., Veeravagavalu K., Lazarov O. et al. Non-cell-autonomous effects of presenilin 1 variants on enrichment-mediated hippocampal progenitor cell proliferation and differentiation. *Neuron* 2008; 59: 568–580.
14. Chugh D., Nilsson P., Afjei S.A. et al. Brain inflammation induces post-synaptic changes during early synapse formation in adult-born hippocampal neurons. *Exp. Neurol.* 2013; 250: 176–88.
15. Conover J.C., Notti R.Q. The neural stem cell niche. *Cell Tissue Res.* 2008; 331: 211–224.
16. Curtis M.A., Eriksson P.S., Faull R.L. Progenitor cells and adult neurogenesis in neurodegenerative diseases and injuries of the basal ganglia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34: 528–532.
17. da Silva P.G., Benton J.L., Beltz B.S., Allodi S. Adult neurogenesis: ultrastructure of a neurogenic niche and neurovascular relationships. *PLoS One.* 2012; 7(6): e39267.
18. Doetsch F., Caille I., Lim D.A., Garcia-Verdugo J.M. et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703–716.
19. Doetsch F., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J. Neurosci.* 1997; 17: 5046–5061.
20. Doetsch F., Petreanu L., Caille I. et al. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. *Neuron* 2002; 36: 1021–1034.

21. Donovan M.H., Yazdani U., Norris R.D. et al. Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* 2006; 495: 70–83.
22. Doze V.A., Perez D.M. G-protein-coupled receptors in adult neurogenesis. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 645–675.
23. Duan X., Kang E., Liu C.Y. et al. Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2008; 18: 108–115.
24. Ehmsen J.T., Ma T.M., Sason H. et al. D-serine in glia and neurons derives from 3-phosphoglycerate dehydrogenase. *J. Neurosci.* 2013; 33: 12464–12469.
25. Ernst A., Alkass K., Bernard S. et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 2014; 156: 1072–1083.
26. Filippov V., Kronenberg G., Pivneva T. et al. Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 23: 373–382.
27. Fuentealba L. C., Obernier K., Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells bridge their niche. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 698–708.
28. Fukuda S., Kato F., Tozuka Y. Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003; 23: 9357–9366.
29. Ge S., Sailor K.A., Ming G.L. et al. Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. *J. Physiol.* 2008; 586: 3759–3765.
30. Goldberg J.S., Hirschi K.K. Diverse roles of the vasculature within the neural stem cell niche. *Regen. Med.* 2009; 4: 879–897.
31. Han Y.G., Spassky N., Romaguera-Ros M. et al. Hedgehog signaling and primary cilia are required for the formation of adult neural stem cells. *Nat. Neurosci.* 2008; 11: 277–284.
32. Haughey N.J., Liu D., Nath A. et al. Disruption of neurogenesis in the subventricular zone of adult mice, and in human cortical neuronal precursor cells in culture, by amyloid beta-peptide: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuromol. Med.* 2002; 1: 125–135.
33. Horner P.J., Palmer T.D. New roles for astrocytes: the nightlife of an 'astrocyte'. *La vida local* Trends Neurosci. 2003; 26: 597–603.
34. Huang X., Kong H., Tang M. et al. D-Serine regulates proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells from postnatal mouse forebrain. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18: 4–13.
35. Ihrie, R. A., Alvarez-Buylla A. Lake-front property: A unique germinal niche by the lateral ventricles of the adult brain. *Neuron* 2011; 70: 674–686.
36. Imayoshi I., Sakamoto M., Ohtsuka T. et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat. Neurosci.* 2008; 11: 1153–1161.
37. Jablonska B., Aguirre A., Raymond M. et al. Chordin-induced lineage plasticity of adult SVZ neuroblasts after demyelination. *Nat. Neurosci.* 2010; 13: 541–550.
38. Jin K., Galvan V., Xie L. et al. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP^{Sw,Ind}) mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 13363–13367.
39. Johanson C.E., Duncan J.A., Klinge P.M. et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008; 5: 10.
40. Kawakami Y., Yoshida K., Yang J.H. et al. Impaired neurogenesis in embryonic spinal cord of Phgdh knockout mice, a serine deficiency disorder model. *Neurosci. Res.* 2009; 63: 184–193.
41. Kempermann G., Gast D., Gage F.H. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 135–143.
42. Kempermann G., Jessberger S., Steiner B. et al. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci.* 2004; 27: 447–452.
43. Kilpatrick T.J., Bartlett P.F. Cloned multipotential precursors from the mouse cerebrum require FGF-2, whereas glial restricted precursors are stimulated with either FGF-2 or EGF. *J. Neurosci.* 1995; 15 (5 Pt 1): 3653–3661.
44. Kitamura T., Saitoh Y., Takashima N. et al. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 2009; 139: 814–827.
45. Koos T., Tepper J.M. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 467–472.
46. Lazarini F., Mouthon M.A., Gheusi G. et al. Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice. *PLoS ONE* 2009; 4: e7017.
47. Lazarov O., Marr R.A. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. *Exp. Neurol.* 2010; 223: 267–281.
48. Lee C., Hu J., Ralls S. et al. The molecular profiles of neural stem cell niche in the adult subventricular zone. *PLoS One* 2012; 7: e50501.
49. Lee D.A., Bedont J.L., Pak T. et al. Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat. Neurosci.* 2012; 15: 700–702.
50. Li B., Yamamori H., Tatebayashi Y. et al. Failure of neuronal maturation in Alzheimer disease dentate gyrus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67: 78–84.
51. Lim D.A., Alvarez-Buylla A. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 7526–7531.
52. Lin J.H., Takano T., Arcuino G. et al. Purinergic signaling regulates neural progenitor cell expansion and neurogenesis. *Dev. Biol.* 2007; 302: 356–366.
53. Lois C., Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264: 1145–1148.
54. López-Toledano M.A., Shelanski M.L. Neurogenic effect of beta-amyloid peptide in the development of neural stem cells. *J. Neurosci.* 2004; 24: 5439–5444.
55. Lu Z., Elliott M. R., Chen Y. et al. Phagocytic activity of neuronal progenitors regulates adult neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13: 1076–1083.
56. Ma D.K., Ming G.L., Song H. Glial influences on neural stem cell development: cellular niches for adult neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005; 15: 514–520.
57. Mandairon N., Sacquet J., Garcia S. et al. Neurogenic correlates of an olfactory discrimination task in the adult olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 3578–3588.
58. Martino G., Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 395–406.
59. Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 2011; 70: 687–702.
60. Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005; 28: 223–250.
61. Mirochnic S., Wolf S., Staufenbiel M. et al. Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and

- environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Hippocampus* 2009; 19: 1008–1018.
62. Mirzadeh Z., Merkle F. T., Soriano-Navarro M. et al. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 265–278.
63. Mongiat L.A., Schinder A.F. Adult neurogenesis and the plasticity of the dentate gyrus network. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33: 1055–1061.
64. Moreno M.M., Linster C., Escanilla O. et al. Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 17980–17985.
65. Morrens J., Van Den Broeck W., Kempermann G. Glial cells in adult neurogenesis. *Glia* 2012; 60: 159–74.
66. Mosher K. I., Andres R. H., Fukuhara T. et al. Neural progenitor cells regulate microglia functions and activity. *Nat. Neurosci.* 2012; 15: 1485–1487.
67. Nissant A., Bardy C., Katagiri H. et al. Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* 2009; 12: 728–730.
68. Overstreet-Wadiche L.S., Bromberg D.A., Bensen A.L. et al. Seizures accelerate functional integration of adult-generated granule cells. *J. Neurosci.* 2006; 26: 4095–4103.
69. Palmer T.D., Willhoite A.R., Gage F.H. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 2000; 425: 479–494.
70. Parent J.M. Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus. *Prog. Brain Res.* 2007; 163: 529–540.
71. Pietropaolo S., Sun Y., Li R. et al. Limited impact of social isolation on Alzheimer-like symptoms in a triple transgenic mouse model. *Behav. Neurosci.* 2009; 123: 181–195.
72. Plane J.M., Andjelkovic A.V., Keep R.F., Parent J.M. Intact and injured endothelial cells differentially modulate postnatal murine forebrain neural stem cells. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37: 218–227.
73. Platel J.C., Dave K.A., Gordon V. et al. NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron* 2010; 65: 859–872.
74. Porlan E., Perez-Villalba A., Delgado A.C., Ferrón S.R. Paracrine regulation of neural stem cells in the subependymal zone. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013; 534: 11–19.
75. Ramírez-Castillejo C., Sánchez-Sánchez F., Andreu-Agulló C. et al. Pigment epithelium-derived factor is a niche signal for neural stem cell renewal. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 331–339.
76. Riquelme P. A., Drapeau E., Doetsch F. Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2008; 363: 123–137.
77. Sahay A., Scobie K. N., Hill A.S. et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011; 472: 466–470.
78. Sawamoto K., Wichterle H., Gonzalez-Perez O. et al. New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science* 2006; 311: 629–632.
79. Schlett K. Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 6: 949–960.
80. Schmidt-Hieber C., Jonas P., Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 2004; 429: 184–187.
81. Shen Q., Goderie S.K., Jin L. et al. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 2004; 304: 1338–1340.
82. Shors T. J., Townsend D. A., Zhao M. et al. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 2002; 12: 578–584.
83. Sierra A., Encinas J. M., Deudero J.J. et al. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 483–495.
84. Singla V., Reiter J.F. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 2006; 313: 629–633.
85. Small S. A. Measuring correlates of brain metabolism with high-resolution MRI: a promising approach for diagnosing Alzheimer disease and mapping its course. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2003; 17: 154–161.
86. Snyder J. S., Hong N. S., McDonald R. J., Wojtowicz J.M. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 2005; 130: 843–852.
87. Snyder J. S., Soumier A., Brewer M. J. et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 2011; 476: 458–461.
88. Steiner B., Klempin F., Wang L. et al. Type-2 cells as link between glial and neuronal lineage in adult hippocampal neurogenesis. *Glia* 2006; 54: 805–814.
89. Sultan S., Gebara E.G., Moullec K., Toni N. D-serine increases adult hippocampal neurogenesis. *Front Neurosci.* 2013; 7: 155.
90. Suzuki M., Nelson A.D., Eickstaedt J.B. et al. Glutamate enhances proliferation and neurogenesis in human neural progenitor cell cultures derived from the fetal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 645–653.
91. Tashiro A., Sandler V.M., Toni N. et al. NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature* 2006; 442: 929–933.
92. Tavazoie M., Van der Veken L., Silva-Vargas V. et al. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 279–288.
93. Tong C.K., Chen J., Cebrian-Silla A. et al. Axonal control of the adult neural stem cell niche. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 500–511.
94. Toni N., Teng E.M., Bushong E.A. et al. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nat. Neurosci.* 2007; 10: 727–734.
95. van Tijn P., Hobo B., Verhage M.C. et al. Alzheimer-associated mutant ubiquitin impairs spatial reference memory. *Physiol. Behav.* 2011; 102: 193–200.
96. Varvel N.H., Bhaskar K., Kounnas M.Z. et al. NSAIDs prevent, but do not reverse, neuronal cell cycle reentry in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 3692–3702.
97. Weidenfeller C., Svendsen C.N., Shusta E.V. Differentiating embryonic neural progenitor cells induce blood-brain barrier properties. *J. Neurochem.* 2007; 101: 555–565.
98. Wicki-Stordeur L.E., Swayne L.A. Large pore ion and metabolite-permeable channel regulation of postnatal ventricular zone neural stem and progenitor cells: interplay between aquaporins, connexins, and pannexins? *Stem Cells Int.* 2012; 2012: 454180.
99. Willshaw D.J., Buckingham J.T. An assessment of Marr's theory of the hippocampus as a temporary memory store. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1990; 329: 205–215.
100. Yamashima T., Tonchev A.B., Yukie M. Adult hippocampal neurogenesis in rodents and primates: endogenous, enhanced, and engrafted. *Rev. Neurosci.* 2007; 18: 67–82.
101. Young J.K., Heinbockel T., Gondré-Lewis M.C. Astrocyte fatty acid binding protein-7 is a marker for neurogenic niches in the rat

hippocampus. *Hippocampus* 2013; 23: 1476-1483.

102. Young S.Z., Taylor M.M., Bordey A. Neurotransmitters couple brain activity to subventricular zone neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33: 1123–1132.

103. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132: 645–660.

104. Zhao C., Teng E.M., Summers R.G. et al. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 2006; 26: 3–11.

Regenerative potential of the brain: composition and forming of regulatory microenvironment in neurogenic niches

Yu.K. Komleva, N.V. Kuvacheva, N.A. Malinocskaya, Ya.V. Gorina, O.L. Lopatina, E.A. Teplyashina, E.A. Pozhilenkova, A.S. Zamay, A.V. Morgun, A.B. Salmina

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenezky (Krasnoyarsk)

Keywords: neurogenesis in the adult brain, neurogenic niche, microenvironment, dysregulation of neurogenesis.

An important mechanism of neuronal plasticity is neurogenesis, which occurs during the embryonic period, forming the brain and its structure, and in the postnatal period, providing repair processes and participating in the mechanisms of memory consolidation. Adult neurogenesis in mammals, including humans, is limited in two specific brain areas, the lateral walls of the lateral ventricles (subventricular zone) and the granular layer of the dentate gyrus of the hippocampus (subgranular zone). Neural stem cells (NSC), self-renewing, multipotent progenitor cells, are formed in these zones. Neural stem cells are capable of differentiating into the basic cell types of the nervous system. In addition, NSC may have neurogenic features and non-specific non-neurogenic functions aimed at maintaining

the homeostasis of the brain. The microenvironment formed in neurogenic niches has importance maintaining populations of NSC and regulating differentiation into neural or glial cells via cell-to-cell interactions and microenvironmental signals. The vascular microenvironment in neurogenic niches are integrated by signaling molecules secreted from endothelial cells in the blood vessels of the brain or by direct contact with these cells. Accumulation of astrocytes in neurogenic niches if also of importance and leads to activation of neurogenesis. Dysregulation of neurogenesis contributes to the formation of neurological deficits observed in neurodegenerative diseases. Targeting regulation of neurogenesis could be the basis of new protocols of neuroregeneration.

Контактный адрес: Комлева Юлия Константиновна – канд. мед. наук, асс. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. Тел.: +79504275014. E-mail: yuliakomleva@mail.ru;

Кувачева Н.В. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Малиновская Н.А. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии;

Горина Я.В. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Лопатина О.Л. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Тепляшина Е.А. – асс. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Пожилenkova Е.А. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Замай А.С. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Моргун А.В. – асс. каф. педиатрии Института последипломного образования;

Салмина А.Б. – зав. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновац. развитию и междунар. деят.