

УДК 616.8-091.8

НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НОРМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Василенко С.А., Говоруха Д.А., Кауров М.М., Ермола Ю.А.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: dima.govorukha.01@mail.ru

Данная статья посвящена нейрон-astroцитарным взаимодействиям в головном мозге человека в норме и при нейродегенеративных заболеваниях (в частности, при болезни Альцгеймера). Нейроглия позвоночных (термин был введен в 1846 г. немецким ученым Рудольфом Вирховым) представлена морфологически и функционально различными типами клеток, при этом глия центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) различна. Современные исследования показали, что глия составляет примерно половину клеток ЦНС и является не просто статическим компонентом ткани. В классической гистологии долгое время глиальные клетки рассматривались как вспомогательные и занимающие не более 40% объема ЦНС. В последние годы большей частью мирового ученого сообщества астроциты были признаны активными участниками модуляции синаптической передачи и синаптической пластичности. Более того, было установлено, что эти клетки непосредственно вовлечены в обработку информации в мозге. Разнообразные функции глиальных клеток организуют, по сути, все аспекты формирования и функционирования нервной системы человека. Появляющиеся каждый день данные свидетельствуют о том, что в условиях болезни метаболические изменения в глиальных клетках могут вызывать дисфункцию нейронов, указывая на важность нейрон-глиальных взаимодействий и необходимость их детального и тщательного исследования.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, нейроны, астроциты, ЦНС, маркеры, белок

NEURON-ASTROCYTE INTERACTIONS IN NORM AND IN ALZHEIMER'S DISEASE

Vasilenko S.A., Govorukha D.A., Kaurov M.M., Ermola Yu.A.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, e-mail: dima.govorukha.01@mail.ru

This article is devoted to neuron-astrocyte interactions in the human brain in norm and in neurodegenerative diseases (in particular, Alzheimer's disease). Vertebrate neuroglia (the term was introduced in 1846 by the German scientist Rudolf Virchow) are represented morphologically and functionally by different cell types, with the central (CNS) and peripheral nervous system (PNS) glia being different. Modern studies have shown that glia make up about half of the CNS cells and are not just a static component of the tissue. In classical histology, for a long time, glial cells were considered to be auxiliary and occupying no more than 40% of the CNS volume. In recent years, astrocytes have been recognized by most of the world scientific community as active participants in modulation of synaptic transmission and synaptic plasticity. Moreover, these cells have been found to be directly involved in information processing in the brain. The diverse functions of glial cells organize, in fact, all aspects of the formation and functioning of the human nervous system. Emerging evidence every day suggests that metabolic changes in glial cells can cause neuronal dysfunction under disease conditions, pointing to the importance of neuron-glial interactions and the need for detailed and thorough investigation.

Keywords: Alzheimer's disease, neurons, astrocytes, CNS, markers, protein

Традиционно считается, что астроцитарная глия осуществляет опорную, разграничительную и метаболическую функции. При этом известно, что глиальные клетки занимают около половины объема головного мозга (ГМ), в 5–10 раз превышая число нейронов. В последние десятилетия накопились доказательства того, что нейроглия, в первую очередь астроцитарная, не только играет важную роль в развитии мозга, гомеостазе и метаболической поддержке, но также является активным модулятором синаптической передачи, обуславливающим синаптическую пластичность [1].

Астроглия связана с нейронами посредством сигнальных молекул, формируя сложную сеть нейрон-глиальных взаимодействий. Метаболические изменения

в астроцитарных клетках могут вызывать структурные и функциональные изменения нейронов, что указывает на участие астроглии в патофизиологии неврологических расстройств [2].

Цель исследования – детально изучить нейрон-astroцитарные взаимодействия в головном мозге человека в норме и при патологии, показать, что астроциты способны осуществлять передачу сигналов нейронной активности, которые позволяют головному мозгу качественно обрабатывать поступающую информацию при решении различных когнитивных задач.

Материалы и методы исследования

В работе применялись метод сплошной выборки, описательный метод.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

*Глава 1. Популяции и специфические
маркеры клеток астроглии*

Астроциты (А) – отростчатые клетки со светлым овальным ядром, цитоплазмой с умеренным развитием органелл и многочисленными гранулами гликогена. В теле и отростках локализуются промежуточные филаменты, представленные виментином, нестином и глиальным фибриллярным кислым белком (GFAP). Наиболее общим признаком А является наличие двух типов контактных участков: с нейронами (в области синапсов в сером веществе и с аксоном в белом веществе) и кровеносной системой или стенками желудочков мозга [3]. Выделяют два основных типа А: протоплазматические и фиброзные.

Протоплазматические А являются наиболее распространенным типом в головном мозге человека, они расположены во всех слоях начиная с II по VI и имеют сильно ветвящиеся отростки длиной около 100 мкм, имеющие характерную «кустообразную» морфологию. Каждый А занимает собственное пространство с небольшим перекрытием с соседними клетками, охватывая тела нейронов, синапсы и кровеносные сосуды в своей окрестности. Объем протоплазматических А человека увеличен в 16,5 раза по сравнению с их аналогами у грызунов. В то время как А грызунов могут покрывать от 20 000 до 120 000 синапсов, один протоплазматический А человека может обеспечить покрытие от 270 000 до 2 миллионов синапсов. Таким образом, человеческие протоплазматические А имеют огромный потенциал для регуляции межнейронного взаимодействия и интеграции информации из большого количества синапсов. Фиброзные А находятся в белом веществе центральной нервной системы (ЦНС), имеют до 40 слабо ветвящихся отростков. Роль фиброзных А в метаболической поддержке очевидна: большинство из них контактирует с сосудистой сетью.

В дополнение к этим двум большим классам в ГМ высших приматов и человека были идентифицированы два подтипа: интерламнарные А и А с варикозными утолщениями. Интерламнарные А обнаружены в верхних кортикальных слоях, из которых они распространяют свои длинные отростки сквозь слои 2–4. Человеческие интерламнарные А более многочисленны, чем у приматов, и имеют маленькие круглые клеточные тела. Дополнительным заметным различием является наличие у людей коротких отростков, которые распростра-

няются во всех направлениях и участвуют в формировании сети волокон GFAP. Функциональное значение интерламнарных А еще не определено окончательно, но предполагается, что они участвуют в дистанционной внутрикорткальной коммуникации. При патологических состояниях, связанных с потерей нейронов, таких как синдром Дауна, болезнь Альцгеймера, наблюдаются повреждения отростков интраламнарных А, что свидетельствует об их значимости для нейрональной поддержки. А с варикозными утолщениями локализуются в слоях 5 и 6 коры ГМ, они распространяют короткие шиповидные и до пяти длинных отростков с равномерно расположенными на расстоянии около 10 мкм друг от друга варикозными утолщениями в более глубокие слои коры. Тот факт, что А с варикозными утолщениями были зарегистрированы только у людей и приматов более высокого порядка, причем обнаруженные у шимпанзе были меньше и менее сложные, чем у людей, предполагает особую важность этого типа А в когнитивных функциях человека. Однако их точное значение до сих пор неизвестно. Предполагается, что варикозные утолщения обеспечивает компартиментализацию субклеточных участков по ходу отростка и что длинные отростки могут обеспечивать связь на больших расстояниях через корковые слои, подобно интерламнарным астроцитам [3, 4]. Кроме того, известны и другие типы А: глия Бергмана, маргинальная, велалярная, периваскулярная, радиальная глия Мюллера и др.

Отростки А окружают базальные мембраны капилляров, участвуя в формировании и функционировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), тянутся к телам и дендритам нейронов, охватывая синаптические структуры. Методом иммуноэлектронной микроскопии с использованием трехмерной реконструкции обнаружено, что перисинаптические астроцитарные отростки имеют листообразную ультратонкую форму, лишены митохондрий, микротрубочек и эндоплазматического ретикулума, но содержат отдельные рибосомы, гранулы гликогена, актин и актинсвязывающий белок, а также некоторые запасы Ca^{2+} [5, 6].

Существует несколько маркеров, специфичных для зрелых А, как то: GFAP, S100, Aldh1L1, AldoC, Ascgb1, Glt1 и аквапорин 4 [7]. Однако ни один из этих маркеров не является универсальным; например, GFAP предпочтительно маркирует А белого вещества, тогда как S100 маркирует А серого вещества и некоторые популяции олигодендроцитов. GFAP промежуточных филаментов занимает ведущее место в формиро-

вании и функционировании цитоскелета ЦНС, участвует в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), росте астроцитарных отростков и их контакте с олигодендроглиитами, миелинизации нервных волокон, стимулирует васкуляризацию белого вещества посредством индуктивного воздействия астроцитов на эндотелиальные клетки. Наконец, в присутствии GFAP протекают процессы митоза А, что крайне важно для их регенерации. Однако уровни экспрессии GFAP значительно различаются в зависимости от астроцитарного подтипа и расположения клеток. При этом некоторые А в норме не экспрессируют GFAP (а только при патологии), как, например, радиальные глиоциты Мюллера в сетчатке. Протеин S100 принадлежит к группе кислых кальций-связывающих белков и составляет до 90% белковой фракции нервной ткани. При этом 85–90% общего содержания S100 сосредоточено в глиальных элементах, где он синтезируется, и только 10–15% – в нейронах. Белок модулирует специфическую активность связывания ацетилхолиновых, γ -аминокислотных, норадреналиновых, допаминовых и серотониновых рецепторов, принимает участие как в реализации генетических программ апоптоза, так и защиты от него. S100 обладает нейротрофической активностью по отношению к нейронам и морфогенной активностью по отношению к астроцитам. Нейротрофическая активность проявляется в активизации роста аксонов и дендритов, в то время как глиотрофическая и морфогенная – в стимуляции пролиферации и трансформации глиальных клеток из плоских в стеллатные.

Глава 2. Роль астроглии в формировании и функционировании ЦНС

В эмбриогенезе нервная трубка формируется по всей дорсо-вентральной оси за счет комбинации морфогенов (Shh, BMP и Wnts), регулирующих экспрессию факторов транскрипции гомеодоменов. В дальнейшем они перекрестно репрессируют друг друга, контролируя образование разных подтипов нейронов. В процессе развития ЦНС нейрогенез предшествует глиогенезу, при этом радиальная глия служит как каркасом для миграции, так и субстратом нервных стволовых клеток для обоих типов клеток. Развитие нейронов осуществляется поэтапно: стволовые клетки специфицируются в направлении заданного клона, затем они мигрируют от герменативного центра, выходят из клеточного цикла и подвергаются терминальной дифференцировке, обеспечивающей физиологическую функцию

[7, 8]. Глиогенное переключение происходит около E12.5, а в коре головного мозга – около E16–18. Многие факторы, включая передачу сигналов Notch, репрессор транскрипции N-CoR, метилазу Dnmt1, ядерный фактор I-A, прямо или косвенно участвуют в глиогенезе. Уникальной особенностью промежуточных стадий развития А является их способность к пролиферации за пределами вентрикулярной зоны. Это свойство со временем снижается, и нуждается в исследовании вопрос, все ли А сохраняют пролиферативную способность или только часть их. Затем А мигрируют вдоль радиальной глии, чтобы колонизировать свой конечный пункт назначения. Поскольку развитие А происходит на поздних стадиях эмбриогенеза, а также постнатально, оно имеет отношение к педиатрическим расстройствам, обеспечивая потенциальное время для терапии нарушений их развития. В действительности, некоторые детские неврологические расстройства недавно были связаны с нарушением регуляции А, включая лейкодистрофии, расстройства аутистического спектра и эпилепсию.

Формирование ЦНС подразумевает не только дифференцировку и распределение нейронов, но и образование нейронных сетей с разнообразными типами синапсов. Общее количество синапсов в мозге млекопитающих превышает 1×10^{14} [2]. Исследования с использованием очищенных нейронов и астроглиальных культур показали, что в отсутствие глии нейроны образуют малочисленные и слабые синапсы. У мышей, которым генетически ингибировали глиогенез, наблюдается прогрессирующая потеря нейронов, снижение моторной функции, изменения синаптогенеза [2]. Однако при наличии А нормальные синаптические функции, а также количество синапсов этих нейронов увеличивались или восстанавливались за счет действия диффундирующих молекул, синтезируемых А. Среди первых идентифицированных белков – астроцит-секретированные тромбоспондины 1–5 (TSP1–5), которые индуцируют образование структурно-контактных, но постсинаптически «немых» возбуждающих синапсов *in vitro* и *in vivo* путем взаимодействия с нейронным рецептором габапентина $\alpha 2\delta$ -1.

Другим синаптогенным белком, секретлируемым А, является хевин, который индуцирует постсинаптически молчащие возбуждающие синапсы, подобно TSP *in vitro*. В развивающейся коре ГМ мыши хевин специфически контролирует формирование таламокортикальных глутаматергических синапсов. Мыши с нокаутом Havin обнаруживают значительную потерю этих таламо-

кортикальных синапсов с соответствующим увеличением числа интракортикальных синапсов. Хевин функционирует, соединяя две молекулы адгезии нейрональных клеток, нейрексин 1 α (Nrxn1 α) и нейролигин 1В (Nlgn1B), через синапс и способствует формированию как пре-, так и постсинаптических специализаций.

Позднее были выделены и другие секретруемые глией факторы, регулирующие различные аспекты формирования возбуждающего синапса, в том числе холестерин с аполипопротеином Е, глипиканы 4 и 6, TGF- β , протеогликан хондроитина сульфата и TNF- α . Ингибирующие синапсы также индуцируются А, однако молекулярные аспекты данного явления еще нуждаются в изучении [2].

Помимо влияния на интеграцию новорожденных нейронов глия модулирует пластичность существующих синаптических цепей. Совсем недавно было показано, что А выделяют ряд сигнальных молекул-глиотрансмиттеров, таких как глутамат, D-серин, АТФ, фактор некроза опухоли, которые могут оказывать регулирующее влияние на близлежащие синапсы [8]. Функции астроцитарных глутамат-транспортеров GLT-1 и GLAST являются примерами того, как А регулируют глутаматергическую синаптическую передачу, контролируя уровень нейротрансмиттеров в синапсе. Примерно 80% глутамата, выделяемого синапсами во внеклеточное пространство, захватывается перисинаптическими отростками А через глутаматные транспортеры. Посредством глутаминсинтазы А превращают глутамат в глутамин, который затем передают нейронам для повторного синтеза глутамата. Обволакивание синапсов отростками А в перисинаптических регионах осуществляется с помощью гемиканального белка коннексина 30 (Cx30), который действует как белок клеточной адгезии. Генетическое удаление Cx30 приводит к инвазии А в синаптические щели, что препятствует глутаматной активации постсинаптической части и изменяет возбуждающую силу синапса. [2]. Эти данные явились основой для модели «трехстороннего синапса», в которой А, окружающие пре- и постсинаптические части, являются полноправными участниками.

А регулируют синаптическую передачу сигнала посредством везикулярного высвобождения D-серина, астроцит-специфичного нейротрансмиттера, который является ко-агонистом для NMDA-рецепторов (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA)). В эксперименте изучалась роль

гиппокампальных А в регуляции интеграции нейронных схем взрослого организма. В двух независимых трансгенных линиях мышей ингибировали везикулярный экзцитоз А. Было отмечено, что нейроны взрослого организма не образуют зрелые дендритные шипики в окружении пораженных А. Данный фенотип может быть частично восстановлен за счет экзогенного добавления D-серина. Эти данные подтверждают, что для синаптической интеграции необходимо локальное везикулярное высвобождение астроцитарных факторов.

Одна из самых известных ранее функций А – регулирование концентрации ионов во внеклеточном пространстве. Активация нейронов за счет возбуждения потенциала действия приведет к накоплению K⁺ внеклеточно, а А, окружающие синапс, будут поглощать избыточное количество K⁺, затем разбавлять его, передавая его другим А через щелевые контакты. Неспособность удалять избыточное количество K⁺ может привести к гипервозбудимости нейронов и судорогам [7]. Концентрация цитозольного кальция (Ca²⁺) в А также претерпевает изменения в ответ на высвобождение нейромедиаторов. Считается, что повышение астроцитарного Ca²⁺ в ответ на активность нейронов приводит к Ca²⁺-зависимому высвобождению глиотрансмиттеров, включая глутамат, D-серин, АТФ и метаболиты арахидоновой кислоты. В свою очередь, уровень Ca²⁺ активности в А определяет степень охвата синапсов астроцитарными отростками и влияет на поглощение перисинаптического глутамата. А не только сами способны реагировать на внешнюю стимуляцию увеличением уровня внутриклеточного Ca²⁺, но и могут передавать эти сигналы через нексусы соседним не стимулированным А. Это явление получило название «межклеточные волны Ca²⁺» (“intercellular Ca²⁺ waves”). Предполагается, что данные волны Ca²⁺ модулируют активность близлежащих нейронов, вызывая высвобождение питательных веществ и регулируя кровоток [3, 8, 9].

Глава 3. Участие глии в патогенезе болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется тяжелыми когнитивными нарушениями, потерей памяти, речи и заканчивается утратой элементарных функций, контролируемых ЦНС (локомоция, питание, дыхание), и летальным исходом. По данным Alzheimer’s Disease International в 2015 г. от БА пострадало около 46,8 млн чел., и, по прогнозам, это число утроится к 2050 г. [10]. Как и другие нейродегенеративные заболевания, БА рассматривается

с точки зрения патологических процессов в нейронах, связанных с утратой синапсов, образованием нейрофибрилярных клубков (являющихся скоплениями гиперфосфорилированного белка тау) и β -амилоидных ($A\beta$) сенильных бляшек (amyloid precursor protein, APP). Однако экспериментальные данные последних десятилетий указывают на вовлечение в этот процесс глиальных клеток, главным образом микроглии и А [3, 11]. На ранних стадиях заболевания, еще до появления клинических признаков, отмечаются явления астроцитарной атрофии, характеризующейся уменьшением размеров астроцитарных тел и отростков, снижением ветвления и сокращением объема GFAP. Отсутствие астроцитарной поддержки приводит к нарушениям синаптической передачи и связности нейронной сети, затем утрате синапсов и нейродегенерации, являющихся основной причиной ухудшения когнитивных способностей и памяти на продромальных стадиях БА [12].

На более поздних стадиях заболевания наряду с атрофированными А возникает вторая популяция так называемых реактивных А, характеризующихся, напротив, гипертрофией тел и отростков, общим увеличением объема и площади поверхности GFAP+ астроцитов. Реактивные астроциты демонстрируют функциональную гетерогенность, что позволяет разделить их на два типа: А1 и А2. Реактивные А2 осуществляют регенерацию при травмах и повреждениях ЦНС: они инкапсулируют повреждение или герметизируют поврежденный ГЭБ, образуя глиальный рубец. В то время как тип А2 способствует экспрессии генов, благоприятных для выживания и роста нейронов, в условиях нейровоспалительного процесса, тип А1 демонстрирует повышенную экспрессию генов, разрушающих синапсы. При БА локализованные вблизи бляшек амилоида реактивные А1 становятся частью воспалительного процесса: совместно с активированной микроглией они начинают продуцировать различные провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF α), компонент комплемента Iq (C1q), вызывая иммунный ответ в ЦНС [12]. Переход А на воспалительный фенотип А1 сопровождается утратой их регуляторных функций, понижается их способность к поглощению глутамата через глутаматные транспортеры, что приводит к развитию глутаматной эксайтотоксичности и дальнейшей нейродегенерации. Экспериментальные данные подтвердили участие IL-1 в механизмах нейродегенерации, таупатии и гиппокамповозависимом дефиците пространственной па-

мяти [13]. Реактивные А способны фагоцитировать протофибриллы $A\beta$, способствуя очищению дисфункциональных синапсов и восстанавливая нарушенные нервные цепи. Однако при большом количестве $A\beta$ он не разрушается полностью, это приводит к его накоплению и дисфункции лизосом [14]. Микровезикулы, содержащие усеченный на N-конце $A\beta$ из астроцитов, вызывают апоптоз корковых нейронов. Отложения $A\beta$ могут инициировать нарушения Ca^{2+} внутри- и межклеточных сигнальных путей в А путем изменения мембранной Ca^{2+} -проницаемости и/или усиления выделения Ca^{2+} из хранилищ. Возможно, что тонкие Ca^{2+} -механизмы в А подвергаются патологическим изменениям на самых ранних стадиях БА и влекут за собой астроцитарную атрофию. В результате снижается астроцитарная поддержка нейронов и синапсов в данной области. В то время как даже небольшое увеличение базального уровня Ca^{2+} в присутствии $A\beta$ может быть достаточным для запуска сигнальных каскадов, вызывающих нарушения функции А, на поздних стадиях БА в реактивных А, связанных с бляшками $A\beta$, этот уровень почти удваивается по сравнению с контрольной группой. Это увеличение Ca^{2+} сопровождается спонтанной Ca^{2+} -активностью, и распространяющимися по астроглиальному синциотию aberrантных Ca^{2+} -волн, наблюдаемых на поздних стадиях БА. Предположение, что в первую очередь А являются мишенью для $A\beta$, стало основой глиально-кальциевой гипотезы БА [3]. Модуляция Ca^{2+} колебаний может явиться новым методом лечения, направленным на возвращение А их физиологической роли, и привести к клиническому улучшению у пациентов с БА.

Межклеточная коммуникация между А и нейронами включает обмен органелл, включая однонаправленный или двунаправленный перенос здоровых митохондрий. Недавние открытия показали, что митохондрии могут пересекать границы клеток и переноситься между клетками [15]. Митохондрии А могут регулировать опосредованную Ca^{2+} передачу сигналов, апоптоз и клеточный метаболизм. Межклеточный перенос митохондрий спасает поврежденные клетки, восстанавливая аэробное дыхание от митохондриальных дисфункций, связанных с ишемическим стрессом. В то же время перенос дефектных митохондрий нейронов в А, где они подвергаются митофагии, представляет собой потенциальное терапевтическое вмешательство. Усиление митофагии снижает гиперфосфорилирование тау в нейрональных клетках человека, что приводит к улучшению памяти.

Заключение

Таким образом, образование и функционирование развитой синаптической сети возможно только при нормальном глиогенезе, так как А продуцируют синаптогенные молекулы, связывающиеся с нейронами и контролирующими синаптическую пластичность.

Вклад А в патогенез БА сложен и многогранен. Возможно ли использовать модуляцию передачи кальциевых сигналов в А посредством генетических или фармакологических манипуляций для предотвращения накопления А β и других характерных нарушений? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо отойти от теории нейроцентризма и рассмотреть А как активных участников обработки информации. Фармакологические средства, нацеленные только на нейроны, вряд ли будут успешными, потому что невозможно сохранить жизнеспособность нейронов в среде, которая не отвечает основным метаболическим требованиям. Возникающая концепция восстановления ЦНС заключается в нацеливании на А, улучшение связей нейронов с микрососудами и синаптической передачи. Кроме того, А могут играть роль в уменьшении воспалительных реакций, уменьшении агрегатов белков и усилении переноса митохондрий, все из которых, вероятно, способствуют восстановлению после повреждения ЦНС.

Список литературы

1. Croft W., Bellamy T.C., Dobson K.L., In Wu L.-J. Plasticity of Neuron-Glial Transmission: Equipping Glia for Long-Term Integration of Network Activity. *Neural Plasticity*. 2015. P. 1–11.
2. Stogsdill J.A., Eroglu C. The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity. *Current opinion in neurobiology*. 2017. Vol. 42. P. 1–8.
3. Кушнирёва Л.А., Коркотян Э.А., Семьянов А.В. Незаслуженно забытые: место глиальных клеток в гипотезах возникновения болезни Альцгеймера // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019. № 105 (9). С. 1067–1095.
4. Vasile F., Dossi E., Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain // *Brain Structure and Function*. 2017. Vol. 222. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-017-1383-5> (дата обращения: 20.10.2021).
5. Heller J.P., Rusakov D.A. A Method to Visualize the Nanoscopic Morphology of Astrocytes In Vitro and In Situ. *Methods in Molecular Biology*. 2019. Vol. 1938. URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9068-9_5 (дата обращения: 20.10.2021).
6. Heller J.P., Rusakov D.A. Morphological plasticity of astroglia: Understanding synaptic microenvironment. *Glia*. 2015. Vol. 63. No. 12. P. 2133–2151.
7. Chaboub L.S., Deneen B. Astrocyte Form and Function in the Developing Central Nervous System. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2013. Vol. 20. No. 4. P. 230–235.
8. Allen N.J., Lyons D.A. Glia as Architects of Central Nervous System Formation and Function. *Science*. 2018. Vol. 362. No. 6411. P. 181–185.
9. Scemes E., Giaume C. Astrocyte Calcium Waves: What They Are and What They Do. *Glia*. 2006. Vol. 54. No. 7. P. 716–725.
10. Wimo A., Ali G.-C., Guerchet M., Prince M., Prina M., Wu Y.-T. World Alzheimer Report 2015, The Global Economic Impact of Dementia. *Alzheimer's Disease International (ADI)*. 2015. URL: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015> (дата обращения: 20.10.2021).
11. Siracusa R., Fusco R., Cuzzocrea S. Astrocytes: Role and Functions in Brain Pathologies. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Vol. 10. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01114/full> (дата обращения: 20.10.2021).
12. Hong S., Beja-Glasser V.F., Nfonoyim B.M., Frouin A., Li S., Ramakrishnan S., Merry K. M., Shi Q., Rosenthal A., Barres B.A., Lemere C.A., Selkoe D.J., Stevens B. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*. 2016. Vol. 352. No. 6286. P. 712–716.
13. Kim Y., Park J., Choi Y.K. The Role of Astrocytes in the Central Nervous System Focused on BK Channel and Heme Oxygenase Metabolites: A Review. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8. No. 5. P. 121.
14. Afridi R., Kim J.-H., Rahman M.H., Suk K. Metabolic Regulation of Glial Phenotypes: Implications in Neuron-Glia Interactions and Neurological Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020. Vol. 14. P. 20.
15. Hayakawa K., Esposito E., Wang X. et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*. 2016. Vol. 535. P. 551–555.