

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-83-94>

ЭПЕНДИМОЦИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НЕЙРОГЕНЕЗЕ И РЕГУЛЯЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ГЕМАТО-ЛИКВОРНОГО БАРЬЕРА

УСПЕНСКАЯ Ю.А.^{1,2}, МОРГУН А.В.^{1*}, ОСИПОВА Е.Д.¹, АНТОНОВА С.К.¹, САЛМИНА А.Б.¹

¹НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», г. Красноярск, Россия

Резюме

Выполнен обзор литературы, посвященный роли эпендимальных клеток головного мозга в центральной нервной системе, в том числе продукции ликвора, регуляции работы нейрогенных ниш и нейрогенеза в физиологических условиях и ряде заболеваний. В обзоре приведены современные данные о роли реснитчатого аппарата эпендимокитов в обеспечении нормального функционирования этих клеток. Функциональная активность эпендимальных клеток

может существенно отличаться в зависимости от их локализации в центральной нервной системе (ЦНС). Изучение роли эпендимокитов в функционировании головного мозга необходимо для полноценного понимания механизмов неврологических заболеваний и может открыть новые фармакотерапевтические стратегии, ориентированные на коррекцию нейродегенерации и aberrantного развития головного мозга.

Ключевые слова: нейрогенез, эпендимокит, ликвор, нейрогенная ниша.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Успенская Ю.А., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Антонова С.К., Салмина А.Б. Эпендимокиты головного мозга в нейрогенезе и регуляции структурно-функциональной целостности гемато-ликворного барьера // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, №3. С. 83-94.

REVIEW ARTICLE

BRAIN EPENDYMOCYTES IN NEUROGENESIS AND MAINTAINING INTEGRITY OF BLOOD-CEREBROSPINAL FLUID BARRIER

YULIA A. USPENSKAYA^{1,2}, ANDREY V. MORGUN^{1*}, ELENA D. OSIPOVA¹, SVETLANA K. ANTONOVA¹, ALLA B. SALMINA¹

¹Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022), Russian Federation

²Krasnoyarsk State Agrarian University (90, Prospekt Mira, Krasnoyarsk, 660049), Russian Federation

Abstract

Here we review the physiology of brain ependymocytes which produce cerebrospinal fluid, regu-

late neurogenic niches, and contribute to neurogenesis in health and disease. We particularly focus on cilia as these organelles are pivotal to ensure the

◀ English

normal functioning of ependymocytes. The functional activity of ependymocytes is largely defined by their localisation in the central nervous system. Further studies of ependymal cell biology are required to better understand the mechanisms of neu-

rological disorders and to discover novel therapeutic strategies aimed at correcting neurodegeneration and aberrant development of the brain.

Keywords: neurogenesis, ependymocytes, cerebrospinal fluid, neurogenic niche.

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Yulia A. Uspenskaya, Andrey V. Morgun, Elena D. Osipova, Svetlana K. Antonova, Alla B. Salmina. Brain ependymocytes in neurogenesis and maintaining integrity of blood-cerebrospinal fluid barrier. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 83-94.

Введение

Эпендима – оболочка в центральной нервной системе (ЦНС), расположенная на границе раздела между паренхимой мозга и полостями желудочков, а также в циркумвентрикулярных органах головного мозга, практически не имеющих гематоцефалического барьера. Эпендима представлена реснитчатыми клетками, которые развиваются из нейроэпителия, – эпендимальными клетками. Эпендимоциты являются разновидностью клеток астроглии [1]. Считается, что эпендимальные клетки оказывают трофическую и метаболическую поддержку клеток своего микроокружения, участвуют в синтезе и секреции цереброспинальной жидкости, стероидогенезе, избирательном проникновении воды в клетки или выведению ее из клеток (за счет белков – аквапоринов), регистрации уровня натрия во внеклеточной жидкости, обеспечивают формирование эпендимального (гемато-ликворного) барьера (посредством белков плотных и щелевых контактов, совместно с ресничками) [2-4]. В частности, в желудочках головного мозга эпендимоциты вместе с клетками микрососудов формируют хориоидное сплетение, которое продуцирует ликвор.

У млекопитающих на эпендимальных клетках находится от 30 до 300 ресничек. В настоящее время выделяют первичные и подвижные реснички, которые имеют ряд отличий друг от друга по своей структуре, составу и функции. В головном мозге первичные реснички являются неподвижными сигнальными органеллами. Подобные реснички присутствуют на нервных стволовых клетках и нейронах. Подвижные реснички в большом количестве обнаружены на поверхности эпендимальных клеток в желудочках мозга. Подвижные реснички представляют собой удлинения, скоординированное движение которых создает направленный поток ликвора,

причем именно данный тип ресничек оказывает решающее влияние на ликвородинамику. Изначально считалось, что за счет движения ликвора происходит обеспечение клеток питательными веществами и выведение метаболитов [5], но в настоящее время подчеркивается роль ликвора в поддержании пролиферации нервных стволовых клеток и направленной миграции нейробластов [6].

С учетом особенностей частоты движения ресничек выделяют три различных типа эпендимальных клеток. Так, для типа I частота движений ресничек составляет более 60 Гц, типа II – 30-60 Гц и типа III – менее 30 Гц. Частота движения ресничек не зависит от возраста и остается постоянной на протяжении всей жизни. Каждый тип эпендимальных клеток имеет различную чувствительность к химическим факторам. Например, цилостазол (препарат группы антиагрегантов) избирательно увеличивает частоту движения ресничек эпендимоцитов типа III, но не в клетках типа I или II. Сам цилостазол является специфическим ингибитором фермента фосфодиэстеразы-3, который регулирует уровень внутриклеточного кальция путем конвертирования цАМФ в АМФ. При этом известно, что цАМФ и кальций регулируют движение ресничек во всех типах эпендимоцитов. Еще один фермент – протеинфосфатаза 1 – участвует в регуляции движений ресничек. Таким образом, существуют дополнительные механизмы, объясняющие дифференцированную чувствительность различных типов клеток к химическим агентам. Некоторые вещества, например, алкоголь, вызывают стойкое уменьшение движения ресничек всех типов эпендимоцитов, что приводит к накоплению ликвора в желудочках и увеличению объема желудочков мозга, что характерно для людей, страдающих алкоголизмом [7]. Такие же особенности обнаружены и на моделях с животными [8].

Особенности регуляции функций эпендимоцитов в норме и при патологии

При изучении особенностей двигательной активности ресничек было установлено, что одним из основных ферментов, регулирующих движение ресничек, является протеинфосфатаза 1, а именно белок PIG9. В головном мозге человека мРНК PIG9 была обнаружена только в ресничных эпендимальных клетках, которые покрывают стенки желудочков с преимущественной локализацией между аксонемой и цилиарной мембраной. Экспрессия белка PIG9 коррелирует с процессом эпендимальной дифференцировки и созревaniem лучевой глии. Кроме головного мозга этот белок локализован в ресничках в трахее, фаллопиевой трубе и тестикулах, что свидетельствует о его участии в поляризации ресничного эпителия [9].

Так как полноценное функционирование эпендимоцитов зависит от наличия ресничек, то нарушение их формирования или функции приводит к нарушениям продукции ликвора и ликвородинамики, а также нарушению нейрогенеза. Доказана роль белка p73 в формировании ресничек эпендимальных клеток и архитектуры нейрогенных ниш [10, 11]. Авторы убедительно показали, что дефицит p73 нарушает дифференцировку радиальной глии в эпендимальные клетки, что приводит к появлению незрелых клеток в желудочке и потере целостности желудочка и нарушениям нейрогенеза в пределах субвентрикулярной области. Кроме того, в эпендимальных клетках с дефицитом p73 нарушено формирование и функционирование ресничек. Более глубокие исследования белка p73 выявили наличие изоформы TAp73. TAp73 является важным регулятором и координатором вращательных и поступательных движений ресничек и, таким образом, участвует в прямой циркуляции ликвора. Указанный механизм реализуется посредством модуляции взаимодействия актина и белков микротрубочек с мембранными белками, участвующими в обеспечении полярности клеток и движения ресничек [12].

Недавно была представлена информация о механизмах развития гидроцефалии при нарушении функционирования ресниччатого аппарата эпендимальных клеток. В частности, показана роль регулятора транскрипции PRDM16, который обеспечивает дифференцировку нейральных стволовых клеток в ресничные эпендимальные клетки в пределах нейрогенных

ниш [13]. Авторами убедительно доказано, что изменения PRDM16 во время внутриутробного развития у грызунов приводят к нарушению образования эпендимальных клеток, нарушениям движения ликвора и, в итоге, к гидроцефалии. При этом постнатальное повреждение PRDM16 не вызывает гидроцефалию и дефицит эпендимальных клеток, однако приводит к нарушению их дифференцировки.

Еще одним регулятором развития гидроцефалии является ген Ccdc39, экспрессирующийся в эмбриональном сосудистом сплетении и эпендимальных клетках на медиальной стенке желудочка переднего мозга. Мутация данного гена сопровождается развитием более коротких ресничек с дезорганизованными микротрубочками и, как следствие, нарушением регуляции ликвородинамики и нормального развития мозга [14]. Кроме того, установлено, что в поддержании функционального состояния ресничек эпендимальных клеток участвует фактор транскрипции Foxj1, регулируемый убиквитин-зависимой системой протеолиза. Ингибиторы IKK2, включая вирусы и факторы роста, вызывают деградацию Foxj1 и дедифференцировку эпендимальных клеток, что сопровождается развитием гидроцефалии [15].

Не менее важными регуляторами дифференцировки эпендимальных клеток являются гены Mcidas и GemC1. Показано, что Mcidas, который мутирует при нарушении механизма транспортной активности ресничек, и GemC1 (Gmnc или Lynkeas), участвующий в регуляции клеточного цикла, являются ключевыми регуляторами процесса образования эпендимальных клеток в нейрогенной нише. Экспериментально продемонстрировано, что экспрессия Mcidas и GemC1 необходима для дифференцировки радиальных глиальных клеток в эпендимальные клетки, тогда как Notch-сигнальный путь подавляет функции GemC1 и Mcidas [16]. Мутации этих генов сопровождаются дефектами дифференцировки эпендимоцитов и являются причиной развития многих заболеваний, в частности гидроцефалии, сопровождающейся нарушениями нейрогенеза.

Роль эпендимоцитов в нейрогенезе

В последние годы достаточно широко обсуждается вопрос участия эпендимальных клеток в нейрогенезе. Однако факт того, что в боковых желудочках взрослого человека отсутствуют эпендимальные клетки, позволяет предположить, что эпендимоциты в нейроге-

незе участвуют ограниченно, только во внутриутробном периоде развития ЦНС [17–20].

Не так давно выдвигалось предположение, что эпендимоциты являются нейральными стволовыми клетками (НСК) [21]. Например, эпендимальные клетки обладают некоторыми фенотипическими характеристиками НСК – экспрессируют маркеры, характерные для НСК, такие как интегрин-бета 1, CD24, CD133 и Sox2 [22–24]. Однако, учитывая, что эпендимоциты все же имеют определенные особенности пролиферативной активности в постнатальном периоде в физиологических условиях и не полностью соответствуют критериям стволовых клеток, вопрос о принадлежности эпендимоцитов к НСК был закрыт [25, 26]. При этом несомненна роль эпендимальных клеток в формировании гемато-ликворного барьера, секреции ликвора, участии в трофике и метаболизме клеток. Кроме того, обнаружение специфических для эпендимоцитов особенностей молекулярного сигналинга, лежащего в основе формирования и регуляции функционирования эпендимоцитов, позволяют дополнительно направлять и манипулировать этими клетками и рассматривать их как перспективный источник покоящихся стволовых клеток для терапевтических целей. Например, в работе Xing L. с соавторами показано, что в постнатальном спинном мозге все эпендимальные клетки экспрессируют ген *Axin2*, который является участником Wnt/ β -catenin сигналинга, а также компоненты Wnt-сопряженных механизмов сигнальной трансдукции. Генетическая элиминация β -катенина или ингибирование секреции Wnt в экспрессирующих *Axin2* эпендимальных клетках *in vivo* вызывает нарушение пролиферации клеток, т.е. передача сигналов Wnt/ β -катенина способствует пролиферации эпендимальных клеток [27].

Несмотря на известный факт, что эпендимальные клетки происходят из тех же стволовых клеток, из которых образуются и клетки глиии, до сих пор не до конца понятны паттерны и механизмы деления клеток-предшественников и выбор направления дифференцировки. Например, астроциты типа B1 и эпендимальные клетки происходят от одних из тех же радиальных глиальных клеток и постепенно приобретают идентичные фенотипические маркеры (Sox2, Sox9, Nestin и CD133) [28]. При этом неизвестно, как эти клетки распределяются по нейрогенной нише и как они приобретают свои общие характеристики и различные особенности и функ-

ции [29]. Не так давно с использованием высокопроизводительного клонального анализа была показана связь между нейральными стволовыми клетками и эпендимальными клетками. Авторы доказали, что они являются «сестринскими». Было обнаружено, что антагонистические регуляторы репликации ДНК, GemC1 и Geminin, могут контролировать соотношение нервных стволовых клеток и эпендимальных клеток. При этом члены семейства Geminin идентифицированы как ключевые регуляторы исходного пула взрослых нервных стволовых клеток.

В настоящее время представлены доказательства, что для правильного развития эпендимальных клеток в постнатальном мозге грызунов необходимо наличие адаптера Anks1a для фосфотирозин-связывающего домена (PTB). Показано, что Anks1a экспрессируется в вентрикулярной области раннего постнатального мозга, и что его экспрессия ограничена зрелыми эпендимальными клетками во время постнатального развития мозга. Кроме того, было показано, что дефицитные по Anks1a эпендимальные клетки обладают характеристиками клеток типа B, что позволяет предположить высокую значимость Anks1a для эпендимальных клеток в процессе дифференцировки. Наконец, избыточная экспрессия Anks1a в боковой стенке головного мозга новорожденных приводила к увеличению числа эпендимальных клеток во время постнатального развития мозга [30].

Обычно считается, что основным регулятором для проникновения из кровотока в ткань головного мозга является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Но второй барьер – гемато-ликворный – тоже необходимо рассматривать как один из основных, обеспечивающих обмен различных веществ между кровью и тканью головного мозга [31, 32].

Барьерная роль эпендимальных клеток обеспечивается наличием разных типов межклеточных контактов и анкерных белков (межклеточное расстояние 2–4 нм). В области апикальной поверхности клетки соединяются между собой посредством адгезивных контактов (adherens junction), в средней части между клетками обнаружены щелевые контакты (gap junctions), сформированные коннексонами, такие же контакты присутствуют между эпендимальными клетками и астроцитами. Кроме этого, в отдельных областях ЦНС эпендимальные клетки соединяются посредством плотных контактов (tight junction) [2, 17, 33].

Некоторые авторы утверждают, что в развивающемся мозге гемато-ликворный барьер и хориоидное сосудистое сплетение имеют гораздо более важное значение, чем гематоэнцефалический барьер и кровеносные сосуды, и объясняют это тем, что во время внутриутробного развития головной мозг плохо васкуляризирован [31, 34]. С учетом продолжающейся дискуссии о степени зрелости гематоэнцефалического барьера к моменту рождения млекопитающих, в частности, приматов, эти представления актуальны для понимания механизмов повреждения головного мозга в интранатальном, перинатальном и неонатальном периодах.

Убедительно показано, что эпендимальные клетки участвуют в контроле отдельных аспектов нейрогенеза не только во внутриутробном, но и в постнатальном периодах [35]. В настоящее время известно, что нейрогенез у млекопитающих на протяжении всей жизни идет непрерывно. Тем не менее, основная интенсивность нейрогенеза наблюдается в эмбриональном мозге, но сохраняется у плода и новорожденного. В зрелом возрасте он значительно снижается и ограничен отдельными областями головного мозга (субвентрикулярная и субгранулярная зоны) в зубчатой извилине гиппокампа [36], а также в некоторых иных регионах мозга с нейрогенным потенциалом (срединное возвышение, мозжечок, черная субстанция).

Согласно современным представлениям о нейрогенезе нейрональные стволовые клетки имеют две основные отличительные характеристики. Во-первых, они могут самообновляться и поддерживать постоянную популяцию клеток либо расширять ее, т.е. обладают митотической способностью. Во-вторых, они способны дифференцироваться в глию (глиогенез) или нейроны (нейрогенез). Собственно нейрональные стволовые клетки располагаются и функционируют внутри сложной структуры, которая называется «нейрогенной нишей». Основные свойства этой ниши обусловлены не только присутствием НСК, но и другими типами клеток, в том числе и эпендимальными клетками [23, 37], экстрацеллюлярным матриксом [22, 38]. Так, установлено, что взрослая нейрогенная ниша V-SVZ, расположенная в желудочково-субвентрикулярной зоне стенки боковых желудочков, наряду с нервными стволовыми клетками с самообновляющейся и дифференцирующей способностью содержит также постмитотические многоклеточные эпендимальные клетки, являющиеся важным структурным и трофическим компонентом ниши. Ниша формируется в постнатальный период из субпопуляции радиальных глиальных клеток, при этом процесс дифференцировки последних в многоклеточные эпендимальные клетки происходит с участием факторов *Mic125* и *GemC1/Lyngas* и активируемых ими сигнальных путей [39] (рисунок 1).

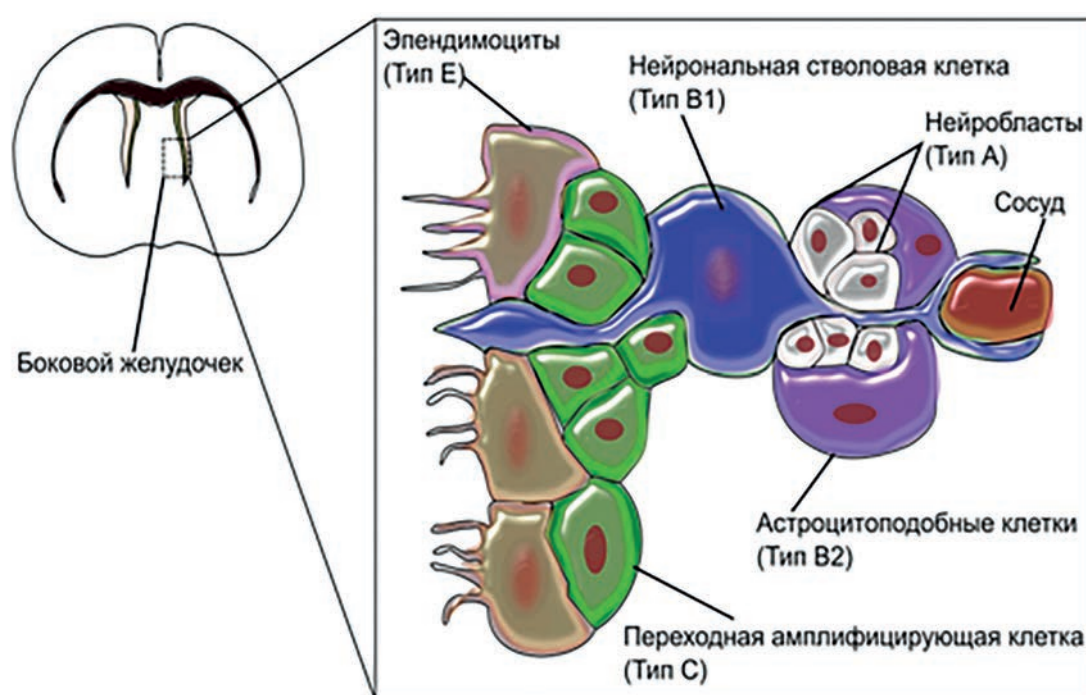


Рисунок 1.

Клетки нейрогенной ниши в субвентрикулярной зоне.

Figure 1.

Neurogenic niche cells in the subventricular zone.

Клеточный состав: нейробласты (клетки типа А) окружены нейрональными стволовыми клетками (клетки типа В1), которые обладают астроцитарными характеристиками и образуют трубчатые структуры. Эпендимоциты (клетки типа Е) образуют эпителиальный слой, который отделяет субвентрикулярную зону от латерального желудочка. Нейрональные стволовые клетки (В1) и астроцитоподобные клетки (клетки типа В2) генерируют временные амплифицирующие клетки (клетки типа С), которые, в свою очередь, генерируют нейробласты.

В пожилом мозге многоресничные эпендимальные клетки расположены преимущественно в дорсальной части боковых желудочков мозга, которые также содержат скопления мигрирующих нейронов. Методом сканирующей электронной микроскопии и анализа изображений в реальном времени установлено, что многочисленные реснички координируют ток жидкости внутри боковых желудочков [40].

Интересно, что имеются данные, свидетельствующие о том, что сами эпендимоциты могут приобретать свойства НСК при определенных обстоятельствах. Например, эпендимальные клетки переднего мозга проявляют признаки радиальной глии при инсультах, блокаде Notch1-сигналинга в клетках [25], опухолевой трансформации [41], травматическом повреждении [42] и воздействии факторов роста, например FGF-2 [43, 44], т.е. происходит дедифференцировка до эмбрионального состояния. Кроме того, наблюдается ассиметричное деление эпендимальных клеток, которое характерно для НСК, а среди клеток, которые образуются из делящихся эпендимальных клеток, присутствуют нейроны, астроциты и олигодендроциты [25, 45]. При этом в случае аномального нейрогенеза сначала поражаются НСК и клетки-предшественники, а затем эпендимоциты [46].

В эксперименте доказано, что частичное разрушение эпендимоцитов путем интрацеребровентрикулярной инъекции нейраминидазы привело к увеличению количества нейробластов в субвентрикулярной зоне, что доказывает контролируемую роль эпендимоцитов в пролиферации НСК [47]. Позднее было установлено, что белком, который обеспечивает структурную стабильность нейрогенной ниши и пролиферацию НСК, является белок анкирин-3, экспрессируемый эпендимальными клетками [48].

Эпендимоциты как продуценты ликвора

Регулирующее действие эпендимальных кле-

ток на нейрогенез и миграцию нейронов осуществляется, помимо вышеуказанного, опосредованно через спинномозговую жидкость, как во время эмбрионального развития, так и в постнатальный период [49]. Спинномозговая жидкость достаточно богата питательными веществами и метаболитами [50]. Доказано влияние состава ликвора на нейрогенез, хотя этот вопрос стал пристально изучаться лишь в последние годы.

Во время внутриутробного развития прямой контакт НСК и ликвора обеспечивает их выживание, пролиферацию и дифференцировку, а в постнатальный период ликвор обеспечивает миграционный потенциал, однако при этом очень сильно снижается нейрогенный потенциал [51]. Такие изменения связаны с тем, что состав ликвора после рождения изменяется. Также доказано, что состав ликвора отличается в норме и при развитии патологии, например, при травмах [52], т.е. изменение состава цереброспинальной жидкости вызывает различные эффекты в отношении нейрогенеза. Так, в постнатальный период жизни в субвентрикулярной зоне находятся НСК, которые полноценно активируются эмбриональным ликвором и при этом реализуется полный процесс нейрогенеза, который завершается созреванием новых нейронов [51].

В составе ликвора обнаружено большое количество различных ростовых факторов: BDNF (brain-derived neurotrophic factor); BMP (bone morphogenetic protein); CTGF (connective tissue growth factor); эритропоэтин; FGF-1, -2 (fibroblast growth factors); GDF-3, -8 (growth differentiation factors); HGF (hepatocyte growth factor); IGF-1, -2 (insulin-like growth factors); LIF (leukemia inhibitory factor); NGF (nerve growth factor); PEDF (pigment epithelial derived factor); петиновая кислота; sAPP (soluble amyloid precursor protein); Shh (sonic hedgehog); TGF (transforming growth factor); VEGF (vascular endothelial growth factor) [17, 52]. Основные факторы роста, присутствующие в эмбриональном ликворе, представлены в **таблице 1**.

Кроме этого, эпендимальные клетки экспрессируют огромное количество белков-транспортеров и рецепторов. Например, в настоящее время известно 52 семейства транспортеров из суперсемейства SLC (solute carrier) – энергетически независимых транспортеров, насчитывающих 395 представителей и осуществляющих транспорт веществ с высокой степенью гидрофильности или ионизации (глюкозы, монокарбоксилатов, анионов, катионов, аминокислот,

Фактор роста <i>Growth factor</i>	Способ определения <i>Detection technique</i>	Вид <i>Species</i>	Ссылка <i>Reference</i>
Фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) <i>Fibroblast growth factor 2 / basic fibroblast growth factor (FGF-2/bFGF)</i>	Иммуноблоттинг <i>Western blotting</i>	Цыпленок <i>Chicken</i>	[49]
Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) <i>Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)</i>	Иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг <i>Enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting</i>	Мышь, крыса <i>Mouse, rat</i>	[53, 54]
Инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF-2) <i>Insulin-like growth factor 2 (IGF-2)</i>	Иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг <i>Enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting</i>	Мышь, крыса <i>Mouse, rat</i>	[54]
Дифференцирующий фактор роста 3 - (GDF-3) <i>Growth differentiation factor 3 (GDF-3)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Дифференцирующий фактор роста 8 - (GDF-8) <i>Growth differentiation factor 3 (GDF-8)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Фактор роста нервов (NGF) <i>Nerve growth factor (NGF)</i>	Иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг <i>Enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting</i>	Цыпленок <i>Chicken</i>	[55]
Семейство генов Shh <i>Sonic hedgehog (Shh) genes</i>	Иммуноферментный анализ <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Мышь <i>Mouse</i>	[56]
Ретиноевая кислота <i>Retinoic acid</i>	Жидкостная хроматография и масс-спектрометрия <i>High performance liquid chromatography, mass spectrometry</i>	Цыпленок, крыса <i>Chicken, rat</i>	[54, 57]
Сигнальный путь Wnt (Wnts) <i>Wnt signaling pathway proteins</i>	Иммуноблоттинг <i>Western blotting</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Костные морфогенетические белки (BMPs) <i>Bone morphogenetic proteins (BMPs)</i>	Люциферазный анализ <i>Dual-luciferase reporter assay</i>	Крыса <i>Rat</i>	[54]
Предшественник бета-A4-амилоида (APP) <i>Amyloid precursor protein (APP)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Крыса, человек <i>Rat, human</i>	[58]
Фактор дифференцировки из пигментного эпителия (PEDF) <i>Pigment epithelium-derived factor (PEDF)</i>	Масс-спектрометрия <i>Mass spectrometry</i>	Человек <i>Human</i>	[58]
Лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) <i>Leukemia inhibitory factor (LIF)</i>	Иммуноферментный анализ <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Мышь <i>Mouse</i>	[59]

Таблица 1.

Факторы роста, присутствующие в эмбриональном ликворе.

Table 1.

Growth factors in embryonic cerebrospinal fluid.

олигопептидов) [60]. Доказано, что эпендимальные клетки экспрессируют 48 семейств и 64% представителей SLC-транспортеров. При этом состав транспортеров отличается в норме и при патологии, а также во внутриутробном и постнатальных периодах [19, 34].

Таким образом, становится очевидной роль эпендимцитов в процессах обеспечения структурной, трофической и метаболической поддержки в ЦНС посредством синтеза специфического внеклеточного матрикса, молекул адгезии, высвобождения модуляторов и факторов роста, а также продукции ликвора, участия в нейрогенезе и репаративных процессах [61, 62].

Эпендимциты и гемато-ликворный барьер

Гемато-ликворный барьер – один из гистогематических барьеров, представляющий собой защитный барьер между ликвором и кровью и ограничивающий проникновение нежелатель-

ных молекул и патогенов в мозг. Он включает в себя цитоплазму фенестрированных эндотелиальных клеток капилляров, базальную мембрану эндотелия капилляров, перикапиллярное пространство, содержащее рыхлую волокнистую соединительную ткань мягкой мозговой оболочки с большим количеством макрофагов, базальную мембрану эпендимы и слой хороидных эпендимальных клеток. Гемато-ликворный барьер ограничивает центральную нервную систему от кровеносного русла, участвуя в поддержании гомеостаза мозга. Через него происходит избирательная ультрафильтрация компонентов плазмы крови из капилляров в просвет желудочков мозга с образованием спинномозговой жидкости. Установлено, что клетки эпендимы способны также секретировать некоторые белки в спинномозговой жидкости и частично поглощать вещества из спинномозговой жидко-

сти, очищая ее от продуктов метаболизма мозга, лекарств, в частности антибиотиков. Кроме того, гемато-ликворный барьер признан потенциальным местом проникновения иммунных клеток в центральную нервную систему в процессе иммунологического надзора и нейровоспаления [63].

Проницаемость гемато-ликворного барьера в значительной степени изменяется с возрастом и при различных патологических состояниях. Появляется все больше свидетельств того, что такие клинические состояния, как старение и болезнь Альцгеймера, могут нарушить функции барьера [64]. Недавние исследования показали, что болезнь Альцгеймера связана с морфологическими изменениями в эпендиме сосудистого сплетения и нарушением выработки спинномозговой жидкости. Интрацеребровентрикулярная инъекция олигомеров A β 1-42 в желудочки головного мозга мышей сопровождалась сверхэкспрессией воспалительных генов в эпендимоцитах сосудистого сплетения, повышением уровня провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости, а также изменением морфологии эпендимальных клеток, что связано с потерей целостности гемато-ликворного барьера. Олигомеры A β 1-42 также увеличивали экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММР) в эпендимоцитах и ее активность в спинномозговой жидкости. Интересно, что повреждение гемато-ликворного барьера, вызванное олигомерами A β 1-42, не происходило в присутствии ингибитора ММР [65]. Эти данные свидетельствуют об участии ММР в поддержании целостности гемато-ликворного барьера.

Гемато-ликворный барьер помимо защитной функции несет регуляторную функцию, проявляющуюся в изменении его проницаемости для некоторых биологически активных веществ, имеющих в крови. Такая избирательная проницаемость может служить методом регуляции функционального состояния мозга. Поэтому пересечение гематоэнцефалического и гемато-ликворного барьеров является одной из фундаментальных проблем при разработке новых терапевтических молекул для коррекции мозговых нарушений, поскольку эти барьеры предотвращают попадание большинства лекарств из крови в мозг. Тем не менее, некоторые крупные молекулы, такие как белок трансферрин, пересекают эти барьеры, используя специфический рецептор, который транспортирует их в мозг [66].

Большую роль в поддержании гомеостаза мозга играют специализированные клетки эпендимы – танициты, выстилающие дно третьего желудочка мозга и образующие гемато-ликворный барьер на уровне срединного возвышения. Танициты имеют кубическую или призматическую форму, их апикальная поверхность покрыта микроворсинками и отдельными ресничками, а от базальной отходит длинный отросток, оканчивающийся пластинчатым расширением на кровеносном капилляре. Танициты образуются при развитии мозга из клеток радиальной глии, разделяют некоторые свойства с астроцитами, но также имеют свои уникальные морфологические, молекулярные и функциональные особенности [67]. Они поглощают из спинномозговой жидкости различные функциональные молекулы и транспортируют их по своему отростку в просвет сосудов, участвуя, таким образом, в регуляции обмена веществ между кровью, мозгом и спинномозговой жидкостью, а также действуют как диффузионный барьер [68].

Выделяют четыре популяции таницитов: альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2. Они отличаются по экспрессии таких функциональных молекул, как транспортеры глюкозы и глутамата, рецепторы нейропептидов и периферических гормонов, факторы роста, простагландины, белок P85 и других. Так, методом иммуноцитохимии выявлена повышенная экспрессия глюкозного транспортера типа 1 (GLUT1) в альфа- и бета-1-таницитах крыс и мышей. С другой стороны, экспрессия GLUT1 в бета-2-таницитах, имеющих свойства барьерных клеток, была очень низкой. При этом было показано отсутствие корреляции между участием в барьерной функции и экспрессией GLUT1 в гипоталамических таницитах [69] и доказано участие таницитов в патогенезе диабета 2 типа [70]. Бета-танициты, в отличие от альфа-, иннервируются пептидергическими и аминергическими нейронами. Танициты разных типов используют различные механизмы интернализации и переноса транспортных молекул.

Установлено, что проницаемость гемато-ликворного барьера нарушается при нейродегенерации. В частности, в исследовании, выполненном на пациентах, страдающих болезнью Альцгеймера, было установлено, что повышение проницаемости гемато-ликворного барьера предшествует развитию ключевых патогистологических изменений, однако развивается только в определенной подгруппе пациентов с нейроде-

генерацией [71]. Нарушение структурно-функциональной целостности гемато-ликворного барьера при болезни Альцгеймера связывают с измененной экспрессией белков плотных контактов, а также с развитием нейровоспаления [72].

Заключение

Следует отметить, что функциональная активность клеток эпендимы может существенно отличаться в зависимости от их локализации в ЦНС. Например, танициты срединного возвышения участвуют в нейрогенезе и регуляции секреции гипоталамических нейропептидов при изменении метаболизма [73], эпендимальные клетки хориоидного сплетения регулируют рост отростков гиппокампальных нейронов [74], эпендимциты в субвентрикулярной нейрогенной нише экспрессируют пуриnergические P2X7 рецепторы, тем самым, вероятно, участвуя в регуляции локального ответа на повреждение клеток и нейровоспаления [75], эпендимциты боковых желудочков голов-

ного мозга экспрессируют ген РНК-связывающего белка и убиквитинлигазы Lin41/Trim71, обеспечивая регуляцию ранних этапов развития головного мозга [76].

Таким образом, дальнейшее изучение роли эпендимцитов в функционировании головного мозга необходимо для полноценного исследования механизмов неврологических заболеваний и может открыть новые фармакотерапевтические стратегии, ориентированные на коррекцию нейродегенерации и aberrантного развития головного мозга.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Государственного задания на проведение научных исследований Министерства здравоохранения РФ (2018–2020 гг.).

Funding

The study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (State Assignment for Research, 2018–2020).

Литература / References:

1. Rose CR, Kirchhoff F. Glial heterogeneity: the increasing complexity of the brain. *e-Neuroforum*. 2015; 6 (3): 59-62. DOI: 10.1007/s13295-015-0012-0.
2. Jiménez AJ, Domínguez-Pinos MD, Guerra MM, Fernández-Llebrez P, Pérez-Figares JM. Structure and function of the ependymal barrier and diseases associated with ependyma disruption. *Tissue Barriers*. 2014; 2: e28426. DOI: <https://doi.org/10.4161/tisb.28426>.
3. Рыжавский БЯ, Демидова ОВ, Литвинцева ЕМ, Ткач ОВ. Сравнительная оценка стероидогенной активности клеток мозга, продуцирующих стероиды, и клеток эндокринных желез // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015; (4): 72-75 [Ryzhavskii BYa, Demidova OV, Litvintseva YeM, Tkach OV. Comparative assessment of steroidogenic activity of the brain cells, producing steroids, and the cells of endocrine glands. *Dal'nevostochnyi meditsinskiy zhurnal*. 2015; 4: 72–75. (In Russ.)].
4. Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin CH, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M. [Na⁺] increases in body fluids sensed by central Nax induce sympathetically mediated blood pressure elevations via H⁺-dependent activation of ASIC1a. *Neuron*. 2019; 101 (1): 60-75.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.11.017.
5. Delgehr N, Meunier A, Faucourt M, Bosch Grau M, Strehl L, Janke C, Spassky N. Ependymal cell differentiation, from monociliated to multiciliated cells. *Methods Cell Biol*. 2015; 127: 19-35. DOI: 10.1016/bs.mcb.2015.01.004.
6. Olstad EW, Ringers C, Hansen JN, Wens A, Brandt C, Wachten D, Yakshi E, Jurisch-Yakshi N. Ciliary beating compartmentalizes cerebrospinal fluid flow in the brain and regulates ventricular development. *Curr Biol*. 2019; 29 (2): 229-241.e6. DOI: 10.1016/j.cub.2018.11.059.
7. Omran AJA, Sateros HC, Althobaiti YS, Wisner A, Sari Y, Nauli SM, Abou Alaiwi WA. Alcohol consumption impairs the ependymal cilia motility in the brain ventricles. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 13652. DOI: 10.1038/s41598-017-13947-3.
8. Liu T, Jin X, Prasad RM, Sari Y, Nauli SM. Three types of ependymal cells with intracellular calcium oscillation are characterized by distinct cilia beating properties. *J Neurosci Res*. 2014; 92 (9): 1199-1204. DOI: 10.1002/jnr.23405.
9. Cifuentes M, Baeza V, Arrabal PM, Visser R, Grondona JM, Saldivia N, Martínez F, Nualart F, Salazar K. Expression of a novel ciliary protein, IIG9, during the differentiation and maturation of ependymal cells. *Mol Neurobiol*. 2018; 55 (2): 1652-1664. DOI: 10.1007/s12035-017-0434-5.
10. Chouaf-Lakhdar L, Fèvre-Montange M, Brisson C, Strazielle N, Gamrani H, Didier-Bazès M. Proliferative activity and nestin expression in periventricular cells of the adult rat brain. *Neuroreport*. 2003; 14 (4): 633-636. DOI: 10.1097/00001756-200303240-00022.
11. Gonzalez-Cano L, Fuertes-Alvarez S, Robledinos-Anton N, Bizy A, Villena-Cortes A, Fariñas I, Marques MM, Marin MC. p73 is required for ependymal cell maturation and neurogenic SVZ cytoarchitecture. *Dev Neurobiol*. 2016; 76 (7): 730-747. DOI: 10.1002/dneu.22356.
12. Fuertes-Alvarez S, Maeso-Alonso L, Villoch-Fernandez J, Wildung M, Martin-Lopez M, Marshall C, Villena-Cortes AJ, Diez-Prieto I, Pietenpol JA, Tissir F, Lizé M, Marques MM, Marin MC. p73 regulates ependymal planar cell polarity by modulating actin and microtubule cytoskeleton. *Cell Death Dis*. 2018;9(12):1183. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-1205-6>
13. Shimada IS, Acar M, Burgess RJ, Zhao Z, Morrison SJ. Prdm16 is required for the maintenance of neural stem cells in the postnatal forebrain and their differentiation into ependymal cells. *Genes Dev*. 2017; 31 (11): 1134-1146. DOI: 10.1101/gad.291773.116.
14. Abdelhamed Z, Vuong SM, Hill L, Shula C, Timms A, Beier D, Campbell K, Mangano FT, Stottmann RW, Goto J. A mutation in Ccdc39 causes neonatal hydrocephalus with abnormal motile cilia development in mice. *Development*. 2018; 145 (1): dev154500. DOI: 10.1242/dev.154500.

15. Abdi K, Lai CH, Paez-Gonzalez P, Lay M, Pyun J, Kuo CT. Uncovering inherent cellular plasticity of multiciliated ependyma leading to ventricular wall transformation and hydrocephalus. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 1655. DOI: 10.1038/s41467-018-03812-w.
16. Kyrousi C, Arbi M, Pilz GA, Pefani DE, Lalioti ME, Ninkovic J, Götz M, Lygerou Z, Taraviras S. Mcidas and GemC1 are key regulators for the generation of multiciliated ependymal cells in the adult neurogenic niche. *Development.* 2015; 142 (21): 3661-3674. DOI: 10.1242/dev.126342.
17. Del Bigio MR. Ependymal cells: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 (1): 55-73. DOI: 10.1007/s00401-009-0624-y.
18. Chau KF, Shannon ML, Fame RM, Fonseca E, Mullan H, Johnson MB, Sendamarai AK, Springel MW, Laurent B, Lehtinen MK. Downregulation of ribosome biogenesis during early forebrain development. *eLife.* 2018; 7: e36998.
19. Nałęcz KA. Solute carriers in the blood-brain barrier: safety in abundance. *Neurochem Res.* 2017; 42 (3): 795-809. DOI: 10.1007/s11064-016-2030-x.
20. Todd KL, Brighton T, Norton ES, Schick S, Elkins W, Pletnikova O, Fortinsky RH, Troncoso JC, Molfese PJ, Resnick SM, Conover JC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Ventricular and periventricular anomalies in the aging and cognitively impaired brain. *Front Aging Neurosci.* 2018; 9: 445. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00445.
21. Chojnacki AK, Mak GK, Weiss S. Identity crisis for adult periventricular neural stem cells: subventricular zone astrocytes, ependymal cells or both? *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (2): 153-163. DOI: 10.1038/nrn2571.
22. Faissner A, Reinhard J. The extracellular matrix compartment of neural stem and glial progenitor cells. *Glia.* 2015; 63 (8): 1330-1349. DOI: 10.1002/glia.22839.
23. Lim DA, Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells stake their ground. *Trends Neurosci.* 2014; 37 (10): 563-571. DOI: 10.1016/j.tins.2014.08.006.
24. Menon V, Thomas R, Ghale AR, Reinhard C, Pruszk J. Flow cytometry protocols for surface and intracellular antigen analyses of neural cell types. *J Vis Exp.* 2014; 94: 52241.
25. Carlén M, Meletis K, Göritz C, Darsalia V, Evergren E, Tanigaki K, Amendola M, Barnabé-Heider F, Yeung MS, Naldini L, Honjo T, Kokaia Z, Shupliakov O, Cassidy RM, Lindvall O, Frisén J. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke. *Nat Neurosci.* 2009; 12 (3): 259-267. DOI: 10.1038/nn.2268.
26. Shah PT, Stratton JA, Stykel MG, Abbasi S, Sharma S, Mayr KA, Koblinger K, Whelan PJ, Biernaskie J. Single-cell transcriptomics and fate mapping of ependymal cells reveals an absence of neural stem cell function. *Cell.* 2018; 173 (4): 1045-1057. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.063.
27. Xing L, Anbarchian T, Tsai JM, Plant GW, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling regulates ependymal cell development and adult homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115 (26): 5954-5962. DOI: 10.1073/pnas.1803297115.
28. Sun W, Cornwell A, Li J, Peng S, Osorio MJ, Aalling N, Wang S, Benraiss A, Lou N, Goldman SA, Nedergaard M. SOX9 is an astrocyte-specific nuclear marker in the adult brain outside the neurogenic regions. *J Neurosci.* 2017; 37 (17): 4493-4507. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3199-16.2017.
29. Ortiz-Álvarez G, Daclin M, Shihavuddin A, Lansade P, Fortoul A, Faucourt M, Clavreul S, Lalioti ME, Taraviras S, Hippenmeyer S, Livet J, Meunier A, Genovesio A, Spassky N. Adult neural stem cells and multiciliated ependymal cells share a common lineage regulated by the Geminin family members. *Neuron.* 2019; 102 (1): 159-172. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.051.
30. Park S, Lee H, Lee J, Park E, Park S. Ependymal cells require Anks1a for their proper development. *Mol Cells.* 2019; 42 (3): 245-251. DOI: 10.14348/molcells.2018.0432.
31. Saunders NR, Liddel SA, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the developing brain. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 46. DOI: 10.3389/fphar.2012.00046.
32. Zadornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1) *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14(3): 44-50. Russian (Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. № 14 (3). С. 44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50.
33. Casaca-Carreira J, Temel Y, Heschem SA, Jahanshahi A. Trans-ependymal cerebrospinal fluid flow: opportunity for drug delivery? *Mol Neurobiol.* 2018; 55 (4): 2780-2788. DOI: 10.1007/s12035-017-0501-y.
34. Saunders NR, Dziegielewska KM, Møllgård K, Habgood MD, Wakefield MJ, Lindsay H, Strazielle N, Ghersi-Egea JF, Liddel SA. Influx mechanisms in the embryonic and adult rat choroid plexus: a transcriptome study. *Front Neurosci.* 2015; 9: 123. DOI: 10.3389/fnins.2015.00123.
35. Grondona JM, Granados-Durán P, Fernández-Llebrez P, López-Ávalos MD. A simple method to obtain pure cultures of multiciliated ependymal cells from adult rodents. *Histochem Cell Biol.* 2013; 139 (1): 205-220. DOI: 10.1007/s00418-012-1008-2.
36. Alonso MI, Gato A. Cerebrospinal fluid and neural stem cell niche control. *Neural Regen Res.* 2018; 13 (9): 1546-1547. DOI: 10.4103/1673-5374.237114.
37. Bätz LF, Castro MA, Burgos PV, Velásquez ZD, Muñoz RI, Lafourcade CA, Troncoso-Escudero P, Wyneken U. Exosomes as novel regulators of adult neurogenic niches. *Front Cell Neurosci.* 2016; 9: 501. DOI: 10.3389/fncel.2015.00501.
38. Komleva YK, Kuvacheva NV, Malinocskaya NA, Gorina YV, Lopatina OL, Teplyashina E A., Pozhilenkova EA, Zamay AS, Morgun AV, Salmirina AB. Regenerative potential of the brain: composition and forming of regulatory microenvironment in neurogenic niches. *Hum Physiol.* 2016; 42 (8): 865-873.
39. Kyrousi C, Lygerou Z, Taraviras S. How a radial glial cell decides to become a multiciliated ependymal cell. *Glia.* 2017; 65 (7): 1032-1042. DOI: 10.1002/glia.23118.
40. Ogino T, Sawada M, Takase H, Nakai C, Herranz-Pérez V, Cebrián-Silla A, Kaneko N, García-Verdugo JM, Sawamoto K. Characterization of multiciliated ependymal cells that emerge in the neurogenic niche of the aged zebrafish brain. *J Comp Neurol.* 2016; 524 (15): 2982-2992. DOI: 10.1002/cne.24001.
41. Malchenko S, Sredni ST, Boyineni J, Bi Y, Margaryan NV, Guda MR, Kostenko Y, Tomita T, Davuluri RV, Mary VK, Hendrix JC, Soares MB. Characterization of brain tumor initiating cells isolated from an animal model of CNS primitive neuroectodermal tumors. *Oncotarget.* 2018; 9 (17): 3733-13747.
42. Michell-Robinson MA, Touil H, Healy LM, Owen DR, Durafour BA, Bar-Or A, Antel JP, Moore CS. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. *Brain.* 2015; 138 (5): 1138-1159. DOI: 10.1093/brain/awv066.
43. Akhtar AA, Breunig JJ. Lost highway(s): barriers to postnatal cortical neurogenesis and implications for brain repair. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 216. DOI: 10.3389/fncel.2015.00216.
44. Zaky AZ, Moftah MZ. Neurogenesis and growth factors expression after complete spinal cord transection in *Pleurodeles waltlii*. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8: 458. DOI: 10.3389/fncel.2014.00458.
45. Meletis K, Barnabé-Heider F, Carlén M, Evergren E, Tomilin N, Shupliakov O, et al. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells. *PLoS Biol.* 2008; 6 (7): e182. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060182.
46. Henzi R, Guerra M, Vio K, González C, Herrera C, McAllister P, Johanson C, Rodríguez EM. Neurospheres from neural stem/neural progenitor cells (NSPCs) of non-hydrocephalic HTx rats produce neurons, astrocytes and multiciliated ependyma: the cerebrospinal fluid of normal and hydrocephalic rats supports such

- a differentiation. *Cell Tissue Res.* 2018; 373 (2): 421-438. DOI: 10.1007/s00441-018-2828-8.
47. Del Carmen Gómez-Roldán M, Pérez-Martín M, Capilla-González V, Cifuentes M, Pérez J, García-Verdugo JM, García-Verdugo JM, Fernández-Llebrez P. Neuroblast proliferation on the surface of the adult rat striatal wall after focal ependymal loss by intracerebroventricular injection of neuraminidase. *J Comp Neurol.* 2008; 507 (4): 1571-1587. DOI: 10.1002/cne.21618.
 48. Paez-Gonzalez P, Abdi K, Luciano D, Liu Y, Soriano-Navarro M, Rawlins E, Bennett V, Garcia-Verdugo JM, Kuo CT. Ank3-dependent SVZ niche assembly is required for the continued production of new neurons. *Neuron.* 2011; 71 (1): 61-75. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.029.
 49. Lehtinen MK, Zappaterra MW, Chen X, Yang YJ, Hill AD, Lun M, Maynard T, Gonzalez D, Kim S, Ye P, D'Ercole AJ, Wong ET, LaMantia AS, Walsh CA. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron.* 2011; 69 (5): 893-905. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.01.023.
 50. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014; 11: 10. DOI: 10.1186/2045-8118-11-10.
 51. Alonso MI, Lamus F, Carnicero E, Moro JA, de la Mano A, Fernández JMF, Desmond ME, Gato A. Embryonic cerebrospinal fluid increases neurogenic activity in the brain ventricular-subventricular zone of adult mice. *Front Neuroanat.* 2017; 11: 124. DOI: 10.3389/fnana.2017.00124.
 52. Zappaterra MW, Lehtinen MK. The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior, and beyond. *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69 (17): 2863-2878. DOI: 10.1007/s00018-012-0957-x.
 53. Toyoda R, Assimacopoulos S, Wilcoxon J, Taylor A, Feldman P, Suzuki-Hirano A, Shimogori T, Grove EA. FGF8 acts as a classic diffusible morphogen to pattern the neocortex. *Development.* 2010; 137 (20): 3439-3448. DOI: 10.1242/dev.055392.
 54. Martin C, Bueno D, Alonso MI, Moro JA, Callejo S, Parada C, Martín P, Carnicero E, Gato A. FGF2 plays a key role in embryonic cerebrospinal fluid trophic properties over chick embryo neuroepithelial stem cells. *Dev Biol.* 2006; 297 (2): 402-416. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.05.010.
 55. Parada C, Gato A, Bueno D. All-trans retinol and retinol-binding protein from embryonic cerebrospinal fluid exhibit dynamic behaviour during early central nervous system development. *Neuroreport.* 2008; 19 (9): 945-950. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283021c94.
 56. Salehi Z, Mashayekhi F, Naji M, Pandamooz S. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in cerebrospinal fluid during the development of mouse embryos. *J Clin Neurosci.* 2009; 16 (7): 950-953. DOI: 10.1016/j.jocn.2008.09.018.
 57. Huang X, Liu J, Ketova T, Fleming JT, Grover VK, Cooper MK, Litingtung Y, Chiang C. Transventricular delivery of Sonic hedgehog is essential to cerebellar ventricular zone development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (18): 8422-8427. DOI: 10.1073/pnas.0911838107.
 58. Parada C, Gato A, Bueno D. Mammalian embryonic cerebrospinal fluid proteome has greater apolipoprotein and enzyme pattern complexity than the avian proteome. *J Proteome Res.* 2005; 4 (6): 2420-2428. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/pr050213t>.
 59. Mashayekhi F, Azari M, Moghadam LM, Yazdankhah M, Naji M, Salehi Z. Changes in cerebrospinal fluid nerve growth factor levels during chick embryonic development. *J Clin Neurosci.* 2009; 16 (10): 1334-1337. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.03.023.
 60. Hediger MA, Cléménçon B, Burrier RE, Bruford EA. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. *Mol Aspects Med.* 2013; 34 (2-3): 95-107. DOI: 10.1016/j.mam.2012.12.009.
 61. Freire-Regatillo A, Argente-Arizón P, Argente J, García-Segura LM, Chowen JA. Non-neuronal cells in the hypothalamic adaptation to metabolic signals. *Front Endocrinol.* 2017; 8: 51. DOI: 10.3389/fendo.2017.00051.
 62. Mao Y, Nguyen T, Sutherland T, Gorrie CA. Endogenous neural progenitor cells in the repair of the injured spinal cord. *Neural Regen Res.* 2016; 11 (7): 1075-1076. DOI: 10.4103/1673-5374.187035.
 63. Lazarevic I, Engelhardt B. Modeling immune functions of the mouse blood-cerebrospinal fluid barrier in vitro: primary rather than immortalized mouse choroid plexus epithelial cells are suited to study immune cell migration across this brain barrier. *Fluids Barriers CNS.* 2016; 13: 2. DOI: 10.1186/s12987-016-0027-0.
 64. Vandenbroucke RE. A hidden epithelial barrier in the brain with a central role in regulating brain homeostasis. Implications for aging. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13 (5): 407-410. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-676AW.
 65. Brkic M, Balusu S, Van Wonerghem E, Gorlé N, Benilova I, Kremer A, Van Hove I, Moons L, De Strooper B, Kanazir S, Libert C, Vandenbroucke RE. Amyloid β oligomers disrupt blood-CSF barrier integrity by activating matrix metalloproteinases. *J Neurosci.* 2015; 35 (37): 12766-12778. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0006-15.2015.
 66. Méndez-Gómez HR, Galera-Prat A, Meyers C, Chen W, Singh J, Carrión-Vázquez M, Muzyczka N. Transcytosis in the blood-cerebrospinal fluid barrier of the mouse brain with an engineered receptor/ligand system. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2015; 2: 15037. DOI: 10.1038/mtm.2015.37.
 67. Rodríguez EM, Blázquez JL, Pastor FE, Peláez B, Peña P, Peruzzo B, Amat P. Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction. *Int Rev Cytol.* 2005; 247: 89-164. DOI: 10.1016/S0074-7696(05)47003-5.
 68. Langlet F, Mullier A, Bouret SG, Prevot V, Dehouck B. Tanycyte-like cells form a blood-cerebrospinal fluid barrier in the circumventricular organs of the mouse brain. *J Comp Neurol.* 2013; 521 (15): 3389-3405. DOI: 10.1002/cne.23355.
 69. García MA, Carrasco M, Godoy A, Reinicke K, Montecinos VP, Aguayo LG, Tapia JC, Vera JC, Nualart F. Elevated expression of glucose transporter-1 in hypothalamic ependymal cells not involved in the formation of the brain-cerebrospinal fluid barrier. *J Cell Biochem.* 2001; 80 (4): 491-503.
 70. Raikwar SP, Bhagavan SM, Ramaswamy SB, Thangavel R, Dubova I, Selvakumar GP, Ahmed ME, Kempuraj D, Zaheer S, Iyer S, Zaheer A. Are tanycytes the missing link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease? *Mol Neurobiol.* 2019; 56 (2): 833-843. DOI: 10.1007/s12035-018-1123-8.
 71. Chalbot S, Zetterberg H, Blennow K, Fladby T, Andreassen N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Blood-cerebrospinal fluid barrier permeability in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 25 (3): 505-515. DOI: 10.3233/JAD-2011-101959.
 72. Kant S, Stopa EG, Johanson CE, Baird A, Silverberg GD. Choroid plexus genes for CSF production and brain homeostasis are altered in Alzheimer's disease. *Fluids Barriers CNS.* 2018; 5 (1): 34. DOI: 10.1186/s12987-018-0095-4.
 73. Goodman T, Hajihosseini MK. Hypothalamic tanycytes-masters and servants of metabolic, neuroendocrine, and neurogenic functions. *Front Neurosci.* 2015; 9: 387. DOI: 10.3389/fnins.2015.00387.
 74. Kimura K, Matsumoto N, Kitada M, Mizoguchi A, Ide C. Neurite outgrowth from hippocampal neurons is promoted by choroid plexus ependymal cells in vitro. *J Neurocytol.* 2004; 33 (4): 465-476. DOI: 10.1023/B:NEUR.0000046576.70319.3a.
 75. Genzen JR, Platel JC, Rubio ME, Bordey A. Ependymal cells along the lateral ventricle express functional P2X(7) receptors. *Purinergic Signal.* 2009; 5 (3): 299-307. DOI: 10.1007/s11302-009-9143-5.
 76. Nguyen DTT, Richter D, Michel G, Mitschka S, Kolanus W, Cuevas E, Wulczyn FG. The ubiquitin ligase LIN41/TRIM71 targets p53 to antagonize cell death and differentiation pathways during stem cell differentiation. *Cell Death Differ.* 2017; 24 (6): 1063-1078. DOI: 10.1038/cdd.2017.54.

Сведения об авторах

Успенская Юлия Александровна, доктор биологических наук, доцент, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия; профессор кафедры внутренних незаразных болезней, акушерства и физиологии сельскохозяйственных животных ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-5714-3462

Моргун Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, концепция рисунка, рисунок, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9644-5500

Осипова Елена Дмитриевна, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, концепция рисунка, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9499-076X

Антонова Светлана Константиновна, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-4868-1274

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: концепция, анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9170-0867

Корреспонденцию адресовать:

Моргун Андрей Васильевич
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
E-mail: 441682@mail.ru

Статья поступила: 10.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Prof. Yulia A. Uspenskaya, DSc, Associate Professor, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation; Professor, Department of Internal Non-Communicable Diseases, Obstetrics and Physiology of Livestock, Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5714-3462

Dr. Andrey V. Morgun, MD, DSc, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; designed and prepared the figure; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9644-5500

Mrs. Elena D. Osipova, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; designed the figure; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9499-076X

Mrs. Svetlana K. Antonova, Senior Lecturer, Department of Biological, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4868-1274

Prof. Alla B. Salmina, MD, DSc, Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Head of the Department of Biological, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the review; performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9170-0867

Corresponding author:

Dr. Andrey V. Morgun
1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
E-mail: 441682@mail.ru

Received: 10.07.2019

Accepted: 31.08.2019