



УДК 591.3 + 591.481 + 597.5

EDN VGNLTO

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-130-143>

Конститутивный и репаративный нейрогенез: роль глии в регенерации и развитии мозга позвоночных

И. А. Капустянов^{✉1}, Е. В. Пущина¹, Д. К. Обухов², Г. Г. Ключа¹

¹ Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН,
690041, Россия, г. Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17

² Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Сведения об авторах

Илья Александрович Капустянов, SPIN-код: [1395-1537](#), Scopus AuthorID: [57214671936](#), ResearcherID: [GZM-4062-2022](#), ORCID: [0000-0002-8285-897X](#), ilyaak9772@gmail.com

Евгения Владиславовна Пущина, SPIN-код: [1618-1764](#), Scopus AuthorID: [6506513739](#), ORCID: [0000-0003-0388-3147](#), puschina@mail.ru

Дмитрий Константинович Обухов, SPIN-код: [2676-9890](#), ResearcherID: [M-9089-2013](#), Scopus AuthorID: [6602112801](#), ORCID: [0000-0001-7233-0752](#), dkobukhov@yandex.ru

Глеб Геннадьевич Ключа, SPIN-код: [6969-8197](#), gleb.klyuka@bk.ru

Для цитирования: Капустянов, И. А., Пущина, Е. В., Обухов, Д. К., Ключа, Г. Г. (2024) Конститутивный и репаративный нейрогенез: роль глии в регенерации и развитии мозга позвоночных. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 130–143. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-130-143> EDN VGNLTO

Получена 7 февраля 2024; прошла рецензирование 14 мая 2024; принята 2 июля 2024.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Госбюджета ННЦМБ ДВО РАН по теме «Нейробиология морских организмов и биомедицинские технологии» № 121082600034-5.

Права: © И. А. Капустянов, Е. В. Пущина, Д. К. Обухов, Г. Г. Ключа (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. В обзорной статье представлены данные о конститутивном нейрогенезе в мозге позвоночных животных. Обсуждается участие нейроэпителиальных стволовых клеток и радиальной глии в пре- и постнатальном нейрогенезе ЦНС, а также вклад радиальной глии в эмбриональный и взрослый нейрогенез. Особое внимание в обзоре уделяется анализу особенностей нейрогенеза у низших позвоночных животных (рыб) как перспективной модели для исследования этих процессов. На нескольких видах тихоокеанских лососей изучено влияние процесса фетализации на конститутивный и посттравматический нейрогенез у взрослых животных. Выявленная значительная глиальная пластичность, возникающая в ответ на механическую травму головного мозга у *Danio rerio L.*, указывает, что жесткая регуляция баланса покоя и пролиферации является определяющим фактором регенеративной активности и способствует поддержанию эффективных пулов стволовых клеток, готовых реагировать на потерю нейронов. Обсуждаются современные аспекты проблемы, связанные с гетерогенностью пулов нейральных стволовых клеток и радиальной глии.

Ключевые слова: пролиферация, регенерация, нейрогенез, глиогенез, нейральные стволовые клетки

Constitutive and reparative neurogenesis: The role of glia in brain regeneration and development in vertebrates

I. A. Kapustyanov^{✉1}, E. V. Pushchina¹, D. K. Obukhov², G. G. Klyuka¹

¹ Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 17 Palchevskogo Str., Vladivostok 690041, Russia

² St-Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., St-Petersburg 199034, Russia

Authors

Ilya A. Kapustyanov, SPIN: 1395-1537, Scopus AuthorID: 57214671936, ResearcherID: GZM-4062-2022, ORCID: 0000-0002-8285-897X, ilyaak9772@gmail.com

Evgeniya V. Pushchina, SPIN: 1618-1764, Scopus AuthorID: 6506513739, ORCID: 0000-0003-0388-3147, pushchina@mail.ru

Dmitriy K. Obukhov, SPIN: 2676-9890, ResearcherID: M-9089-2013, Scopus AuthorID: 6602112801, ORCID: 0000-0001-7233-0752, dkobukhov@yandex.ru

Gleb G. Klyuka, SPIN: 6969-8197, gleb.klyuka@bk.ru

For citation: Kapustyanov, I. A., Pushchina, E. V., Obukhov, D. K., Klyuka, G. G. (2024) Constitutive and reparative neurogenesis: The role of glia in brain regeneration and development in vertebrates. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 130–143. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-130-143> EDN VGNLTO

Received 7 February 2024; reviewed 14 May 2024; accepted 2 July 2024.

Funding: The work was carried out with the financial support of the State Budget of the National Scientific Center for Medical Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences on the topic “Neurobiology of marine organisms and biomedical technologies” No. 121082600034-5.

Copyright: © I. A. Kapustyanov, E. V. Pushchina, D. K. Obukhov, G. G. Klyuka (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The review article explores the role of constitutive neurogenesis in the brains of vertebrates, with a special focus on fish as a model organism for studying neurogenesis. In particular, the article discusses the involvement of neuroepithelial stem cells and radial glia in both pre- and postnatal neurogenesis of the central nervous system, alongside the contribution of radial glia to embryonic and adult neurogenesis. Special emphasis is placed on the characteristics of neurogenesis in lower vertebrates, particularly fish, as a promising model for understanding these processes. Using several species of Pacific salmon as subjects, the review also investigates how fetalization influences constitutive and post-traumatic neurogenesis in adult animals. Notably, significant glial plasticity observed in response to mechanical brain injury in *Danio rerio* L. highlights the importance of tightly regulated balance between quiescence and proliferation in determining regenerative potential. This balance is crucial for maintaining stem cell pools that are responsive to neuronal loss. The article also discusses contemporary findings on the heterogeneity of neural stem cell and radial glia populations. In conclusion, the article presents recent insights into the involvement of glia in neural network functioning and the modulation of behavioral activity.

Keywords: proliferation, regeneration, neurogenesis, gliogenesis, neural stem cells

Введение

Нейроэпителиальные клетки (НЭК) млекопитающих — первые нейрогенные клетки в развивающейся нервной системе. По мере формирования желудочков мозга НЭК дифференцируются в клетки радиальной глии (РГК), которые представляют гетерогенную популяцию, часть которой поддерживает миграцию новорожденных нейронов (Diotel et al. 2020; Tsekhmistrenko et al. 2019).

Исследования показали, что РГК дают начало олигодендроцитам и эпендимальным клеткам, а также могут проявлять себя как нейральные стволовые клетки-предшественники (НСКП) и генерировать почти все нейроны головного

мозга (Malatesta et al. 2003; Noctor et al. 2002; Rowitch, Kriegstein 2010). У мышей в конце эмбрионального периода часть популяции РГК трансформируется в астроциты (Ventura, Goldman 2007). Большинство этих клеток не являются нейрогенными. Однако астроцитоподобные РГК, обнаруженные в субвентрикулярной зоне боковых желудочков (СВЗ) и субгранулярной зоне гиппокампа (СГЗ), сохраняют способность к нейрогенезу у взрослых животных (Dennis et al. 2016; Fares et al. 2019).

В отличие от мозга млекопитающих РГК и НЭК широко распространены в мозге рыб и сохраняют свои нейрогенные свойства у взрослых особей (Kaslin et al. 2017; Labush et al. 2020; Lindsey et al. 2018). Присутствие этих многочисленных

НСКП по всему мозгу поддерживает интенсивную нейрогенную активность в течение всей жизни (Edelmann et al. 2013). Это отражается и на способности к нейрональной регенерации ЦНС, высокой у рыб (Diotel et al. 2020; März et al. 2010; Pushchina et al. 2020a) и весьма ограниченной у млекопитающих. Эти особенности подчеркивают перспективу использования рыб как альтернативной модели для лучшего понимания процессов конститутивного и репаративного нейрогенеза в мозге позвоночных.

Костистая рыба *Danio rerio* L. является общеизвестной экспериментальной моделью для изучения пролиферативных процессов в мозге и нейродегенеративных заболеваний, поскольку ее нервная система обладает высоким нейрогенным и регенеративным потенциалами (Puyn et al. 2023). В связи с этим важно рассмотреть клеточные и молекулярные аспекты нейрогенного потенциала РГК в ЦНС *Danio rerio* по сравнению с нейрогенными потенциалами РГК и астроцитов в ЦНС млекопитающих.

Особенности нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных. Роль РГК в эмбриональном и взрослом нейрогенезе

Во время развития ЦНС позвоночных часть НЭК дифференцируется по мере развития желудочков в глию (Pasary et al. 2012). Самая ран-

няя форма глии — РГК, расположенные в субвентрикулярном слое стенки нервной трубки. РГК имеют отростки, которые простираются от поверхности желудочка до наружной поверхности нервной трубки (рис. 1) и часто соседствуют с кровеносными сосудами (Mack et al. 2021).

РГК действуют как потомки НСКП, дающих начало нейронам и серии промежуточных предшественников, а также как каркасные клетки, по отросткам которых мигрируют формирующиеся нейробласты и глиобласты (рис. 1). В результате формируются первичные кортикальные слои (Hansen et al. 2010; Lui et al. 2011; Sild, Ruthazer 2011). Следовательно, нарушение функций РГК приводит к нарушениям развития ЦНС, что свидетельствует о первостепенном значении этих нейрогенных клеток для развития мозга.

В позднем эмбриональном и раннем постнатальном периодах млекопитающих РГК отделяются от желудочковой области и втягивают свои отростки, образуя популяцию астроцитов (рис. 1). При этом у млекопитающих к моменту рождения нейрогенная способность РГК снижается (Kriegstein, Alvarez-Buylla 2009; Raponi et al. 2007).

На постнатальных стадиях у млекопитающих большая часть формирующейся астроглии не участвует в образовании новых нейронов, хотя взрослые астроциты могут делиться и заселяют

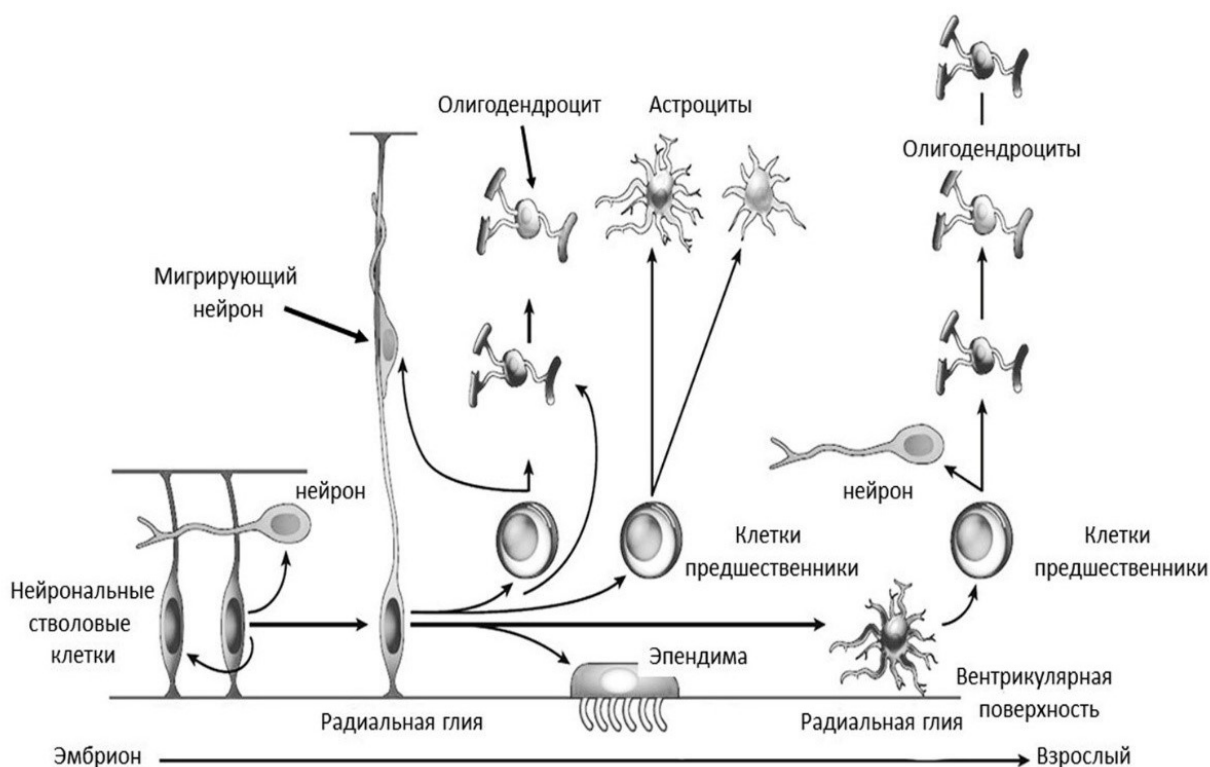


Рис. 1. Схема пре- и постнатального развития нейронов и глии в ЦНС позвоночных животных (Obukhov et al. 2020)

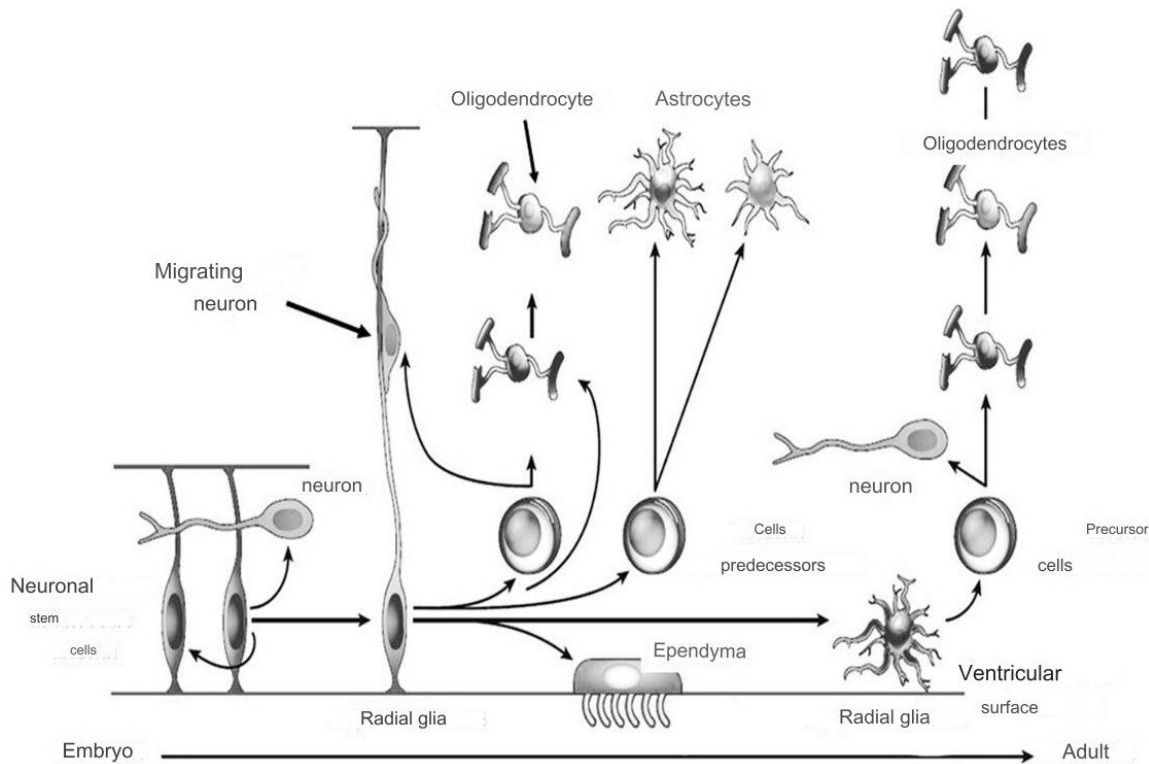


Fig. 1. Diagram of pre- and postnatal neuronal and glial development in the vertebrate central nervous system (Obukhov et al. 2020)

почти всю ЦНС (Götz et al. 2015). Тем не менее некоторая часть популяции клеток РГК остается в определенных областях взрослого мозга и продолжает сохранять нейрогенный потенциал на протяжении всей жизни (Moreno-Jiménez et al. 2021). Два таких региона, которые хорошо изучены, расположены в конечном мозге млекопитающих животных. Это субвентрикулярные зоны (СВЗ) — в районе боковых желудочков и субгранулярные зоны (СГЗ) — в зубчатой фасции гиппокампов (Morrens et al. 2012; Urbán, Guillemot 2014). Возможность нейрогенеза у взрослых людей до сих пор остается спорной, но результаты ряда исследований (Kempermann et al. 2018; Moreno-Jimenez et al. 2019) говорят в пользу образования новых нейронов в позднем онтогенезе человека.

Нейрогенные клетки (потомки РГК) образуют в этих районах мозга своеобразные ниши, где генерируются новые популяции нейронов и глии. Отсюда они мигрируют в разные районы мозга, однако их количества недостаточно для восполнения популяции нейронов и возврата исходной функциональности нейрональных сетей при травмах и некоторых болезнях ЦНС (Alvarez-Buylla, Garcia-Verdugo 2002; Obukhov et al. 2015, 2020; Tincer et al. 2016). Фактически НСКП в пролиферативных нишах даже снижают свою пролиферативную и нейрогенную спо-

собность при многих заболеваниях головного мозга (Tincer et al. 2016). Это может быть причиной низкой регенерации мозга млекопитающих, тогда как активация нейрорегенеративных способностей НСКП становится потенциальным способом борьбы с различными неврологическими заболеваниями (Choi, Tanzi 2019; Nato et al. 2015).

Danio rerio как уникальный модельный объект изучения пре- и постнатального нейрогенеза

У *Danio rerio*, как и у других рыб, по мере роста организма продолжается прогрессивное развитие НСКП и их потомков (РГК) в астроглию и олигодендроглию. При этом РГК сохраняют свою идентичность на протяжении всей жизни (Alunni, Bally-Cuif 2016; Kizil et al. 2012). Сохранение большого пула РГК как потомков НСКП на взрослых стадиях развития объясняет, почему нейрогенные способности более широко распространены у рыб по сравнению с млекопитающими. Это делает данный вид рыб удобным модельным объектом для изучения процессов нейрогенеза в ЦНС.

У *Danio rerio* нейрогенные ниши клеток распределены по всей ЦНС, включая спинной мозг (Lam et al. 2009; Mueller, Wullmann 2009).

Во многих из структур головного мозга новорожденные нейроны последовательно организуются в виде слоев, как описано, в конечном мозге (Furlan et al. 2017), уздечке и спинном мозге (McLean, Fetcho 2009).

Несколько областей мозга взрослых *Danio rerio* были изучены на предмет нейрогенных способностей (Alunni, Bally-Cuif 2016; Kizil et al. 2012). Наиболее тщательно исследованы нейрогенные ниши в конечном мозге взрослых особей (Cosacak et al. 2019; Than-Trong et al. 2020). Они состоят из РГК, которые при делении экспрессируют маркеры клеточной пролиферации — ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и Mcm5 (Cosacak et al. 2019). Кроме этого, в пролиферативных нишах выявлены маркеры нейрональной (BLBP, MAP2, Neurolin, HuCD) и глиальной (глутаминсинтетаза, виментин, GFAP) дифференцировки, что свидетельствует о разных нейрогенных потенциалах клеток в нише.

Процесс поддержания пула нейрогенных клеток и баланса между состоянием покоя и активности получил наименование **конститутивного нейрогенеза**. Он регулируется целым рядом факторов. Было показано, что передача сигналов через внутриклеточную систему посредников Notch, гипергликемические состояния и действие эстрогенов являются одними из основных детерминант нейрогенеза, регулируя баланс между покоем и пролиферацией (Dorseman et al. 2017; Rastegar et al. 2019). В целом представляется, что сохранение такого баланса в процессе нейрогенеза в мозгу взрослых рыб и некоторых млекопитающих (мышей) — важный способ поддержания пролиферативной способности НСКП на протяжении всей жизни (Kalamakos et al. 2019; Mizrak et al. 2019; Petrik et al. 2018; Than-Trong et al. 2018).

Конститутивный и репаративный нейрогенез в мозге тихоокеанских лососей

Тихоокеанские лососи за время своего жизненного цикла претерпевают ряд существенных физиологических изменений. Например, при смолтификации и скатывании молоди из пресной воды в океан происходит ее адаптация к изменяющимся условиям солености. Кроме того, первый год жизни молодь растет особенно активно, давая колоссальный прирост массы тела (Каев 2002). В этой связи интересным и интригующим является факт многократного увеличения объема мозга молоди лососей. Действительно, на первом году жизни масса головного мозга лососей существенно увеличивается,

что обеспечивается очень большим приростом числа новых клеток, появляющихся в результате пролиферативной активности матричных зон мозга, содержащих НСКП.

Поддержание относительного постоянства числа НСКП в определенных перивентрикулярных матричных зонах мозга, расположенных в интегративных центрах: конечном мозге, зрительном тектуме, мозжечке и стволе мозга, приводит к формированию огромного числа новых нейронов в течение жизни форели *Oncorhynchus mykiss* (рис. 2 А, В, С). Часть таких клеток с высоким пролиферативным потенциалом, по всей видимости, способна мигрировать в паренхиму мозга из первичных зон пролиферации и может формировать центры вторичного нейрогенеза (рис. 2 D). Подобные свойства во многом уникальны для лососей и не встречаются у других видов рыб (Pushchina et al. 2022). Очевидно, взрослые нейральные стволовые клетки-предшественники (вНСКП) лососей отличаются высокой пластичностью и регулируются различными генетическими программами, с помощью которых они активируются в процессе роста и развития животного или же в результате посттравматического импульса. Взрослые нейральные стволовые клетки-предшественники обладают свойствами НСКП эмбрионального типа, деление которых происходит путём симметричных митозов (Pushchina et al. 2020a; 2020e). Они способны к миграции и составляют подавляющее большинство новых нейронов мозга молоди лососей. Вновь образованные клетки также отличаются функциональной гетерогенностью, часть популяции сохраняют эмбриональные свойства, способны к активной пролиферации и содержат маркеры НСКП эмбрионального типа: виментин, нестин, ароматазу В (Pushchina et al. 2020c, 2021). Другая популяция НСКП выявляется у более взрослых особей: например, у *Oncorhynchus mykiss* она представляет собой РГК, экспрессирующие глутаминсинтетазу (GS) (Pushchina et al. 2022). Наличие большого числа GS+ клеток РГК в конечном мозге, зрительном тектуме (Pushchina et al. 2022), а также продолговатом мозге (Pushchina, Varaksin 2024) убедительно свидетельствует о преобладании вНСКП взрослого типа у лососей в возрасте от трех лет по сравнению с молодь, у которой в аналогичных центрах мозга преобладают НЭК (Pushchina et al. 2019b; 2020d; 2021). Интересно, что РГК начинают экспрессировать GS, GFAP и CBS в некоторых областях паллиума и субпаллиума молоди симы *Oncorhynchus masou* и кеты *Oncorhynchus keta* в ответ на травматическое повреждение (Pushchina

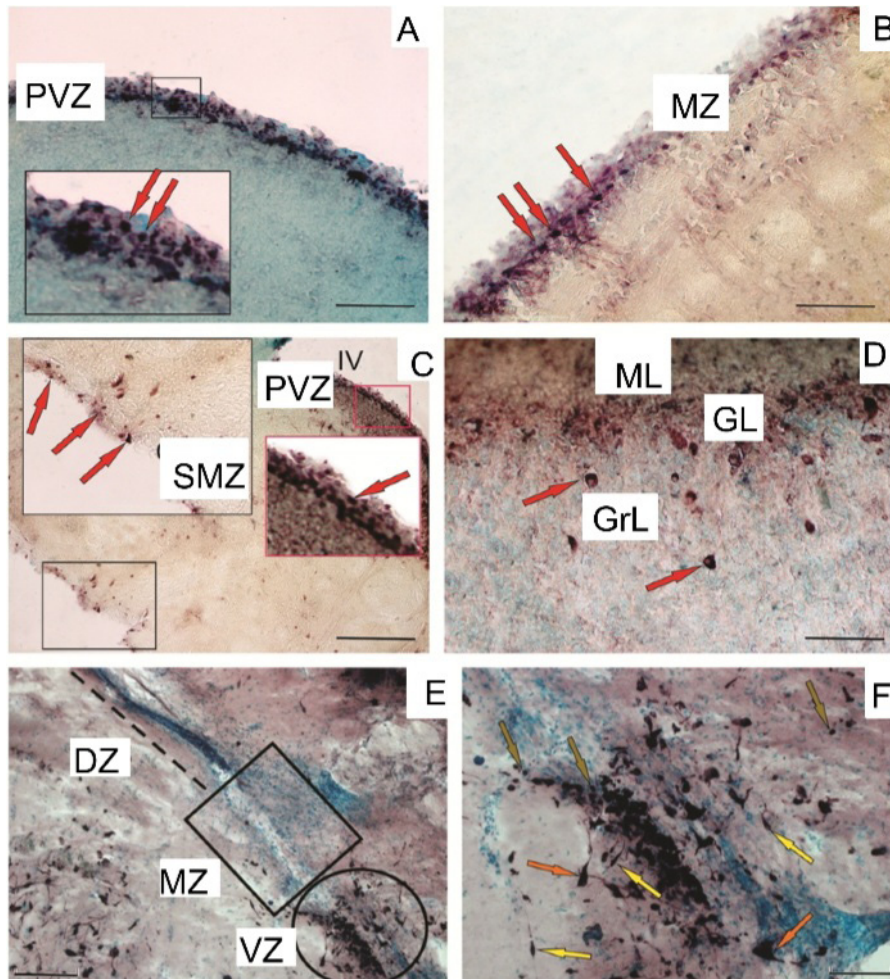


Рис. 2. Иммуногистохимическое маркирование НСКП и незрелых нейронов в мозге радужной форели *Oncorhynchus mykiss* (A–D) и сима *Oncorhynchus masou* (E, F). А — виментин-иммунопозитивные клетки в перивентрикулярной зоне (PVZ) паллиума *Oncorhynchus mykiss*, на врезке показаны клетки нейроэпителиального типа (красные стрелки) (Pushchina et al. 2022); В — нестин-иммунопозитивные клетки в маргинальной зоне (MZ) зрительного тектума (красные стрелки) (Pushchina, Varaksin 2024); С — нестин-иммунопозитивные клетки в субмаргинальной зоне (SMZ, черная врезка) и PVZ (красная врезка) продолговатого мозга (Pushchina, Varaksin 2024); D — даблкортин — иммунопозитивные клетки (красные стрелки) в гранулярном слое (GrL) мозжечка, ML — молекулярный слой, GL — ганглиозный слой (Pushchina, Varaksin 2024); E — зона острого травматического повреждения в покрывке среднего мозга молодого *Oncorhynchus keta*, пунктиром обозначен участок травмы, заполненный клетками, DZ — дорсальная зона, в прямоугольнике — более глубокий слой с единичными HuCD+ нейронами, MZ — медиальная зона, в овале — участок с большим количеством HuCD+ нейронов, VZ — вентральная зона (Pushchina et al. 2019a); F — участок в овале, показанный на большем увеличении, коричневые стрелки показывают недифференцированные нейроны, желтые — биполярные, оранжевые — крупные мультиполярные нейроны (Pushchina et al. 2019a). Масштабный отрезок: А, E — 100 мкм, В, D, F — 50 мкм, С — 200 мкм

Fig. 2. Immunohistochemical labeling of NSPCs and immature neurons in the brain of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (A–D) and salmon (*Oncorhynchus masou*) (E, F). A — vimentin-positive cells in the periventricular zone (PVZ) of the trout pallidum, with the inset showing neuroepithelial-type cells (red arrows) (Pushchina et al. 2022); B — nestin-positive cells in the marginal zone (MZ) of the optic tectum (red arrows) (Pushchina, Varaksin 2024); C — nestin-positive cells in the submarginal zone (SMZ, black inset) and PVZ (red inset) of the medulla oblongata (Pushchina, Varaksin 2024); D — doublecortin-positive cells (red arrows) in the granular layer (GrL) of the cerebellum, ML — molecular layer, GL — ganglion layer (Pushchina, Varaksin 2024); E — acute traumatic injury area in the tegmentum of juvenile chum salmon (*Oncorhynchus keta*). The injury area filled with cells is indicated with the dotted line, the rectangle highlights a deeper layer with single HuCD+ neurons, the oval shows an area with numerous HuCD+ neurons, DZ — dorsal zone, MZ — medial zone, VZ — ventral zone (Pushchina et al. 2019b); F — higher magnification of the oval region in E, with brown, yellow and orange arrows indicating undifferentiated, bipolar, and large multipolar neurons, respectively (Pushchina et al. 2019b). Scale bar: A, E — 100 μ m; B, D, F — 50 μ m; C — 200 μ m

et al. 2019c; 2020b; 2020e; 2021). Эти данные контрастируют с результатами исследований на интактной молодежи *Oncorhynchus masou* и *Oncorhynchus keta*, у которых в большинстве паллиальных и субпаллиальных зон конечного мозга GS, GFAP и CBS экспрессируются НЭК (Pushchina et al. 2019c; 2020d; 2021).

Клетки в пулах РГК гетерогенны по пролиферативным свойствам: только часть популяции способна к пролиферации, тогда как многие клетки остаются в «молчащем» состоянии. Кроме того, они неоднородны по молекулярным фенотипам, позволяющим эффективно восстанавливать поврежденную ткань после травматического повреждения (Pushchina et al. 2022). В течение посттравматического периода в мозге молодежи лососей область травмы практически полностью регенерирует с помощью клеток, мигрирующих к зоне повреждения из центров первичной пролиферации (ПВЗ) (рис. 2 E, F), и клеток субмаргинальной зоны (СМЗ), содержащих как вНСКП нейроэпителиального типа (рис. 2), так и РГК (Pushchina et al. 2019a).

Таким образом, молодежь тихоокеанских лососей представляет собой уникальный модельный объект с высоким нейрогенным потенциалом, который на сегодняшний день еще мало изучен. Учитывая, что ЦНС тихоокеанских лососей сохраняет черты эмбриональной структуры (явление, известное как *эмбрионализация*), исследования биологии НСКП у этих видов рыб представляют большой теоретический интерес. Необходимость динамически исследовать свойства НСКП определяется гетерогенными программами активации репаративных сценариев, реализуемых в мозге молодежи тихоокеанских лососей и позволяющих выживать этим животным в сложнейших условиях океана. На сегодняшний день данные о том, как ведут себя НСКП молодежи лососей в условиях длительного посттравматического воздействия, немногочисленны (Pushchina et al. 2020a; 2020e). Мало известно также о том, как изменяются свойства НСКП при повторном повреждении структуры ЦНС (Karustyanov et al. 2022). Ответ на вопрос, сохраняется ли способность к успешной репарации у НСКП после повторной травмы в мозге молодежи лососей, является интригующим и требует детального исследования. Сочетание экспериментального моделирования хронической и повторной острой травм позволило бы понять, сохраняется ли высокая способность к нейрогенезу при повторном травматическом процессе или, напротив, снижается, что может верифицировать особенности эмбриональных и взрослых НСКП тихоокеанских лососей.

Глиальная пластичность в ответ на заболевание и травму

Одним из интересных аспектов свойств НСКП у *Danio rerio* является ее пластичность после заболеваний или травм (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2017; Shimizu et al. 2018). В мозге взрослых *Danio rerio* НСКП могут менять свой способ деления с асимметричного на симметричный после травмы (Barbosa et al. 2015). По сути, жесткая регуляция баланса покоя и пролиферации является определяющим фактором регенеративной активности в мозге взрослых *Danio rerio* и способствует поддержанию эффективных пулов НСКП, готовых реагировать на потерю нейронов активацией пролиферативных и нейрогенных процессов.

В мозге взрослых *Danio rerio* РГК также реагируют на потерю нейронов увеличением пролиферации и запуском нейрогенеза (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2019; 2020). В модели индуцированной болезни Альцгеймера у взрослых *Danio rerio* было показано, что в результате инъекции человеческого амилоида-бета в спинномозговую жидкость образуются агрегаты бета-листои, воспаление, синаптическая дегенерация, гибель нейронов и снижение когнитивных функций (Bhattarai et al. 2016; 2017). Интересно, что РГК *Danio rerio* реагируют на инъекцию, индуцируя пролиферативную и нейрогенную способность, что противоположно глии млекопитающих при болезни Альцгеймера. Новые нейроны формируются и интегрируются в структуру нервной ткани, несмотря на высокую амилоидную токсичность. Эта регенеративная способность обеспечивается экспрессией в нейроне противовоспалительного интерлейкина-4 (IL4), цитокина, который напрямую активирует субпопуляцию РГК через рецептор *il4r* и обеспечивает активацию транскрипционного фактора STAT6 (Bhattarai et al. 2016). Другие пути обеспечения регенеративного потенциала могут быть опосредованы через сеть серотонинергических перивентрикулярных нейронов, продуцирующих нейротрофин мозга (BDNF) и позитивных по рецептору фактора роста нервов (NGFR) (Bhattarai et al. 2020). Нейрогенная реакция на бета-амилоид-42 является стойкой, но ее величина снижается с возрастом (Bhattarai et al. 2017). Эти механизмы указывают на тонкий баланс между гомеостатической пролиферацией и индуцированным патологией нейрогенезом в мозге взрослых *Danio rerio*.

Гетерогенность пулов НСКП и РГК

Долгое время считалось, что пулы НСКП у позвоночных представляют собой однородную популяцию клеток, дающую начало различным типам клеток этой ткани (Goss 1992). За последние два десятилетия несколько исследований на *Danio rerio* и аксолотлях показали, что пулы НСКП могут быть гетерогенными и содержать предшественники определенных типов клеток (Antos, Tanaka 2010). В нервной системе *Danio rerio* для иммуномаркирования РГК или астроглии использовали несколько маркеров (например, GFAP, S100b, her4.1, нестин). Вывод о способности клеток к нейрогенезу был сделан на основании пролиферативного статуса (маркированного PCNA или Mcm5) или преобладающей передачи системы сигналов Notch (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2019; Diotel et al. 2015). В мозгу млекопитающих НСКП также гетерогенны (Kalamakis et al. 2019; Mizrak et al. 2019).

Развитие технологий, особенно транскриптомики отдельных клеток, открыло новый способ изучения гетерогенности РГК. Этот подход идентифицировал различные типы НСКП после сортировки her4.1-позитивных глиальных предшественников (Cosacak et al. 2019; Lange et al. 2016). Пре- и пролиферирующие нейробласты, два идентифицированных типа НСКП, активируют совершенно разные молекулярные программы. Это позволяет предположить, что нейробласты могут значительно изменить свои молекулярные профили в сторону клеточной линии, в которую они будут дифференцированы. Некоторые маркеры нейробластов можно увидеть в ранних типах нейронов, что указывает на связи в континууме между конкретными нейробластами и их линиями (Cosacak et al. 2019). Другие кластеры НСКП предоставили дополнительные доказательства того, что мозг взрослых *Danio rerio* содержит гетерогенные предшественники, которые по-разному реагируют на различные внешние сигналы или инсульты. В модели амилоидной токсичности мозга *Danio rerio* только два типа НСКП, расположенных в дорсомедиальной области конечного мозга взрослых особей, усиливали пролиферацию (Bhattarai et al. 2020; Cosacak et al. 2019). В сочетании с сильно дивергентными молекулярными программами всех типов НСКП в конечном мозге *Danio rerio* это продемонстрировало клеточную гетерогенность в пуле НСКП. Одни предшественники экспрессируют гены, связанные с функциями астроглии (например, *aldh1l1*, *aldoc*, *ndrg2*), другие — экспрессируют эпендимные маркеры (например, компоненты ресничек).

Исследователи полагают, что подобная гетерогенность НСКП может служить указанием на существование покоящихся и неспособных к нейрогенезу НСКП, а также клеток, для активации нейрогенного потенциала которых необходимы особые условия (Cosacak et al. 2019).

В исследовании Кулен и коллег было показано, что быстрорастущая костистая рыба *Nothobranchius furzeri* (killifish) содержит неглиальные предшественники, которые быстро делятся и способствуют быстрому росту мозга. Было высказано предположение, что неглиальные предшественники задерживают свой переход в состояние покоя и, следовательно, могут способствовать быстрому росту, необходимому для короткоживущих *Nothobranchius furzeri* (Coolen et al. 2020). Такая гетерохрония нейральных предшественников может быть основным определяющим фактором нейрогенных и регенеративных свойств мозга у костистых рыб и играет важную роль в понимании баланса между покоем и пролиферацией в норме и болезни. Следовательно, понимание механизмов эффективной регенерации нейронов у *Danio rerio* может вдохновить на разработку новых методов лечения различных нейродегенеративных заболеваний.

Роль астроглии в функционировании нервных сетей и поведении животных

Недавние исследования на мышах и *Drosophila* подчеркивают важную роль астроглии в регуляции нейрональной активности, состояний мозга и поведения как у позвоночных животных (Brancaccio et al. 2017), так и у беспозвоночных (Ma et al. 2016). Исследования на грызунах показали, что астроглиальные клетки являются высокодинамичными компонентами мозга, которые реагируют на локомоцию (Sekiguchi et al. 2016; Slezak et al. 2019) или сенсорную стимуляцию (Slezak et al. 2019) с выраженными изменениями уровня кальция в астроглии и могут участвовать в регуляции обучения (Adamsky et al. 2018; Corkrum et al. 2020) или других процессах (Bojarskaite et al. 2019; Oe et al. 2020) в головном мозге.

Норадреналин (Oe et al. 2020) и ацетилхолин (Pabst et al. 2016) предположительно являются основными триггерами активации астроглии. Активация астроглии запускает множественные внутриклеточные процессы, ведущие к высвобождению глутаматных транзиттеров, таких как глутамат (Fellin et al. 2009), АТФ (Pryazhnikov, Khiroug 2008), D-серин (Henneberger et al. 2010) и ГАМК (Lee et al. 2010), которые, в свою очередь,

изменяют нейрональную активность. Было высказано предположение, что астроглия мозга *Danio rerio* является гомологом астроцитов млекопитающих (Lyons, Talbot 2015; Than-Trong, Bally-Cuif 2015).

Астроглия млекопитающих посредством щелевых контактов образует обширный функциональный синцитий, который может быстро перераспределять ионы, нейротрансмиттеры, АТФ и другие молекулы на большие расстояния в мозге (Semyanov 2019). Фактически эта сильно связанная сеть настолько эффективна в перераспределении ионов и нейротрансмиттеров, что у мышей, лишенных белков астроцитарного щелевого контакта connexin 30 и connexin 43, наблюдаются спонтанные судороги (Wallraff et al. 2006). Сходным образом астроглия *Danio rerio* проявляет высоко синхронную активность во время различных функциональных состояний нейронов (Diaz Verdugo et al. 2019).

Таким образом, с молекулярной точки зрения радиальная глия *Danio rerio* подобна астроцитам млекопитающих и поэтому может также называться астроглией, но взаимодействует ли астроглия *Danio rerio* функционально с нейронами, сходными с их аналогами млекопитающих? Недавнее исследование продемонстрировало, что астроглия в заднем мозге личинок *Danio rerio* активируется норадреналином (Mu et al. 2019), подобно астроцитам млекопитающих (Oe et al. 2020). Эти результаты указывают на высоко консервативный механизм рекрутирования астроглиальных сетей у позвоночных. Более того, то же исследование (Mu et al. 2019) показало, что активация астроглии заднего мозга несколькими различными способами приводит к временному прекращению нейронной активности, что, как предполагается, опосредовано астроглиальной активацией ГАМК-ергических нейронов. Эти результаты показывают, что, как и у млекопитающих, астроглиальная и нейрональная сети *Danio rerio* напрямую взаимодействуют друг с другом.

Список сокращений

вНСКП — взрослые нейральные стволовые клетки-предшественники, МЗ — маргинальная зона, НЭК — нейроэпителиальные клетки, НСКП — нейральные стволовые клетки-предшественники, ПВЗ — зона первичной пролиферации, РГК — клетки радиальной глии, СВЗ — субвентрикулярная зона боковых желудочков, СГЗ — субгранулярная зона гиппокампа, ЦНС —

центральная нервная система, CBS — cystathionine beta synthase (цистатионин-β-синтаза), GFAP — glial fibrillar acid protein (глиальный фибриллярный кислый белок), GS — glutamine synthetase (глутаминсинтетаза), PCNA — proliferating cell nuclear antigen (ядерный антиген пролиферирующих клеток).

Abbreviations

aNSCP — adult neural stem cells/progenitors, CBS — cystathionine beta synthase, GFAP — glial fibrillar acid protein, GS — glutamine synthetase, MZ — marginal zone, NEC — neuroepithelial cells, NSCP — neural stem cells/progenitors, PCNA — proliferating cell nuclear antigen, PVZ — primary proliferation zone, RGC — radial glia cells, SHZ — subgranular hippocampal zone, SVZ — subventricular zone of lateral ventricles.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

- а. Капустянов Илья Александрович — методология, подготовка оригинального текста;
- б. Пушина Евгения Владиславовна — концептуализация, методология, подготовка оригинального текста, руководство;
- в. Обухов Дмитрий Константинович — написание и редактирование текста;
- г. Клюка Глеб Геннадьевич — написание и редактирование текста.

Author Contributions

- a. Ilya A. Kapustyanov — methodology, preparation of the original text;
- b. Evgenia V. Pushchina — conceptualization, methodology, preparation of the original text, supervision;
- c. Dmitriy K. Obukhov — writing and editing of the manuscript;
- d. Gleb G. Klyuka — writing and editing of the manuscript.

References

- Adamsky, A., Kol, A., Kreisel, T. et al. (2018) Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. *Cell*, vol. 174, no. 1, pp. 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.002> (In English)
- Alunni, A., Bally-Cuif, L. (2016) A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates. *Development*, vol. 143, no. 5, pp. 741–753. <https://doi.org/10.1242/dev.122796> (In English)
- Alvarez-Buylla, A., Garcia-Verdugo, J. M. (2002) Neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 3, pp. 629–634. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002> (In English)
- Antos, C. L., Tanaka, E. M. (2010) Vertebrates that regenerate as models for guiding stem cells. In: E. Meshorer, K. Plath. (eds.). *The cell biology of stem cells. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 695, pp. 184–214. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7037-4_13 (In English)
- Barbosa, J. S., Sanchez-Gonzalez, R., Di Giaimo, R. et al. (2015) Live imaging of adult neural stem cell behavior in the intact and injured zebrafish brain. *Science*, vol. 348, no. 6236, pp. 789–793. <https://doi.org/10.1126/science.aaa2729> (In English)
- Bhattacharai, P., Cosacak, M. I., Mashkaryan, V. et al. (2020) Neuron-glia interaction through Serotonin-BDNF-NGFR axis enables regenerative neurogenesis in Alzheimer's model of adult zebrafish brain. *PLoS Biology*, vol. 18, no. 1, article e3000585. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000585> (In English)
- Bhattacharai, P., Thomas, A. K., Cosacak, M. I. et al. (2016) IL4/STAT6 signaling activates neural stem cell proliferation and neurogenesis upon Amyloid-β42 aggregation in adult zebrafish brain. *Cell Reports*, vol. 17, no. 4, pp. 941–948. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.075> (In English)
- Bhattacharai, P., Thomas, A. K., Zhang, Y., Kizil, C. (2017) The effects of aging on Amyloid-β42-induced neurodegeneration and regeneration in adult zebrafish brain. *Neurogenesis*, vol. 4, no. 1, article e1322666. <https://doi.org/10.1080/23262133.2017.1322666> (In English)
- Bojarskaite, L., Bjørnstad, D. M., Pettersen, K. H., et al. (2019) Ca²⁺ signaling in astrocytes is sleep-wake state specific and modulates sleep. *bioRxiv*, article 750281. <https://doi.org/10.1101/750281> (In English)
- Brancaccio, M., Patton, A. P., Chesham, J. E. et al. (2017) Astrocytes control circadian timekeeping in the suprachiasmatic nucleus via glutamatergic signaling. *Neuron*, vol. 93, no. 6, pp. 1420–1435. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.030> (In English)
- Choi, S. H., Tanzi, R. E. (2019) Is Alzheimer's disease a neurogenesis disorder? *Cell Stem Cell*, vol. 25, no. 1, pp. 7–8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.06.001> (In English)
- Coolen, M., Labusch, M., Mannioui, A. et al. (2020) Mosaic heterochrony in neural progenitors sustains accelerated brain growth and neurogenesis in the Juvenile Killifish *N. furzeri*. *Current Biology*, vol. 30, no. 4, pp. 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.12.046> (In English)
- Corkrum, M., Covelo, A., Lines, J. et al. (2020) Dopamine-evoked synaptic regulation in the nucleus accumbens requires astrocyte activity. *Neuron*, vol. 105, no. 6, pp. 1036–1047. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.026> (In English)
- Cosacak, M. I., Bhattacharai, P., Bocova, L. et al. (2017) Human TAU^{P301L} overexpression results in TAU hyperphosphorylation without neurofibrillary tangles in adult zebrafish brain. *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, article 12959. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13311-5> (In English)
- Cosacak, M. I., Bhattacharai, P., Kizil, C. (2020) Alzheimer's disease, neural stem cells and neurogenesis: cellular phase at single-cell level. *Neural Regeneration Research*, vol. 15, no. 5, pp. 824–827. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.268896> (In English)
- Cosacak, M. I., Bhattacharai, P., Reinhardt, S. et al. (2019) Single-cell transcriptomics of the adult zebrafish brain. *Journal of Experimental Biology*, vol. 27, no. 4, pp. 1307–1318. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.090> (In English)
- Dennis, C. V., Suh, L. S., Rodriguez, M. L. et al. (2016) Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, vol. 42, no. 7, pp. 621–638. <https://doi.org/10.1111/nan.12337> (In English)
- Diaz Verdugo, C., Myren-Svelstad, S., Aydin, E. et al. (2019) Glia-neuron interactions underlie state transitions to generalized seizures. *Nature Communications*, vol. 10, no. 1, article 3830. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11739-z> (In English)
- Diotel, N., Lübke, L., Strähle, U. et al. (2020) Common and distinct features of adult neurogenesis and regeneration in the telencephalon of Zebrafish and Mammals. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, article 568930. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.568930> (In English)
- Diotel, N., Rodriguez Viales, R., Armant, O. et al. (2015) Comprehensive expression map of transcription regulators in the adult zebrafish telencephalon reveals distinct neurogenic niches. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 523, no. 8, pp. 1202–1221. <https://doi.org/10.1002/cne.23733> (In English)
- Dorsemans, A. C., Soulé, S., Weger, M. et al. (2017) Impaired constitutive and regenerative neurogenesis in adult hyperglycemic zebrafish. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 525, no. 3, pp. 442–458. <https://doi.org/10.1002/cne.24065> (In English)

- Edelmann, K., Glashauser, L., Sprungala, S. et al. (2013) Increased radial glia quiescence, decreased reactivation upon injury and unaltered neuroblast behavior underlie decreased neurogenesis in the aging zebrafish telencephalon. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 521, no. 13, pp. 3099–3115. <https://doi.org/10.1002/cne.23347> (In English)
- Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., Fares, Y. (2019) Neurogenesis in the adult hippocampus: History, regulation, and prospective roles. *International Journal of Neuroscience*, vol. 129, pp. 598–611. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1545771> (In English)
- Fellin, T., Halassa, M. M., Terunuma, M. et al. (2009) Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 35, pp. 15037–15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906419106> (In English)
- Furlan, A., Dyachuk, V., Kastri, M. E. et al. (2017) Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. *Science*, vol. 357, no. 6346, article eaal3753. <https://doi.org/10.1126/science.aal3753> (In English)
- Goss, R. J. (1992) The evolution of regeneration: Adaptive or inherent? *Journal of Theoretical Biology*, vol. 159, no. 2, pp. 403–414. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(05\)80704-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(05)80704-0) (In English)
- Götz, M., Sirko, S., Beckers, J., Irmeler, M. (2015) Reactive astrocytes as neural stem or progenitor cells: In vivo lineage, in vitro potential, and genome-wide expression analysis. *Glia*, vol. 63, no. 8, pp. 1452–1468. <https://doi.org/10.1002/glia.22850> (In English)
- Hansen, D. V., Lui, J. H., Parker, P. R., Kriegstein, A. R. (2010) Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature*, vol. 464, no. 7288, pp. 554–561. <https://doi.org/10.1038/nature08845> (In English)
- Henneberger, C., Papouin, T., Oliet, S. H., et al. (2010) Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, vol. 463, no. 7278, pp. 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature08673> (In English)
- Ilyin, N. P., Galstyan, D. S., Demin, K. A., Kalueff, A. V. (2023) Behavioral, genomic and neurochemical deficits evoked by neurotrauma in adult Zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 59, pp. 2179–2195. <https://doi.org/10.1134/S0022093023060224> (In English)
- Kaev, A. M. (2002) *Osobennosti vosпроизводства kety Oncorhynchus keta v svyazi s ee razmerno-vozzrastnoy strukturoy [Peculiarities of reproduction of the chum salmon Oncorhynchus keta in connection with its size and age structure]. Extended abstract of the PhD dissertation (Biology)*. Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federal institute of fisheries and oceanography, 48 p. (In Russian)
- Kalamakis, G., Brüne, D., Ravichandran, S. et al. (2019) Quiescence modulates stem cell maintenance and regenerative capacity in the aging brain. *Cell*, vol. 176, no. 6, pp. 1407–1419. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.040> (In English)
- Kapustyanov, I. A., Pushchina, E. V., Varaksin, A. A. (2022) Proliferaciya kletok i ekspressiya MAP2, vimentina i nestina pri hronicheskoj i povtornoj ostroj travme mezencefalona molodi kety *Oncorhynchus keta* [Cell proliferation and expression of MAP2, vimentin and nestin in chronic and repeated acute mesencephalon injury of young chum salmon *Oncorhynchus keta*]. In: Z. R. Khismatullina (ed.). *Sovremennaya neyrobiologiya: fundamental'nyye issledovaniya i prakticheskiye aspekty: materialy Vserossiyskoj konferentsii, posvyashchennoy pamyati professora L. B. Kalimullinoy [Modern neurobiology: Fundamental research and practical aspects: Materials of the All-Russian conference dedicated to the memory of Professor L. B. Kalimullina]*. Ufa: Bashkir State University Publ., pp. 151–163. (In Russian)
- Kaslin, J., Kroehne, V., Ganz, J. et al. (2017) Distinct roles of neuroepithelial-like and radial glia-like progenitor cells in cerebellar regeneration. *Development*, vol. 144, no. 8, pp. 1462–1471. <https://doi.org/10.1242/dev.144907> (In English)
- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L. et al. (2018) Human adult neurogenesis: Evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell Minireview*, vol. 23, no. 1, pp. 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004> (In English)
- Kizil, C., Kaslin, J., Kroehne, V., Brand, M. (2012) Adult neurogenesis and brain regeneration in zebrafish. *Developmental Neurobiology*, vol. 72, no. 3, pp. 429–461. <https://doi.org/10.1002/dneu.20918> (In English)
- Kriegstein, A., Alvarez-Buylla, A. (2009) The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annual Review of Neuroscience*, vol. 32, pp. 149–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135600> (In English)
- Lam, C. S., Marz, M., Strähle, U. (2009) GFAP and nestin reporter lines reveal characteristics of neural progenitors in the adult Zebrafish brain. *Developmental Dynamics*, vol. 238, no. 2, pp. 475–486. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21853> (In English)
- Lange, C., Turrero García, M., Decimo, I. et al. (2016). Relief of hypoxia by angiogenesis promotes neural stem cell differentiation by targeting glycolysis. *The EMBO Journal*, vol. 39, no. 4, article e103257. <https://doi.org/10.15252/embj.201592372> (In English)
- Lee, J. Y., Nagano, Y., Taylor, J. P. et al. (2010) Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *Journal of Cell Biology*, vol. 189, no. 4, pp. 671–679. <https://doi.org/10.1083/jcb.201001039> (In English)
- Lindsey, B. W., Hall, Z. J., Heuze, A. et al. (2018) The role of neuro-epithelial-like and radial-glia stem and progenitor cells in development, plasticity, and repair. *Progress in Neurobiology*, vol. 170, pp. 99–114. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.06.004> (In English)

- Lui, J. H., Hansen, D. V., Kriegstein, A. R. (2011) Development and evolution of the human neocortex. *Cell*, vol. 146, no. 1, pp. 18–36. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.030> (In English)
- Lyons, D. A., Talbot, W. S. (2015) Glial cell development and function in zebrafish. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 7, no. 11, article a020586. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020586> (In English)
- Ma, Z., Stork, T., Bergles, D. E., Freeman, M. R. (2016) Neuromodulators signal through astrocytes to alter neural circuit activity and behaviour. *Nature*, vol. 539, no. 7629, pp. 428–432. <https://doi.org/10.1038/nature20145> (In English)
- Mack, A. F., De Oliveira-Mello, L., Mattheus, U., Neckel, P. H. (2021) Organization of radial glia reveals growth pattern in the telencephalon of a percomorph fish *Astatotilapia burtoni*. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 529, no. 10, pp. 2813–2823. <https://doi.org/10.1002/cne.25126> (In English)
- Malatesta, P., Hack, M. A., Hartfuss, E. et al. (2003) Neuronal or glial progeny: Regional differences in radial glia fate. *Neuron*, vol. 37, no. 5, pp. 751–764. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00116-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00116-8) (In English)
- März, M., Schmidt, R., Rastegar, S., Strähle, U. (2010) Expression of the transcription factor Olig2 in proliferating cells in the adult zebrafish telencephalon. *Developmental dynamics*, vol. 239, no. 12, pp. 3336–3349. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22455> (In English)
- McLean, D. L., Fetcho, J. R. (2009) Spinal interneurons differentiate sequentially from those driving the fastest swimming movements in larval zebrafish to those driving the slowest ones. *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 43, pp. 13566–13577. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3277-09.2009> (In English)
- Mizrak, D., Bayin, N. S., Yuan, J. et al. (2019) Single-cell profiling and SCOPE-seq reveal lineage dynamics of adult ventricular-subventricular zone neurogenesis and NOTUM as a key regulator. *Cell Reports*, vol. 31, no. 12, article 107805. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107805> (In English)
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, et al. (2021) Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans. *Journal of Neuroscience*, vol. 41, no. 12, pp. 2541–2553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020> (In English)
- Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J. et al. (2019) Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, vol. 25, no. 4, pp. 554–560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9> (In English)
- Morrens, J., Van Den Broeck, W., Kempermann, G. (2012). Glial cells in adult neurogenesis. *Glia*, vol. 60, no. 2, pp. 159–174. <https://doi.org/10.1002/glia.21247> (In English)
- Mu, Y., Bennett, D. V., Rubinov, M., Narayan, S. et al. (2019) Glia accumulate evidence that actions are futile and suppress unsuccessful behavior. *Cell*, vol. 178, no. 1, pp. 27–43. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.050> (In English)
- Mueller, T., Wullmann, M. F. (2009) BrdU-, neuroD (nrd)- and Hu-studies reveal unusual non-ventricular neurogenesis in the postembryonic zebrafish forebrain. *Mechanisms of Development*, vol. 126, no. 3–4, pp. 220–231. [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00194-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00194-6) (In English)
- Nato, G., Caramello, A., Trova, S. et al. (2015) Striatal astrocytes produce neuroblasts in an excitotoxic model of Huntington's disease. *Development*, vol. 142, no. 5, pp. 840–845. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.116657> (In English)
- Noctor, S. C., Flint, A. C., Weissman, T. A. et al. (2002) Dividing precursor cells of the embryonic cortical ventricular zone have morphological and molecular characteristics of radial glia. *Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 8, pp. 3161–3173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03161.2002> (In English)
- Obuhov, D. K., Tsekhmistrenko, T. A., Vasil'eva, V. A. (2019) *Stroenie i razvitie kory bol'shogo mozga [Construction and development of the cerebral cortex]*. Moscow: Sputnik+ Publ., 538 p. (In Russian)
- Obukhov, D. K., Pushchina, E. V., Varaksin, A. A. (2015) Struktura proliferativnyh zon v CNS vzroslyh pozvonochnyh zhivotnyh [Structure of proliferative zones in the central nervous system of adult vertebrates]. *Voprosy morfologii XXI veka*, vol. 4, pp. 43–51. (In Russian)
- Obukhov, D. K., Tsekhmistrenko, T. A., Puschina, E. V., Varaksin, A. A. (2020) Formation of neuronal and neuroglial populations during pre- and postnatal development of CNS in vertebrates. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 50, no. 6, pp. 810–815. <https://doi.org/10.1007/s11055-029-00970-7> (In English)
- Oe, Y., Wang, X., Patriarchi, T. et al. (2020) Distinct temporal integration of noradrenaline signaling by astrocytic second messengers during vigilance. *Nature Communications*, vol. 11, no. 1, article 471. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14378-x> (In English)
- Pabst, M., Braganza, O., Dannenberg, H. et al. (2016) Astrocyte intermediaries of septal cholinergic modulation in the hippocampus. *Neuron*, vol. 90, no. 4, pp. 853–865. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.003> (In English)
- Pacary, E., Martynoga, B., Guillemot, F. (2012) Crucial first steps: the evolution of the neocortex. *Neuron*, vol. 76, no. 2, pp. 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.002> (In English)
- Petrik, D., Myoga, M. H., Grade, S. et al. (2018) Epithelial sodium channel regulates adult neural stem cell proliferation in a flow-dependent manner. *Cell Stem Cell*, vol. 22, no. 6, pp. 865–878. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.016> (In English)

- Pryazhnikov, E., Khiroug, L. (2008) Sub-micromolar increase in $[Ca^{2+}]_i$ triggers delayed exocytosis of ATP in cultured astrocytes. *Glia*, vol. 56, no. 1, pp. 38–49. <https://doi.org/10.1002/glia.20590> (In English)
- Pushchina, E. V., Kapustyanov, I. A., Varaksin, A. A. (2019a) Proliferaciya, nejro- i gliogenez v norme i pri mekhanicheskom povrezhdenii mezencefalicheskogo tegmentuma molodi kety *Oncorhynchus keta* [Proliferation, neuro- and gliogenesis in normal and mechanical damage to the mesencephalic tegmentum of juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*]. *Ontogenez — Ontogenesis*, vol. 50, no. 2, pp. 106–126. (In Russian)
- Pushchina, E. V., Kapustyanov, I. A., Varaksin, A. A. (2019b) Proliferation and neuro- and gliogenesis in normal and mechanically damaged mesencephalic tegmentum in juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*. *Russian Journal of Developmental Biology*, vol. 50, no. 2, pp. 59–76. <http://dx.doi.org/10.1134/S106236041902005X> (In English)
- Pushchina, E. V., Kapustyanov, I. A., Varaksin, A. A. (2020a) Neural stem cells/neuronal precursor cells and postmitotic neuroblasts in constitutive neurogenesis and after traumatic injury to the mesencephalic tegmentum of juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*. *Brain Sciences*, vol. 10, no. 2, article 65. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10020065> (In English)
- Pushchina, E. V., Marinina, K. S., Myasoyedov, S. D. (2020b) Hydrogen sulfide and pathophysiology of the CNS. *Neurophysiology*, vol. 52, no. 4, pp. 308–321. <http://dx.doi.org/10.1007/s11062-021-09887-4> (In English)
- Pushchina, E. V., Stukaneva, M. E., Varaksin, A. A. (2020c) Hydrogen sulfide modulates adult and reparative neurogenesis in the cerebellum of juvenile masu salmon *Oncorhynchus masou*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, article 9638. <https://doi.org/10.3390/ijms21249638> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A. (2024) Constitutive neurogenesis and neuronal plasticity in the adult cerebellum and brainstem of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 11, article 5595. <https://doi.org/10.3390/ijms25115595> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A., Obukhov, D. K. (2019c) Cystathionine β -synthase in the brain of the trout *Oncorhynchus mykiss* after unilateral eye damage and in conditions of *in vitro* cultivation. *Russian Journal of Developmental Biology*, vol. 50, no. 2, pp. 39–58. <https://doi.org/10.1134/S1062360419020048> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A., Obukhov, D. K. (2022) Molecular markers of adult neurogenesis in the telencephalon and tectum of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 3, article 1188. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031188> (In English)
- Pushchina, E. V., Varaksin, A. A., Obukhov, D. K., Prudnikov, I. M. (2020d) GFAP expression in the optic nerve and increased H_2S generation in the integration centers of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) brain after unilateral eye injury. *Neural Regeneration Research*, vol. 15, no. 10, pp. 1867–1886. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.280320> (In English)
- Pushchina, E. V., Zharikova, E. I., Varaksin, A. A. (2021) Mechanical brain injury increases cells' production of cystathionine β -synthase and glutamine synthetase but reduces Pax2 expression in the telencephalon of juvenile chum salmon *Oncorhynchus keta*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 3, article 1279. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22031279> (In English)
- Pushchina, E. V., Zharikova, E. I., Varaksin, A. A. et al. (2020e) Proliferation, adult neuronal stem cells and cells migration in pallium during constitutive neurogenesis and after traumatic injury of telencephalon of juvenile masou salmon *Oncorhynchus masou*. *Brain Sciences*, vol. 10, no. 4, article 222. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10040222> (In English)
- Raponi, E., Agenes, F., Delphin, C. et al. (2007) S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem cell potential and acquire a more mature developmental stage. *Glia*, vol. 55, no. 2, pp. 165–177. <https://doi.org/10.1002/glia.20445> (In English)
- Rastegar, S., Parimisetty, A., Cassam Sulliman, N. et al. (2019) Expression of adiponectin receptors in the brain of adult zebrafish and mouse: Links with neurogenic niches and brain repair. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 527, no. 14, pp. 2317–2333. <https://doi.org/10.1002/cne.24669> (In English)
- Rowitch, D. H., Kriegstein, A. R. (2010) Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature*, vol. 468, no. 7321, pp. 214–222. <https://doi.org/10.1038/nature09611> (In English)
- Sekiguchi, A., Sugiura, K., Kikuchi, S. et al. (2016) Roles of astrocytes, microglia, and neurons in the behavioral and motor responses to peripheral nerve injury in the primates. *Progress in Neurobiology*, vol. 144, pp. 53–80. (In English)
- Semyanov, A. (2019) Spatiotemporal pattern of calcium activity in astrocytic network. *Cell calcium*, vol. 78, pp. 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.12.007> (In English)
- Shimizu, Y., Ueda, Y., Ohshima, T. (2018) Wnt signaling regulates proliferation and differentiation of radial glia in regenerating zebrafish spinal cord. *Glia*, vol. 66, no. 7, pp. 1382–1394. <https://doi.org/10.1002/glia.23311> (In English)
- Sild, M., Ruthazer, E. S. (2011) Radial glia: Progenitor, pathway, and partner. *The Neuroscientist*, vol. 17, no. 3, pp. 288–302. <https://doi.org/10.1177/1073858410385870> (In English)
- Slezak, M., Kandler, S., Van Veldhoven, P. P., et al. (2019) Distinct mechanisms for visual and motor-related astrocyte responses in mouse visual cortex. *Current Biology*, vol. 29, no. 18, pp. 3120–3127. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.078> (In English)

- Than-Trong, E., Bally-Cuif, L. (2015) Radial glia and neural progenitors in the adult zebrafish central nervous system. *Glia*, vol. 63, no. 8, pp. 1406–1428. <https://doi.org/10.1002/glia.22856> (In English)
- Than-Trong, E., Labusch, M., Mannioui, A. (2020) Mosaic heterochrony in neural progenitors sustains accelerated brain growth and neurogenesis in the Juvenile Killifish *N. furzeri*. *Current Biology*, vol. 30, no. 4, pp. 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.12.046> (In English)
- Than-Trong, E., Ortica-Gatti, S., Mella, S. et al. (2018) Neural stem cell quiescence and stemness are molecularly distinct outputs of the Notch3 signalling cascade in the vertebrate adult brain. *Development*, vol. 145, no. 10, article dev161034. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.161034> (In English)
- Tincer, G., Mashkaryan, V., Bhattarai, P., Kizil, C. (2016) Neural stem/progenitor cells in Alzheimer's disease. *The Yale journal of biology and medicine*, vol. 89, no. 1, pp. 23–35. PMID: 27505014 (In English)
- Urbán, N., Guillemot, F. (2014) Neurogenesis in the embryonic and adult brain: Same regulators, different roles. *Frontiers in cellular neuroscience*, vol. 8, article 396. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00396> (In English)
- Ventura, R. E., Goldman, J. E. (2007) Dorsal radial glia generate olfactory bulb interneurons in the postnatal murine brain. *Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 16, pp. 4297–4302. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0399-07.2007> (In English)
- Wallraff, A., Köhling, R., Heinemann, U. et al. (2006) The impact of astrocytic gap junctional coupling on potassium buffering in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 20, pp. 5438–5447. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0037-06.2006> (In English)