

Тлиашинова И. А.¹, Юсупова М. М.², Мингазов Р. Н.¹, Волкова О. А.⁴, Мингазова Э. Н.^{1,3}

НЕЙРОГЕНЕЗ ВЗРОСЛЫХ КАК РЕЗЕРВ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко», 105064, Москва, Россия;²ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, 123098, Москва, Россия;³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Казань, Россия;⁴ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия

В статье представлены научные сведения о том, что новые нейроны из клеток-предшественников на протяжении всей жизни практически у всех животных с нервной системой являются неотъемлемым компонентом онтогенеза и пластичности нейронов.

Доказано, что в головном мозге есть нервные стволовые клетки, которые дают начало взрослому нейрогенезу, происходящему прежде всего в зубчатой фасции, подбласти гиппокампа, важной для функций обучения, памяти и эмоций.

С возрастом наблюдается снижение взрослого нейрогенеза, что связано со снижением когнитивных функций. Вновь образованные нейроны и «незрелые» нейроны вместе составляют потенциальный резервуар молодых клеток («мозговой резерв»), который можно использовать для предотвращения старения и/или отсрочки возникновения/уменьшения воздействия неврологических расстройств.

Подразумевается возможность использования нейрогенных процессов в терапевтических целях для уменьшения боли и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: нейрогенез; нейроны; головной мозг; неврология; здоровьесбережение

Для цитирования: Тлиашинова И. А., Юсупова М. М., Мингазов Р. Н., Волкова О. А., Мингазова Э. Н. Нейрогенез взрослых как резерв здоровьесбережения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(специальный выпуск):1144–1149. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1144-1149>

Для корреспонденции: Мингазова Эльмира Нурисламовна; e-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Tliashinova I. A.¹, Yusupova M. M.², Mingazov R. N.¹, Volkova O. A.⁴, Mingazova E. N.^{1,3}

ADULTS NEUROGENESIS AS A RESERVE FOR HEALTH PRESERVATION

¹N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia;²A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, 123098, Moscow, Russia;³Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russia;⁴Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 115088, Moscow, Russia

The article presents scientific evidence that new neurons from progenitor cells throughout life in almost all animals with a nervous system are an integral component of neuronal ontogenesis and plasticity.

It has been shown that there are neural stem cells in the brain that give rise to adult neurogenesis, occurring primarily in the dentate gyrus, a subregion of the hippocampus important for learning, memory, and emotion. With age, there is a decrease in adult neurogenesis, which is associated with a decrease in cognitive functions. Newly formed neurons and «immature» neurons together constitute a potential reservoir of young cells («brain reserve») that can be used to prevent aging and/or delay the onset/reduce the impact of neurological disorders.

The possibility of using neurogenic processes for therapeutic purposes to reduce pain and improve the quality of life of patients is implied.

Keywords: neurogenesis; neurons; brain; neurology; health care

For citation: Tliashinova I. A., Yusupova M. M., Mingazov R. N., Volkova O. A., Mingazova E. N. Adults neurogenesis as a reserve for health preservation. *Problemi socialnoi gigieni, zdavookhraneniya i istorii meditsini*. 2022;30(Special Issue):1144–1149 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1144-1149>

For correspondence: Elmira N. Mingazova; e-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Source of funding. The research had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 22.03.2022

Accepted 13.05.2022

Долгое время считалось, что нервная система взрослой особи, особенно у млекопитающих, не способна к нейрогенезу — процессу образования новых нейронов из клеток-предшественников. Одно из первых доказательств нейрогенеза было получено в 1960-х и 1970-х гг. в результате наблюдения за образованием микронейронов в мозжечке зародышей грызунов и плотоядных животных. Несомненным пионером в области нейрогенеза был нейробиолог Джозеф Альтман (1925—2016), идеи которого позже развивал его ученик и коллега Гопал Дас (1933—1991). Оба этих исследователя были основа-

телями двух научных направлений, которые привели к взрывному росту исследований мозга: нейрогенеза у взрослых и трансплантации нервной ткани. Наблюдения Д. Альтмана и Г. Даса и их предположения о новых нейронах, добавленных к обонятельной луковице и зубчатой фасции гиппокампа крысы, оставались спорными в течение многих лет, поскольку они противоречили догматической точке зрения, согласно которой структура взрослого мозга препятствует процессам нейрогенеза. Лишь два десятилетия спустя работы о нейрогенезе у певчих птиц, а затем и у млекопитающих не только под-

твердили, что новые нейроны могут образовываться во взрослом мозге, но и раскрыли основные процессы формирования нейронов, их миграции на большие расстояния и встраивание в цепи взрослого мозга.

А. Альварес-Буйлла также внёс важный вклад в понимание механизма взрослого нейрогенеза, включая идентификацию взрослых нервных стволовых клеток. У млекопитающих постнатальный нейрогенез был зарегистрирован в мозжечке, обонятельной луковице, гиппокампе, полосатом теле, чёрной субстанции, гипоталамусе и миндалевидном теле. Зародышевые центры образования новых нейронов во взрослом мозге были обнаружены в нейроэпителии субвентрикулярной зоны зубчатой фасции. Продолжающиеся поколения новых нейронов из клеток-предшественников на протяжении всей жизни практически у всех животных с нервной системой являются неотъемлемым компонентом онтогенеза и пластичности нейронов [1, 2].

Известно, что взрослые соматические стволовые клетки в различных органах поддерживают гомеостатическую регенерацию тканей и повышают пластичность. Со времени открытия исследования взрослого нейрогенеза и нервных стволовых клеток привели к созданию и расширению области, которая значительно повлияла на многие аспекты нейробиологии, биологии развития и регенеративной медицины. Особое внимание вызывают вопросы, связанные с нервными стволовыми клетками взрослых млекопитающих, которые также применимы к другим соматическим стволовым клеткам, что нужно для полного понимания статуса взрослых нейронных стволовых клеток и, что особенно важно, для применения нейрогенеза для улучшения здоровья человека [3].

Доказано, что в головном мозге есть нервные стволовые клетки, которые дают начало взрослому нейрогенезу, происходящему прежде всего в зубчатой фасции, подобласти гиппокампа, важной для функций обучения, памяти и эмоций. С возрастом наблюдается уменьшение взрослого нейрогенеза, что связано со снижением когнитивных функций. Исследования на животных показали, что степень взрослого нейрогенеза гиппокампа регулируется локальными сигналами окружающих областей, а также активностью нейронных сетей. Нейрогенез гиппокампа играет важную роль в зависимости от гиппокампа функций мозга. Вопросы механизмов в основе регуляции нейрогенеза гиппокампа на различных стадиях развития связаны с вкладом взрослых нейронов в структурную и функциональную пластичность гиппокампа [4, 5].

Помимо гиппокампа нейрогенез также был обнаружен и в других областях мозга взрослых млекопитающих, включая гипоталамус, полосатое тело, чёрную субстанцию, кору и миндалевидное тело. Есть предположение, что новые нейроны происходят из пулов эндогенных стволовых клеток, расположенных в этих областях мозга, но возможна также миграция нейронов из субвентрикулярной зоны в эти

области. Представляют интерес вопросы функционального значения новых нейронов, факторов, регулирующих их производство, а также потенциальные клинические применения стимуляции нейрогенеза за пределами классических нейрогенных ниш, особенно в гипоталамусе, коре, полосатом теле, чёрной субстанции и миндалевидном теле [6].

При нейрогенезе, происходящем за пределами нейрогенных ниш, новые нейроны фактически не интегрируются в зрелую нервную ткань. Считается, что пренатально сгенерированные клетки продолжают экспрессировать молекулы, в основном общие с новообразованными нейронами. Вновь образованные нейроны и «незрелые» нейроны вместе составляют потенциальный резервуар молодых клеток («мозговой резерв»), который можно использовать для предотвращения старения и/или отсрочки возникновения/уменьшения воздействия неврологических расстройств [7].

Нейрофибрилярные клубки состоят из аномальных белков тау, накапливающихся во время прогрессирования нейропатологического заболевания во многих областях мозга, в том числе в гиппокампе. В некоторых моделях мышей с трансгенным и удаленным тау-белком была обнаружена модификация нейрогенеза гиппокампа. В настоящее время физиологическая роль тау-белка и влияние патологии, связанной с этим белком, на нейрогенез гиппокампа представляет собой важную проблему в изучении нейрогенеза [8, 9].

Старение, воспаление и окислительный стресс связаны с воздействием нейротоксина, подавляющего функцию поддержания антиоксидантной саморегуляции, защитных механизмов и гомеостаза нейральных стволовых клеток-предшественников. Использование передачи сигналов в субвентрикулярной зоне мозга пожилого человека может восстановить нейрогенез, омолодить микросреду и способствовать нейровосстановлению и регенерации [10].

В мозге млекопитающих нейрогенез взрослых широко изучался в субгранулярной зоне гиппокампа и субвентрикулярной зоне переднебоковых желудочков мозга. Однако всё больше данных свидетельствуют о том, что новые клетки не только «рождаются» во взрослом гипоталамусе, но многие из этих клеток также превращаются в нейроны и выполняют определённые функции. Роль нейрогенеза гиппокампа взрослых в регуляции таких зависимых от гиппокампа функций, как познание, широко изучена. В настоящее время нейрогенный процесс гипоталамуса у взрослых и его вклад в различные функции гипоталамуса, включая регуляцию сна и бодрствования, только начинают исследоваться [11].

В настоящее время представляет интерес проблема функциональной роли взрослого нейрогенеза в возникновении и поддержании хронической патологической боли. Исследования на моделях мышей показали, что отсутствие нейрогенеза у взрослых особей может способствовать восстановлению пато-

логической боли и улучшать параметры, связанные с самочувствием травмированных мышечных тканей. Эти результаты подразумевают возможность использования нейрогенных процессов в терапевтических целях для уменьшения боли и улучшения качества жизни пациентов [12].

В наиболее полном обзоре исследований в области взрослого нейрогенеза, включая её рождение и эволюцию, авторы рассматривают имеющиеся ключевые исследования (за и против) нейрогенеза у взрослых людей и животных, исследовательские проблемы с потенциальными решениями, а также клинические последствия взрослого нейрогенеза, включая его потенциальное использование в терапевтических целях при разработке фармакологических методов лечения различных психоневрологических расстройств. Согласно авторам, методологические проблемы не позволяют исследователям проводить высококачественные исследования *in vivo*, которые могут помочь выяснить наличие и/или активность нейрогенеза в мозге человека. Кроме того, исследования, проведенные на людях, сообщают о противоречивых результатах, что ещё больше усугубляет двусмысленность концепции взрослого нейрогенеза у людей. Авторы считают, что концепция непрерывного нейрогенеза у взрослых существует и у животных; на сегодняшний день недостаточно доказательств, нейрогенеза у взрослых людей, что предполагает необходимость дополнительных исследований динамических изменений нейрогенеза в известных областях человеческого мозга с учётом физиологических и болезненных состояний [13].

В настоящее время среди нейробиологов в проблематике нейрогенеза у взрослых людей особо выделяются вопросы локализации и динамики нейрогенеза во взрослом мозге, методологии и показателей нейрогенеза [14–16].

Была предпринята попытка выяснить, происходит ли нейрогенез в мозге взрослого человека в областях, ранее идентифицированных как нейрогенные у взрослых грызунов и обезьян. При использовании иммунофлуоресцентного мечения и одного из нейрональных маркеров на образцах ткани человеческого мозга, полученной посмертно, было показано, что новые нейроны генерируются из делящихся клеток-предшественников в зубчатой фации взрослых людей. В работе обнаружено, что гиппокамп человека сохраняет способность генерировать нейроны на протяжении всей жизни [17].

У людей, согласно некоторым исследованиям, к зубчатой фации взрослого человека ежедневно добавляются сотни новых нейронов, тогда как другие исследования обнаруживают гораздо меньше предполагаемых новых нейронов. Обычно считается, что гиппокамп взрослого человека продолжает генерировать новые нейроны. Количество пролиферирующих предшественников и молодых нейронов в зубчатой извилине может снижаться в течение первого года жизни, и только несколько изолированных молодых нейронов наблюдаются к 7 и 13 го-

дам. В гиппокампе обезьян (*Macaca mulatta*) пролиферация нейронов в субгранулярной зоне была обнаружена в раннем постнатальном периоде жизни, но она уменьшалась во время ювенильного развития по мере уменьшения нейрогенеза. Раннее снижение нейрогенеза гиппокампа поднимает вопросы различий в функции зубчатой фации у людей и других видов при сохранении нейрогенеза гиппокампа во взрослом состоянии [18].

Изучение динамики нейрогенеза гиппокампа у людей представляет собой серьёзную задачу, учитывающая технические ограничения [19].

Исследования сравнительной нейропластичности показали, что у млекопитающих с большим мозгом, включая человека, имеются большие популяции особых «незрелых» нейронов, которые генерируются внутриутробно, также экспрессируют незрелые маркеры во взрослом возрасте. Идентичность этих нейронов как «резервных» клеток, «замороженных» в состоянии незрелости, долгое время оставалась нераскрытой из-за их нечётких характеристик. В этой связи представляет интерес изучение дифференциации между вновь сгенерированными и «незрелыми» нейронами [20].

В 2000 г. были обнаружены признаки нейрогенеза взрослого человека в широкой области мозга. Позднее были приведены доказательства того, что непрерывная зона мозга, экспрессирующая маркеры нейрогенеза, охватывает субвентрикулярную и субгранулярную зоны зубчатой фации. Как полагают авторы, публикации о нейрогенезе взрослого человека не принесли новых данных о расположении нейрогенных ниш. Поиск нейрогенеза за пределами канонических нейрогенных ниш взрослых млекопитающих может указывать на то, что нейрогенез взрослого человека может происходить в широкой области мозга. Поиск локаций нейрогенеза может прояснить предположение, что ранее идентифицированный роstralный миграционный поток человека, возникающий из субвентрикулярной зоны, действительно является столбцом свода, экспрессирующим маркеры нейрогенеза [21].

Недавно обнаруженное множество клеток в зубчатой фации взрослого человека интерпретируется как доказательство высокой скорости нейрогенеза в более старшем возрасте. Обнаруженная некоторыми исследователями зрелая морфология этих клеток говорит о необходимости более детального изучения вопроса экспрессии новых нейронов [18].

Нейрональная пластичность, характерная для гиппокампа, может сделать его особенно уязвимым для разрушительных нейродегенеративных заболеваний. Именно нарушение работы гиппокампа лежит в основе когнитивных нарушений у пациентов с нейродегенеративными расстройствами. Изучение посмертных образцов мозга людей показало повышенную уязвимость нейрогенеза взрослого гиппокампа к нейродегенерации, что может лежать в основе дисфункции гиппокампа во время физиологического и патологического старения у людей [22].

В когорте из 18 участников со средним возрастом 90,6 года были обнаружены признаки нейрогенеза. Результаты работы говорят о возможности сохранения нейрогенеза гиппокампа на протяжении десятилетия жизни [23]. Особо важные аспекты функции мозга можно обратить вспять в пожилом возрасте или компенсировать на протяжении всей жизни, используя резерв нервных стволовых клеток мозга. Нейрогенез у взрослых является ярким примером пластичности гиппокампа, способствующей контекстуализации информации и резко снижающейся с возрастом. Усиление нейрогенеза может улучшить когнитивные способности и память [24].

Нейрогенез гиппокампа взрослых играет ключевую роль в формировании адаптации человека к окружающей среде, что лежит в основе реакции на стресс. Гиппокамп представляет собой вычислительный центр, идеально расположенный в мозгу для обнаружения сигналов и контекстов, связанных с прошлыми, текущими и прогнозируемыми стрессовыми переживаниями, и для наблюдения за выражением стрессовой реакции на когнитивном, аффективном, поведенческом и физиологическом уровнях. Нейрогенез гиппокампа взрослых, по-видимому, улучшает вычисления в гиппокампе, способствуя обобщению стрессовых переживаний в безопасный контекст [25].

В ряде исследований подчёркивается необходимость совершенствования методологии исследования нейрогенеза у взрослых людей [26—28].

Методы, используемые для обнаружения популяции незрелых нейронов в гиппокампе взрослого человека, включают в себя получение посмертных образцов ткани человека хорошего качества и в строго контролируемых условиях для иммуногистохимических исследований, оптимизацию обработки тканей и гистологических процедур, установление критериев для надёжной проверки сигнала антител и выполнение объективных стереологических исследований, а также подсчёт клеток. Обычно протокол предполагает применение простых и недорогих методов предварительной обработки тканей и рассчитан на 7 дней исследований, он может быть применен к различным иммуногистохимическим исследованиям, проводимым на других тканях человеческого (или животного) происхождения [29].

Наиболее важным является совершенствование протоколов тестирования и сохранения тканей, что приводит к необходимости визуализации нейрогенеза у взрослых [30]. Развитие методов нейровизуализации в сочетании с биологическими манипуляциями может помочь в разработке методов исследования нейрогенеза на животных моделях *in vivo* и в реальном времени для корректной интерпретации динамики нейрогенеза. Для определения наличия или отсутствия нейрогенеза у взрослых людей необходимы исследования *in vivo* на людях при совершенствовании методологии для использования более безопасных и глубоких методов исследования [13].

Развитие методов визуализации *in vivo* и продолжного наблюдения за нейрогенезом в головном мозге может улучшить методологические подходы к определению местоположения нейрональных предшественников и отслеживанию новых нейронов [31].

Среди причин расхождения данных по нейрогенезу взрослого мозга выделяются вопросы различий в анатомических областях для изучения и способов расчёта контрольного объёма в разных исследованиях, что способствует несоответствиям в количестве зарегистрированных клеток. Большинство исследований нейрогенеза на людях, опубликованных за последнее десятилетие, были ограничены посмертным наблюдательным анализом маркеров. Несмотря на обширную валидацию этих маркеров на грызунах и других видах млекопитающих, в целом низкая эффективность большинства антител на тканях человека была серьёзным препятствием для дальнейшего развития области исследований нейрогенеза взрослого человека и помешала детальной реконструкции всего процесса дифференцировки сгенерированных нейронов. Низкая эффективность многочисленных маркеров, которые характеризуют начальные стадии нейрогенеза, затрудняет детальную реконструкцию этих ранних стадий. Необходимы стандартизация и обмен протоколами анализа для точного определения минимальных требований, которым должны соответствовать образцы ткани мозга человека, чтобы их можно было считать пригодными для исследований нейрогенеза зубчатой фасции гиппокампа.

Развитие методов визуализации нейрогенеза в зубчатой фасции в живых организмах и исследование возможности разделения паттернов в качестве заместителя для нейрогенеза человека позволят раскрыть роль новорождённых зубчатых гранулярных клеток в человеческом мозге. Демонстрация того, что эта популяция клеток у людей играет такую же роль, что и у грызунов, может привести к использованию неинвазивных методологий для диагностики (или даже предотвращения) определённых патологических или нейродегенеративных состояний и превратит нейрогенез в зубчатой фасции гиппокампа в соответствующий биомаркер этих состояний.

Ожидается, что в ближайшие годы альтернативные методы иммуногистохимии на уровне отдельных клеток могут помочь идентифицировать новые маркеры или кластеризовать новые субпопуляции клеток или промежуточные стадии дифференцировки. Одной из ключевых задач в области современных исследований нейрогенеза взрослого человека является идентификация сигнатуры стволовых клеток в зубчатой фасции гиппокампа человека [26].

Выводы

Нейрогенез связан с возможностью использования резервуара молодых клеток для поддержания антиоксидантной саморегуляции, защитных механизмов, нейровосстановления, уменьшения боли,

предотвращения старения и/или отсрочки возникновения/уменьшения воздействия неврологических расстройств, регулирования многих важных функций, включая сон—бодрствование, циркадные ритмы, обучение, познание и пр. В настоящее время некоторые исследователи считают, что концепция непрерывного нейрогенеза у взрослых людей не имеет достаточных доказательств, в то время как большинство исследователей полагают доказанным, что гиппокамп человека сохраняет способность генерировать нейроны на протяжении всей жизни. Вызывают споры исследователей вопросы локализации и динамики нейрогенеза в мозге взрослого человека, методологии и показателей нейрогенеза. Как полагает большая часть исследователей, поиск нейрогенеза за пределами канонических нейрогенных ниш поможет прояснить предположение, что ранее идентифицированный роstralный миграционный поток человека, возникающий из субвентрикулярной зоны, действительно является столбцом свода, экспрессирующим маркеры нейрогенеза.

Современные методики исследования нейрогенеза взрослого человека имеют ряд ограничений, включая качество образцов, способы извлечения и обработки тканей, отслеживание и продолжительность процедуры, определение области мозга, предназначенной для исследования, классификацию пациентов и однородность анализируемой области мозга для всех субъектов и пр. Необходимо совершенствовать протоколы исследований и методы нейровизуализации в сочетании с биологическими манипуляциями. Дальнейшее изучение нейрогенеза у взрослых людей предполагает необходимость дополнительных исследований динамических изменений нейрогенеза в известных областях человеческого мозга с учётом физиологических и болезненных состояний.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Triarhou L. C., Manto M. Postnatal neurogenesis beyond rodents: the groundbreaking research of Joseph Altman and Gopal Das // *Cerebellum*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 1—8. DOI: 10.1007/s12311-021-01314-y
- Escalante-Alcalde D., Chimal-Monroy J. Insights into the mechanism of adult neurogenesis — an interview with Arturo Álvarez-Buylla // *Int. J. Dev. Biol.* 2021. Vol. 65, N 1-2-3. P. 153—161. DOI: 10.1387/ijdb.200297d
- Bond A. M., Ming G. L., Song H. Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later // *Cell Stem Cell*. 2015. Vol. 17, N 4. P. 385—395. DOI: 10.1016/j.stem.2015.09.003
- Toda T., Gage F. H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity // *Cell Tissue Res.* 2018. Vol. 373, N 3. P. 693—709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4
- Fred H. Gage. Adult neurogenesis in neurological diseases // *Science*. 2021. Vol. 374, N 6571. P. 1049—1050. DOI: 10.1126/science.abm7468
- Jurkowski M. P., Bettio L., Woo E. K. et al. Beyond the hippocampus and the SVZ: adult neurogenesis throughout the brain // *Front. Cell Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 576444. DOI: 10.3389/fnecel.2020.576444
- La Rosa C., Ghibaudi M., Bonfanti L. Newly generated and non-newly generated «immature» neurons in the mammalian brain: a possible reservoir of young cells to prevent brain aging and disease? // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, N 5. P. 685. DOI: 10.3390/jcm8050685
- Houben S., Homa M., Yilmaz Z. et al. Tau pathology and adult hippocampal neurogenesis: what tau mouse models tell us? // *Front. Neurol.* 2021. Vol. 12. P. 610330. DOI: 10.3389/fneur.2021.610330
- Li Puma D. D., Piacentini R., Grassi C. Does impairment of adult neurogenesis contribute to pathophysiology of Alzheimer's Disease? A still open question // *Front. Mol. Neurosci.* 2021. Vol. 13. P. 578211. DOI: 10.3389/fnmol.2020.578211
- Marchetti B., Tirolo C., L'Episcopo F. et al. Parkinson's disease, aging and adult neurogenesis: Wnt/ β -catenin signalling as the key to unlock the mystery of endogenous brain repair // *Aging cell*. 2020. Vol. 19, N 3. P. e13101. DOI: 10.1111/acel.13101
- Kostin A., Alam M. A., McGinty D., Alam M. N. Adult hypothalamic neurogenesis and sleep-wake dysfunction in aging // *Sleep*. 2021. Vol. 44, N 2. P. zsaal173. DOI: 10.1093/sleep/zsaal173
- Tan L. L., Alfonso J., Monyer H., Kuner R. Neurogenesis in the adult brain functionally contributes to the maintenance of chronic neuropathic pain // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 18549. DOI: 10.1038/s41598-021-97093-x
- Kumar A., Pareek V., Faiq M. A. et al. Adult neurogenesis in humans: a review of basic concepts, history, current research, and clinical implications // *Innov. Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 16, N 5—6. P. 30—37.
- Tavazzi E., Cazzoli M., Pirastru A. et al. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review on MRI markers of functional and structural changes // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 707675. DOI: 10.3389/fnins.2021.707675
- Teixeira-Machado L., Arida R. M., de Jesus Mari J. Dance for neuroplasticity: a descriptive systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. Vol. 96. P. 232—240. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.010
- Fares J., Bou Diab Z., Nabha S., Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles // *Int. J. Neurosci.* 2019. Vol. 129, N 6. P. 598—611. DOI: 10.1080/00207454.2018.1545771
- Eriksson P. S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4, N 11. P. 1313—1317. DOI: 10.1038/3305
- Sorrells S. E., Paredes M. F., Cebrian-Silla A. et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults // *Nature*. 2018. Vol. 555, N 7696. P. 377—381. DOI: 10.1038/nature25975
- Sharif A., Fitzsimons C. P., Lucassen P. J. Neurogenesis in the adult hypothalamus: A distinct form of structural plasticity involved in metabolic and circadian regulation, with potential relevance for human pathophysiology // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. Vol. 179. P. 125—140. DOI: 10.1016/B978-0-12-819975-6.00006—6
- Bonfanti L., Seki T. The PSA-NCAM-positive «immature» neurons: an old discovery providing new vistas on brain structural plasticity // *Cells*. 2021. Vol. 10, N 10. P. 2542. DOI: 10.3390/cells10102542
- Nogueira A. B., Hoshino H. S.R., Ortega N. C. et al. Adult human neurogenesis: early studies clarify recent controversies and go further // *Metab. Brain Dis.* 2022. Vol. 37, N 1. P. 153—172. DOI: 10.1007/s11011-021-00864-8
- Terreros-Roncal J., Moreno-Jiménez E. P., Flor-García M. et al. Impact of neurodegenerative diseases on human adult hippocampal neurogenesis // *Science*. 2021. Vol. 374, N 6571. P. 1106—1113. DOI: 10.1126/science.abl5163
- Tobin M. K., Musaraca K., Disouky A. et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients // *Cell Stem Cell*. 2019. Vol. 24, N 6. P. 974—982.e3. DOI: 10.1016/j.stem.2019.05.003
- Berdugo-Vega G., Arias-Gil G., López-Fernández A. et al. Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 135. DOI: 10.1038/s41467-019-14026-z
- Surget A., Belzung C. Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response: a mechanistic and integrative perspective // *Mol. Psychiatry*. 2022. Vol. 27, N 1. P. 403—421. DOI: 10.1038/s41380-021-01136-8
- Moreno-Jiménez E. P., Terreros-Roncal J., Flor-García M. et al. Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans // *J. Neurosci.* 2021. Vol. 41, N 12. P. 2541—2553. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0675—20.2020

27. Gandhi S., Gupta J., Tripathi P. P. The curious case of human hippocampal neurogenesis // *ACS Chem. Neurosci.* 2019. Vol. 10, N 3. P. 1131—1132. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00063
28. Maharjan R., Diaz Bustamante L., Ghattas K. N. et al. Role of lifestyle in neuroplasticity and neurogenesis in an aging brain // *Cureus.* 2020. Vol. 12, N 9. P. e10639. DOI: 10.7759/cureus.10639
29. Flor-García M., Terreros-Roncal J., Moreno-Jiménez E. P. et al. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis // *Nat. Protoc.* 2020. Vol. 15, N 2. P. 668—693. DOI: 10.1038/s41596-019-0267-y
30. Dey J., Alam M. T., Chandra S., Gandhi S., Tripathi P.P et al. Recalibrating the existence of new neurons in adult brain // *ACS Chem. Neurosci.* 2019. Vol. 10, N 5. P. 2091—2093. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00196
31. Nemirovich-Danchenko N. M., Khodanovich M. Y. New neurons in the post-ischemic and injured brain: migrating or resident? // *Front. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 588. DOI: 10.3389/fnins.2019.00588
32. Белевитин А. Б., Фесюн А. Д., Божченко А. А., Сухонос Ю. А., Федосеев В. М. Современные взгляды на медицинскую реабилитацию лиц опасных профессий. Медицина катастроф. 2011. №2(74). С.14-17
- Поступила 22.03.2022
Принята в печать 13.05.2022
- REFERENCES
1. Triarhou L. C., Manto M. Postnatal neurogenesis beyond rodents: the groundbreaking research of Joseph Altman and Gopal Das. *Cerebellum.* 2021; 21(1): 1—8. DOI: 10.1007/s12311-021-01314-y
2. Escalante-Alcalde D., Chimal-Monroy J. Insights into the mechanism of adult neurogenesis — an interview with Arturo Álvarez-Buylla. *Int. J. Dev. Biol.* 2021; 65(1-2-3): 153—161. DOI: 10.1387/ijdb.200297d
3. Bond A. M., Ming G. L., Song H. Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. *Cell Stem Cell.* 2015; 17(4): 385—395. DOI: 10.1016/j.stem.2015.09.003
4. Toda T., Gage F. H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell Tissue Res.* 2018; 373(3): 693—709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4
5. Fred H. Gage. Adult neurogenesis in neurological diseases. *Science.* 2021; 374(6571): 1049—1050. DOI: 10.1126/science.abm7468
6. Jurkowski M. P., Bettio L., Woo E. K. et al. Beyond the hippocampus and the SVZ: adult neurogenesis throughout the brain. *Front. Cell Neurosci.* 2020; 14: 576444. DOI: 10.3389/fncel.2020.576444
7. La Rosa C., Ghibaudi M., Bonfanti L. Newly generated and nonnewly generated «immature» neurons in the mammalian brain: a possible reservoir of young cells to prevent brain aging and disease? *J. Clin. Med.* 2019; 8(5): 685. DOI: 10.3390/jcm8050685
8. Houben S., Homa M., Yilmaz Z. et al. Tau pathology and adult hippocampal neurogenesis: what tau mouse models tell us? *Front. Neurol.* 2021; 12: 610330. DOI: 10.3389/fneur.2021.610330
9. Li Puma D. D., Piacentini R., Grassi C. Does impairment of adult neurogenesis contribute to pathophysiology of Alzheimer's Disease? A still open question. *Front. Mol. Neurosci.* 2021; 13: 578211. DOI: 10.3389/fnmol.2020.578211
10. Marchetti B., Tirolo C., L'Episcopo F. et al. Parkinson's disease, aging and adult neurogenesis: Wnt/ β -catenin signalling as the key to unlock the mystery of endogenous brain repair. *Aging cell.* 2020; 19(3): e13101. DOI: 10.1111/accel.13101
11. Kostin A., Alam M. A., McGinty D., Alam M. N. Adult hypothalamic neurogenesis and sleep-wake dysfunction in aging. *Sleep.* 2021; 44(2): zsa173. DOI: 10.1093/sleep/zsa173
12. Tan L. L., Alfonso J., Monyer H., Kuner R. Neurogenesis in the adult brain functionally contributes to the maintenance of chronic neuropathic pain. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 18549. DOI: 10.1038/s41598-021-97093-x
13. Kumar A., Pareek V., Faiq M. A. et al. Adult neurogenesis in humans: a review of basic concepts, history, current research, and clinical implications. *Innov. Clin. Neurosci.* 2019; 16(5—6): 30—37.
14. Tavazzi E., Cazzoli M., Pirastru A. et al. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review on MRI markers of functional and structural changes. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 707675. DOI: 10.3389/fnins.2021.707675
15. Teixeira-Machado L., Arida R. M., de Jesus Mari J. Dance for neuroplasticity: a descriptive systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 96: 232—240. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.010
16. Fares J., Bou Diab Z., Nabha S., Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *Int. J. Neurosci.* 2019; 129(6): 598—611. DOI: 10.1080/00207454.2018.1545771
17. Eriksson P. S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998; 4(11): 1313—1317. DOI: 10.1038/3305
18. Sorrells S. E., Paredes M. F., Cebrian-Silla A. et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature.* 2018; 555(7696): 377—381. DOI: 10.1038/nature25975
19. Sharif A., Fitzsimons C. P., Lucassen P. J. Neurogenesis in the adult hypothalamus: A distinct form of structural plasticity involved in metabolic and circadian regulation, with potential relevance for human pathophysiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2021; 179: 125—140. DOI: 10.1016/B978-0-12-819975-6.000006-6
20. Bonfanti L., Seki T. The PSA-NCAM-positive «immature» neurons: an old discovery providing new vistas on brain structural plasticity. *Cells.* 2021; 10(10): 2542. DOI: 10.3390/cells10102542
21. Nogueira A. B., Hoshino H. S.R., Ortega N. C. et al. Adult human neurogenesis: early studies clarify recent controversies and go further. *Metab. Brain Dis.* 2022; 37(1): 153—172. DOI: 10.1007/s11011-021-00864-8
22. Terreros-Roncal J., Moreno-Jiménez E. P., Flor-García M. et al. Impact of neurodegenerative diseases on human adult hippocampal neurogenesis. *Science.* 2021; 374(6571): 1106—1113. DOI: 10.1126/science.abl5163
23. Tobin M. K., Musaraca K., Disouky A. et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients. *Cell Stem Cell.* 2019; 24(6): 974—982.e3. DOI: 10.1016/j.stem.2019.05.003
24. Berdugo-Vega G., Arias-Gil G., López-Fernández A. et al. Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 135. DOI: 10.1038/s41467-019-14026-z
25. Surget A., Belzung C. Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response: a mechanistic and integrative perspective. *Mol. Psychiatry.* 2022; 27(1): 403—421. DOI: 10.1038/s41380-021-01136-8
26. Moreno-Jiménez E. P., Terreros-Roncal J., Flor-García M. et al. Evidence for adult hippocampal neurogenesis in humans. *J. Neurosci.* 2021; 41(12): 2541—2553. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020
27. Gandhi S., Gupta J., Tripathi P. P. The curious case of human hippocampal neurogenesis. *ACS Chem. Neurosci.* 2019; 10(3): 1131—1132. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00063
28. Maharjan R., Diaz Bustamante L., Ghattas K. N. et al. Role of lifestyle in neuroplasticity and neurogenesis in an aging brain. *Cureus.* 2020; 12(9): e10639. DOI: 10.7759/cureus.10639
29. Flor-García M., Terreros-Roncal J., Moreno-Jiménez E. P. et al. Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Protoc.* 2020; 15(2): 668—693. DOI: 10.1038/s41596-019-0267-y
30. Dey J., Alam M. T., Chandra S., Gandhi S., Tripathi P.P et al. Recalibrating the existence of new neurons in adult brain. *ACS Chem. Neurosci.* 2019; 10(5): 2091—2093. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00196
31. Nemirovich-Danchenko N. M., Khodanovich M. Y. New neurons in the post-ischemic and injured brain: migrating or resident? *Front. Neurosci.* 2019; 13: 588. DOI: 10.3389/fnins.2019.00588
32. Belevitin A. B., Fesyun A. D., Bozhchenko A. A., Sukhonos Yu. A., Fedoseev V. M. Modern views on medical rehabilitation of persons of dangerous professions. *Disaster Medicine.* 2011. No.2(74). pp.14-17