

УДК 616.831

Особенности ответоспособности нейрона на повреждение

К.Б. Енкоян

Кафедра биохимии ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: нейрон, нейротрофины, ФРН, ИФР-1, глия

За последние десять лет ведущими специалистами в области нейронального повреждения подробно обсуждаются вопросы, связанные с механизмами регенерации нейронов и их аксонов в ЦНС млекопитающих [4], реиннервации в спинном мозге [3], формирования глиального рубца [16], нейроглиальной активации в поврежденном мозге, регенерации периферического нерва, подверженного повреждению [17], стратегией поддержки или содействия аксонной регенерации [26].

Повреждение нейрона ЦНС и некоторые аспекты его защитной реакции

На сегодняшний день известно два механизма, которые задействованы в нейрональной гибели: преимущественно ишемический некроз в поврежденном участке (вторичное повреждение ткани) и апоптоз, индуцированный в соме, которая оставалась невредимой, а аксоны которой простираются внутрь поврежденного участка. В качестве суицидного механизма апоптоз – процесс, который уничтожает воспалительную ткань [32], что, в случае нейронов, в качестве строительного мусора (обломков) эффективно удаляется микроглиальными клетками [40, 41]. В течение развития, конечно, встречается клеточная гибель определенных клеточных популяций (например, спинальных мотонейронов) апоптотической природы, которой препятствуют (нейтрализуют) специфические факторы, способствующие сохранению нейронов – нейротрофинов (IGF-I, IGF-II, NGF, NT-3, 4/5 и 6, BDNF, CNTF, LIF, TGF- β , GDNF, FGF-s) [2, 35, 43].

Роль нейротрофинов

В последние десятилетия многочисленными исследованиями идентифицировано множество факторов, которые способствуют сохранению различных нейрональных типов в условиях *in vivo*. Результаты интенсивных исследований [20] показали, что: 1) для определенных факторов существует специфичность действия на определенные нейроны

или нейрональные субпопуляции; 2) отдельные нейротрофины (НТ) часто осуществляют лишь частичный или переходящий спасательный эффект; 3) вклад всех факторов вкупе может быть более эффективным, чем каждого в отдельности. Нейротрофины могут снабжать нейрон или его мишень через окружающую ткань (глия или швановые клетки) паракринным способом или через аутокринную петлю самим нейроном, а в отдельных случаях возможен также эндокринный путь.

Ключевой проблемой всех терапевтических достижений, вовлекающих НТ, является их доступ в ЦНС. Они являются протеинами и, соответственно, не проходят через ГЭБ. В большинстве изучений нейротрофины прямо вводились в ЦНС посредством интравентрикулярной инфузии или инъекций непосредственно в поврежденный участок, спинномозговую жидкость. В последнее время развито множество различных стратегий, включающих технику имплантации энкапсулированных клеток [1], имплантатов *in vitro* фибробластов, астроцитов или нейронов [44], а также – энкапсуляцию НТ в биодеградирующих микросферах, которые затем высвобождают удлинённым или контролируемым путем.

Другой проблемой, возникающей при использовании НТ, являются их побочные действия. В частности, интрацеребровентрикулярное введение ФРН приводит к сильным болям вследствие раздражения ноцицептических корешков дорсальных ганглий; потере массы из-за гипоталамической активации; миграции шванновских клеток в спинной и продолговатый мозг [42].

Фактор роста нерва (ФРН) и нейродегенерация

Особый интерес представляет изучение роли ФРН при болезни Альцгеймера (БА). Одним из ключевых патогенетических этапов при БА является «сгорание» холинергических нейронов в коре, гиппокампе и базальных ганглиях, в частности в ядре Мейнерта, что и приводит к нарушению когнитивных функций при БА [9, 27].

Важнейшим фактором роста холинергических нейронов является ФРН, впервые открытый и описанный в блистательных работах нобелевского лауреата Леви-Монтальчини в области базальных ганглий и ноцицептических корешков дорсальных ганглий [25], которые и впоследствии впервые показали уникальные нейротрофические возможности ФРН.

Биологически активная форма ФРН состоит из двух идентичных полипептидных цепей, содержащих 120 аминокислотных остатков. В основном, ФРН вырабатывается нейронами, астроцитами и шванновскими клетками, а также фибробластами, эпителиальными клетками, активированными макрофагами и клетками гладких мышц. ФРН в клетках находится в неактивной форме, в качестве прекурсора – β -

ФРН, содержащего две α -, две β - и две γ -субъединицы. Активный ФРН содержит только две β -субъединицы и известен в качестве β -ФРН [37].

Механизм действия ФРН зависит от типа рецептора, с которым он взаимодействует. Различают два вида рецепторов к ФРН – это высокоаффинный тирозинкиназный рецептор – ТгКА и низкоаффинный – $r75^{NTR}$, которые широко представлены в различных структурах мозга, в частности, в области базальных ганглий, пирамидальных клетках гиппокампа, V-слоя коры мозга [28, 29]. Связывание ФРН с ТгКА приводит к активации трех основных путей сигнальной трансдукции – фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K/Akt-киназа), МАП-киназного (митогенактивируемых протеинкиназ) и фосфолипаза $C\gamma$ (PLC γ) - опосредованного пути [8]. Активация PI3K/Akt-киназного пути приводит к ингибированию белков SEK1 и ASK1 ключевых активаторов JNK и других стресс белков; ингибирует семейство проапоптотических Bcl-2 генов, активирует CREB и I κ B киназу/NF-kB, способствуя выживанию нейронов и их протекции, вызванной β -амилоидом [18]. Действие ФРН по МАП-киназному механизму приводит к блокированию образования активных форм кислорода. Взаимодействие ФРН с низкоаффинным $r75^{NTR}$ рецептором предотвращает нейрональную смерть, активируя PI3K/Akt-киназный и/или NF-kB трансдукционные механизмы [31, 36]. В то же время активация $r75^{NTR}$ в культуре клеток нейробластомы линий PC12, SK-N-BE, NTH3T3, SK-N-MC повышает чувствительность клеток к β -амилоиду [22, 45]. Отмеченный феномен объясняется тем, что в этих клетках β -амилоид непосредственно взаимодействует с $r75^{NTR}$ рецептором и приводит к активации проапоптотических каспаз-3,8 [22]. Однако в первичной клеточной линии нейронов человека активация $r75^{NTR}$ приводила к защите нейронов от β -амилоид-индуцированной токсичности, что опосредовалось PI3-киназным, но не Akt-киназным трансдукционным механизмом [45, 48].

Классический пример бенефиса ФРН в качестве фактора выживания нейронов при нейродегенерации отражается в последней работе группы Тусзинского [43], которая показала, что после 22-месячного внутримозгового введения модифицированного человеческого гена ФРН добровольцам с легкой формой БА наблюдается следующее:

- значительное улучшение теста Mini Mental State Examination;
- PET-Scan анализом выявлено увеличение свечения в коре мозга 18-флуородезоксиглюкозы, которая является маркером метаболизма и, соответственно, свидетельствует об улучшении процессов обмена в коре;
- предположительно, у одного больного аутопсия выявила аксональный рост.

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) и нейродегенерация

Другим важнейшим фактором сохранности нейронов является ИФР-1. Классически влияние гормона роста на рост скелета и мягких тканей требует участия веществ, которые синтезируются в ответ на взаимодействие гормона роста с рецепторами плазматической мембраны клеток различных тканей, в основном печени, и носят название соматомединов. Поскольку эти молекулы отличаются высокой гомологичностью друг к другу, а также к проинсулину и обладают инсулиноподобной активностью и мощным ростстимулирующим действием, они называются инсулиноподобными факторами роста (ИФР-1, или соматомедин С; ИФР-2, или соматомедин А). ИФР-1 – одноцепочный полипептид основного характера, содержащий 70 аминокислотных остатков, а полипептид ИФР-2 носит кислотный характер и состоит из 67 аминокислотных остатков. В крови примерно 95% соматомединов циркулируют в комплексе с белками. Синтез ИФР-1 в большей степени зависит от концентрации гормона роста, чем синтез ИФР-2. В то же время ИФР-1, образующийся в печени, ингибирует синтез и секрецию гормона роста по механизму ретроингибирования, действуя на уровне гипофиза и гипоталамуса. ИФР оказывают свое действие различными путями: эндокринным, паракринным и аутокринным. Биологически более активным является ИФР-1 [11, 13]. Подобно рецептору инсулина, рецептор ИФР-1 обладает тирозинкиназной активностью и инициирует каскад реакций фосфорилирования других белков, участвующих в различных внутриклеточных процессах, включая активацию транскрипции генов. В большинстве случаев ИФР-1, как и инсулин, инициирует клеточное развитие, однако при значительно меньших, почти физиологических концентрациях. Это указывает на то, что ИФР более активны в отношении их действия на рост и развитие клеток [21]. Исследованиями различных специалистов в этой области постулировано, что как ИФР-1, так и ИФР-2, а также их рецепторы присутствуют в различных структурах мозга и, в частности, в коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и др. ИФР принимают участие в развитии нервной системы, вызывая дифференцирование, рост и выживание нейронов и глии. Во взрослом мозге они являются мощными трофическими факторами [11].

Установлено, что уровень ИФР-1 падает в коре головного мозга, гиппокампе и крови при старении [6]. Особенно этот процесс выражен, когда старение ассоциировано с амилоидозом головного мозга. Высокий уровень β -амилоида в мозге обнаружен и у трансгенных крыс с пониженным уровнем ИФР-1. Группой Торреса-Алемана и Евы Каро было показано, что введение ИФР-1 трансгенным животным со сверхэкспрессией мутантного β -амилоида приводит к понижению последнего

в мозге, что, в свою очередь, свидетельствует о роли ИФР-1 как одного из главных физиологических регуляторов, участвующих в клиренсе мозгового β -амилоида. У трансгенных мышей линии APP/PS2 со сверхэкспрессией прекурсора β -амилоида APP и пресенилина-2 (PS-2) наблюдается тяжелый амилоидоз мозга с выраженным дефицитом когнитивных функций. Показано, что системное введение животным ИФР-1 приводило к улучшению когнитивных функций, повышению синтеза синаптических белков и уменьшению астроглиоза, ассоциированного с амилоидозом. Вышеуказанный феномен, по мнению авторов, связан с увеличением в мозге синтеза белков-транспортёров, в частности альбумина, аполипопротеина J, транстиретина. Авторами также постулировано, что под влиянием ИФР-1 увеличивается и дальнейший транспорт комплекса β -амилоид/белок-транспортёр через *pexus chorioideus* с его дальнейшей элиминацией из мозга.

С помощью RT-PCR анализа установлено, что при прогрессии БА во фронтальной коре резко падает уровень mRNA инсулина, ИФР-1, ИФР-2, их рецепторов, а также белка Hu D, ответственного за связывание нейрональной РНК, в то время как прогрессивно повышаются уровни mRNA APP, GFAP и микроглиальной IBA1/AIF1 [35].

Понижение утилизации глюкозы и нарушение энергетического метаболизма в мозге появляются одними из первых в патогенетической цепи БА. Одними из ключевых регуляторов этих процессов являются инсулин и ИФР-1 [10, 19]. В мозге больных, умерших от БА, постмортально обнаружены пониженные уровни mRNA субстрата инсулинового рецептора (IRS), IRS-ассоциированной фосфатидилинозитол-3-киназы и повышенный уровень киназы гликогенсинтазы-3 β , которая приведет к фосфорилированию и, соответственно, инактивации гликогенсинтазы [38].

Особый интерес, несомненно, вызывает связь холинергических нейронов и активности главного «дирижера» холинергического каскада – АХТ. В последних работах под руководством Сюзан де ля Монте, используются тончайшие биохимические и морфологические методы, четко продемонстрировавшие, что:

- экспрессия АХТ возрастает в присутствии инсулина и ИФР-1;
- АХТ экспрессирует в инсулин и ИФР-1-рецептор-положительных нейронах;
- при БА резко снижается количество инсулина и ИФР-1 рецептор-положительных нейронов, содержащих АХТ.

Не нейрональный ответ на повреждение

Острая травма нервной системы триггирует ряд морфологических и метаболических изменений, которые играют роль в двух критических процессах: протекции против инфекционных агентов и восстановлении поврежденной ткани [12, 14]. Поврежденные нейроны в аварийном

состоянии быстро меняют экспрессию своих генов и стимулируют близлежащую микроглию и астроциты для поддержки [24, 33]. Эта активация микроглии и астроцитов (нейроглиальная активация) является градуированным стереотипным ответом, который, как правило, наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, апоплексическом ударе и ишемии, после прямой и не прямой травмы или во время воспалительного процесса вследствие инфекционного или аутоиммунного заболевания [15, 23, 34, 39]. Ей сопутствуют также изменения среды посредством выработки провоспалительных цитокинов, функциональных изменений в мозговом сосудистом эндотелии и накоплении клеток иммунной системы поврежденной ткани.

В отличие от нейронов, которые реагируют по-разному на различные виды патологии, глиальный ответ является относительно стереотипным. Более того, подобие в глиальном ответе при различных патологических условиях предполагает, что эти клеточные изменения отражают эволюционно законсервированную программу, которая играет важную роль для протекции и восстановления поврежденной нервной системы. Объяснив сигналы, которые ведут к нейрональной активации, можно таким образом формировать рациональную основу для прицельной интервенции на клеточный ответ в поврежденном мозге.

Высвобождение нейротоксинов также представлено на культуре микроглии, чувствительной к HIV гликопротеину gp-120 или APP1-42 компоненте старческих бляшек и может иметь вклад в нейродегенерацию при AIDS (acquired immunodeficiency syndrome – синдром приобретенного иммунодефицита), деменции и болезни Альцгеймера. В присутствии gp-120 или APP1-42 (антипрекурсорного пептида) астроциты также теряют способность содействовать нейрональному выживанию. Кроме того, микроглия и астроциты также оказывают нейропротекторное действие, по крайней мере *in vitro*, которое может помочь тканевому исправлению и регенерации. Эти активированные глиальные клетки продуцируют множество НТ, включая NGF, NT-3, IL-6 или CNTF, которые поддерживают нейрональное выживание [15]. Синтез противовоспалительных молекул типа TGFβ1 может уменьшить тканевое повреждение [22]. И, наконец, продукция факторов, способствующих нейриту проросту типа ламинина или тромбоспондина астроцитами и микроглией, соответственно, может усилить нейритный спраунтинг и регенерацию [7].

In vivo исследования по всеобщей трофической функции активированных глиальных клеток в настоящее время являются сомнительными. Имплантация активированной микроглии расширяет нейритный спраунтинг в поврежденном СМ [30]. Уменьшение микроглиальной активации у мышей с генетическим дефицитом рецепторов TNF типа I и II также соответствует большим потерям мозговой ткани, сопровож-

дающим окклюзию медиальной церебральной артерии [5, 46]. Подобное вредоносное действие на постишемическое нейрональное выживание наблюдается при MCSF-недостаточности у мышей с окаменевшими костями (*osteopetrosis*), которые страдают от отдельно нарушенных микроглиальных пролифераций [34]. Кроме того, активированные глиальные клетки, в частности микроглия, также продуцируют большое число IL-1, цитокина с сильным нейродегенеративным действием на церебральную ишемию [41, 47]. Подобное вредоносное действие IL1 представлено также на модели, вызывающей токсическую церебральную ишемию. Эти данные – предупреждение о предлагаемом в широком смысле трофическом и токсическом действии активированных глиальных клеток в патологии мозга и процессах мозгового исправления. В равной степени возможно, что имеется внутренний баланс в продуцировании токсических и трофических молекул, которые производятся в течение развития клеточной реакции в поврежденном мозге. Если это верно, то исследования на моделях с нарушенной глиальной активацией приведут только к остаточным различиям – трофическим или токсическим, в этой сбалансированной реакции, которая будет различной в зависимости от формы патологии. Действительно, это проявляется в случае разных находок на различных IL1, MCSF или TNF-недостаточных моделях. Однако это не поддерживает нигилистический взгляд на повсеместную трофическую функцию. Скорее, знание того, что бок о бок могут сосуществовать оба маршрута – трофический и токсический, приведет к лучшему описанию механизмов, которые регулируют эти маршруты. Такой подход значительно расширит точность терапевтического вмешательства у пациентов с повреждением ЦНС.

Таким образом, не нейрональные клеточные изменения в поврежденном мозге формируют ступенчатую реакцию, которая обладает непротиворечивой особенностью едва ли не во всех формах патологии мозга и играет важную роль в протекции против инфекционных патогенов. Эти изменения вовлекают астроциты, микроглию, церебральные кровяные сосуды (кровообращение), лейкоциты, где каждый клеточный тип появляется для того, чтобы выполнить специфическую часть обширного антиинфекционного репертуара. Однако этот репертуар может быть субоптимальным в распределении с другими формами нейробиологического заболевания и содействии нейрональному исправлению. Последние исследования по про- и противовоспалительным цитокинам, адгезионным молекулам и бактериальным энзимам начали раскрывать молекулярные механизмы, которые лежат в основе этой посттравматической клеточной активации. Их полное раскрытие значительно расширит наше понимание молекулярного и клеточного активационного каскада в поврежденной нервной ткани. Более того, это также может

обеспечить нас возможными мишенями для фармакологической интервенции, что может усилить качество нейронального исправления в поврежденной ЦНС.

Поступила 08.02.10

Նեյրոնի՝ վնասմանն ուղղված պատասխանի առանձնահատկությունները

Կ.Բ. Ենկոյան

Վերջին տարիների ընթացքում արդիական և խիստ նշանակալի է դարձել նեյրոնների վնասման և նրանց համուղղմանն ուղղված մեխանիզմների ուսումնասիրումը, որոնց մեջ իր կարևորությամբ առանձնանում է բուն նեյրոնի կողմից վնասմանն ուղղված պատասխանը: Վերջինս լինում է նեյրոնային և ոչ նեյրոնային բնույթի: Նեյրոնային բնույթի պատասխանը հիմնականում դրսևորվում է նեյրոտրոֆիկների՝ IGF-I, IGF-II, NGF, NT-3, 4/5 և 6, BDNF, CNTF, LIF, TGF- β , GDNF, FGF և այլն ձեռքագատմամբ: Աճի գործոնները վնասված բջիջներում թողարկում են ռեպարացիայի պրոցեսները, իսկ անկատարության ժամանակ՝ ապոպտոզը՝ դրանով իսկ պաշտպանելով դեռ չվնասված բջիջները: Ոչ նեյրոնալ պատասխանը հիմնականում դրսևորվում է նեյրոգլիայի ակտիվացմամբ, այն ավելի ստերիոտիկ է, արտահայտվում է բազմաթիվ ցիտոկինների ձեռքագատմամբ:

Այսպիսով, տվյալ աշխատանքում ամփոփվեցին այն բոլոր մեխանիզմները, որոնք գործվում են նեյրոնների կողմից ի պատասխան վնասման:

The features of neuronal response to damage

K.B.Yenkoyan

The neuronal damage and mechanisms involved in neuronal survival are of great interest in current neuroscience. The critical and keynote role in these processes plays the neuronal response to damage, which is differed as neuronal and non neuronal. Neuronal response is mostly manifested as synthesis of growth factors – IGF-I, IGF-II, NGF, NT-3, 4/5 and 6, BDNF, CNTF, LIF, TGF- β , GDNF, FGF. These neurotrophins activate the recovery processes in damaged cells. In case of default of survival mechanisms they induce apoptosis. Non neuronal response is manifested in a form of glia activation and cytokines production.

Overall, in this review there are summarized the critical mechanisms of neuronal response to damage.

Литература

1. Aebischer P., Buchser E., Joseph J.M., Favre J., de Tribolet N., Lysaght M., Rudnick S., Goddard M. Transplantation in humans of encapsulated xenogenic cells without immunosuppression. A preliminary report. Transplantation, 1994, vol. 58, p. 1275-1277.
2. Blesch A., Uy H.S., Grill R.J., Cheng J.G., Patterson P.H., Tuszynski M.N. Leukemia inhibitory factor augments neurotrophin expression and corticospinal axon growth after adult CNS injury. J. Neurosci., 1999, vol. 19, p. 3556-3566.
3. Bregman B.S. Regeneration in the spinal cord. Current Opinion in Neurobiology, 1998, vol. 8, p. 800-807.
4. Brosamle C., Schwab M.E. Axonal regeneration in the mammalian CNS. The Neurosciences. 1996, vol. 8, p. 107-103.
5. Bruce A.J., Boling W., Kindy M.S., Peschon J., Kraemer P.J., Carpenter M.K., Holsberg F.W., Mattson M.P. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. Nat. Med., 1996, vol. 2, p. 788-794.
6. Carro E., Trejo J.L., Gomez-Isla T., LeRoith D., Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid- β levels. Nature (Med.), 2002, 8, 12, p. 1390-1397.
7. Chamak B., Morandi V., Mallat M. Brain macrophages stimulate neurite outgrowth and regeneration by secreting thrombospondin. J. Neurosci. Res., 1994, 1, 38., p. 221-233.
8. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. Nature Rev., 2003, 4, p. 299-309.
9. Conner J., Culbertson A., Packowski C. et al. Lesions of the basal forebrain cholinergic system impair task acquisition and abolish cortical plasticity associated with motor skill learning. Neuron, 2003, 38, p. 819-829.
10. Craft S., Asthana S., Cook D.G., Baker L.D., Cherrier M., et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. Psychoneuroendocrinology, 2003, vol. 28, 6, p. 809-822.
11. De Pablo F. & de la Rosa E. J. The developing CNS: a scenario for the action of proinsulin, insulin and insulin-like growth factors. Trends Neuroscience, 1995, 18, p. 143-150.
12. Deckert-Schluter M., Schluter D., Hof H., Wiestler O.D. Rapid progress in the field of infectious and autoimmune disorders of the nervous system, Neuropathol., Appl. Neurobiol., 1995, vol. 21, p. 548-551.
13. Dore S., Kar S. & Quirion R. Presence and differential internalization of two distinct insulin-like growth factor receptors in rat hippocampal neurons. Neuroscience, 1997, 2, p. 373-83.
14. Drescher K.M., Pease L.R., Rodriguez M. Antiviral immune responses modulate the nature of central nervous system CNS disease in a murine model of multiple sclerosis. Immunol. Rev., 1997, vol. 159, p. 177-193.
15. Eddleston M., Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes. Neuroscience, 1993, vol. 54, p. 15-36.
16. Fawcett J.W., Asher R.A. The glial scar and central nervous system repair. Brain Research Bulletin, 1999, vol. 49, 6, p. 377-391.
17. Hall S.M. Nerve repair: A neurobiologist's view. The journal of hand surgery, 2001, vol. 26B, 2, p. 129-136.
18. Harris J.R. In vitro fibrillogenesis of the amyloid β 1-42 peptide: cholesterol potentiation and aspirin inhibition. Micron, 2002, vol. 33, 7-8, p. 609-626.
19. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. Eur. J Pharmacol. [Review.], 2004, vol. 490, 1-3, p. 115-125.
20. Jelsma T.N., Aguayo A.J. Trophic factors [Review], Curr. Opin. Neurobiol., 1994, vol. 4, p. 717-725.
21. Kar S., Baccide A., Quirion R. & Poirier J. Entorhinal cortex lesion induces differential responses in [125I] insulin-like growth factor I, [125I] insulin-like growth factor II and [125I] insulin receptor binding sites in the rat hippocampal formation. Neuroscience, 1993, 55, p. 69-80.
22. Kiefer R., Streit W.J., Toyka K.V., Kreutzberg G.W., Hartung H. Transforming growth factor-

- beta-1: a lesion-associated cytokine with other nervous system. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1995, vol. 13, p. 331-339.
23. *Kreutzberg G.W.* Microglia – a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.*, 1996, vol. 19, p. 312-318.
 24. *Kreutzberg G.W.* Reaction of the neuronal cell body to axonal damage. *The Axon*, Oxford Univ. Press, 1995, p.355-374.
 25. *Levi – Montalcini* The Nerve Growth Factor: thirty – five years later. *The EMBO J.*, vol.6, 5, 1987, p.1145-1154.
 26. *McKerracher L.* Spinal cord repair: Strategies to promote axon regeneration. *Neurobiology of disease*, 2001, vol. 8, p. 11-18.
 27. *Mesulam M., Geula C.* Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J. Comp. Neurol.*, 1988, 275, p. 216-240.
 28. *Perini G., Della-Bianca V., Politi V., Della Valle G., et al.* Role of p75 neurotrophin receptor in the neurotoxicity by beta-amyloid peptides and synergistic effect of inflammatory cytokines. *J Exp Med.*, 2002, vol.195, 7, p.907-918.
 29. *Pitts A.F., Miller M.W.* Expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 in the somatosensory cortex of the mature rat: coexpression with high-affinity neurotrophin receptors. *J. Comp Neurol.*, 2000, 218, p.241-254.
 30. *Previtt C.M.F., Niesman I.R., Kane C.J.M., Houle J.D.* Activated macrophage microglial cells can promote the regeneration of sensory axons into the injured spinal cord. *Exp. Neurol.*, 1997, vol.148, p. 433-443.
 31. *Rabizadeh S., Bredesen D.E.* Ten years on: mediation of cell death by the common neurotrophin receptor p75 (NTR). *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, vol.14, 3-4, p.225-239.
 32. *Raff M.C., Barres B.A., Burne J.F., Coles H.S. et al.* Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system [Review]. *Science*, 1993, vol. 262., p. 695-700.
 33. *Raivich G., Bluethmann H., Kreutzberg G.W.* Signaling molecules and neuroglial activation in the injured central nervous system. *Kejo J. Med.*, 1996, vol. 45, p. 239-247.
 34. *Raivich G., Moreno-Flores M.T., Moller J.C., Kreutzberg G.W.* Inhibition of posttraumatic microglial proliferation in a genetic model of macrophage colony-stimulating factor deficiency in the mouse. *Eur. J. Neurosci.*, 1994, vol. 6, p. 1615-1618.
 35. *Rivera E., Noah Fulmer A. et al.* Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's disease*, 2005, 8, p. 247-268.
 36. *Roux P.P., Dorval G., Boudreau M., Angers-Loustau A., et al.* K252a and CEP1347 are neuroprotective compounds that inhibit mixed-lineage kinase-3 and induce activation of Akt and ERK. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol.277, 51, p.49473-49480.
 37. *Smith A., Datta S., Howard Smith, Campbell P.* Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. Oxford University Press, 1997, p.738
 38. *Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., Cannon J.L., et al.* Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes. *J Alzheimer's Dis.*, 2005, vol.7, 1, p.63-80.
 39. *Thanos S., Kacza J., Seeger J., Mey J.* Old dyes for new scopes: the phagocytosis-dependent long-term fluorescence labeling of microglial cells in vivo. *Trends Neurosci.*, 1994, vol. 17, p. 177-182.
 40. *Thanos S., Pavlidis C., Mey J., Thiel H.J.* Specific transcellular staining of microglia in the adult rat after traumatic degeneration of carbocyanine-filled retinal ganglion cells. *Exp. Eye Res.*, 1992, vol. 55, p. 101-117.
 41. *Toulmond S., Rothwell N.J.* Interleukin-1 receptor antagonist inhibits neuronal damage caused by fluid percussion injury in the rat. *Brain Res.*, 1995, vol. 671, p. 261-266.
 42. *Tuszynski M.H.* Gene therapy for neurodegenerative disorders. *Lancet. Neurol.*, 2002, vol.1, p. 51.
 43. *Tuszynski M.H., Thal L., Pay M. et al.* A phase I clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer's disease. *Nature (Med.)*, 2005, 11, 5, p.551-555.

44. *Tuszynski M.H., Peterson S.A., Ray J., Baird A., Nakahara Y. et al.* Fibroblasts genetically modified to produce nerve growth factor induce robust neuritic ingrowth after grafting to the spinal cord. *Exp. Neurol.*, 1994, vol. 126, p. 1-14.
45. *Yaar M., Zhai S., Fine R.E., Eisenhauer P.B.* Amyloid beta binds trimers as well as monomers of the 75-kDa neurotrophin receptor and activates receptor signaling. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, 10, p.7720-7725.
46. *Yang G.Y., Gong C., Qin Z., Ye W., Mao Y., Betz A.L.* Inhibition of TNF alpha attenuates infarct volume and ICAM-1 expression in ischemic mouse brain. *Neuroreport*, 1998, vol. 9, p. 2131-2134.
47. *Yang G.Y., Liu X.H., Kadaya C., Zhao Y.J., Davidson B.L., Betz A.L.* Attenuation of ischemic inflammatory response in mouse brain using an adenoviral vector to induce overexpression of interleukin-1 receptor antagonist. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1998, vol. 18, p. 840-847.
48. *Zhang J., Wu. X., Qin C., Qi J.* A novel recombinant adeno-associated virus vaccine reduces behavioral impairment and beta-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2003, vol.14, 3, p.365-379.