

УДК 577.25

МИНИ-ОБЗОР: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И СИГНАЛЬНЫЕ СЕТИ АСТРОЦИТОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ**Бурмистров Дмитрий Евгеньевич,**

к.б.н., научный сотрудник,

ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук»,

Москва, Россия

dmitriiburmistroff@gmail.com

Аннотация

В данной обзорной статье суммируются современные представления о ключевой роли астроцитов в функционировании центральной нервной системы. В работе детально анализируется переход от концепции астроцитов как пассивной поддержки к пониманию астроцитов как активных участников нейроглиальной коммуникации. Центральное место в обзоре занимают механизмы двустороннего взаимодействия астроцитов с нейронами, в частности, концепция «трехстороннего синапса», кальциевый сигналинг и формирование функциональных сетей посредством щелевых контактов. Особый акцент делается на дуалистической роли астроцитарных сетей при ишемическом повреждении мозга, где их реакция сочетает в себе как нейропротекторные функции, так и патогенные эффекты, связанные с отеком и распространением повреждения. Модуляция астроцитарных функций представляет собой сложную, но многообещающую терапевтическую стратегию для лечения последствий ишемического инсульта.

Ключевые слова: астроциты, межастроцитарные сигнальные сети, гап-контакты, коннексины

MINI-REVIEW: FUNCTIONAL ORGANIZATION AND SIGNALING NETWORKS OF ASTROCYTES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**Burmistrov Dmitry Evgenievich,**

Candidate of Biological Sciences, Research fellow,

Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center "A.M. Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russia

dmitriiburmistroff@gmail.com

ABSTRACT

This review article summarizes current understanding of the key role of astrocytes in the functioning of the central nervous system. It provides a detailed analysis of the shift from the concept of astrocytes as passive support to an understanding of astrocytes as active participants in neuroglial communication. The review focuses on the mechanisms of bidirectional astrocyte-

neuron interactions, particularly the concept of the "tripartite synapse," calcium signaling, and the formation of functional networks via gap junctions. Particular emphasis is placed on the dualistic role of astrocytic networks in ischemic brain injury, where their response combines both neuroprotective functions and pathogenic effects associated with edema and damage propagation. Modulation of astrocytic functions represents a complex but promising therapeutic strategy for the treatment of ischemic stroke.

Keywords: astrocytes, interastrocytic signaling networks, gap junctions, connexins .

Роль астроцитарной глии в ЦНС

Нервная ткань организована в виде комплекса нейронов и глиальных клеток, интегрированная деятельность которых лежит в основе высших нервных функций. Глиальная популяция характеризуется значительным разнообразием и включает типы, строго специфичные для центральной (ЦНС) или периферической (ПНС) нервной системы. К основным глиоцитам ЦНС относятся астроциты, олигодендроциты, эпендимоциты, радиальная глия и микроглия, тогда в ПНС преобладают шванновские клетки, сателлитные глиоциты и энтеральная глия. Классификация глиальных элементов основывается на совокупности морфологических критериев, топического распределения, функциональной специализации, онтогенетического происхождения и уникальных молекулярных маркеров. Внутри каждого класса выделяются дальнейшие субпопуляции, отражающие высокий уровень функциональной специализации глии [1].

Астроциты, являющиеся наиболее многочисленными глиальными клетками центральной нервной системы, отличаются значительным морфологическим разнообразием. Большая часть из них, как следует из названия, действительно обладает звездообразной формой, образованной несколькими первичными отростками, исходящими из сомы [2]. Важнейшей характеристикой астроцитов выступает экспрессия промежуточных филаментов, формирующих их цитоскелет [3]. Ключевыми белками астроглиальных промежуточных филаментов являются глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и виментин, причем экспрессия GFAP широко применяется в качестве специфического маркера для идентификации этих клеток [4]. Однако нормальные уровни экспрессии GFAP существенно варьируют в разных областях головного мозга. Так, в мозжечке GFAP экспрессируется практически каждой глиальной клеткой Бергмана, тогда как в коре больших полушарий и гиппокампе взрослых животных этот белок обнаруживается лишь у 15–20% астроцитов [5, 6].

В течение многих лет регулируемое высвобождение нейротрансмиттеров считалось уникальным свойством нейронов и нейроэндокринных клеток. Однако экспериментальные исследования глиальных клеток, выполненные за последние два десятилетия, продемонстрировали, что по крайней мере некоторые нейротрансмиттеры, включая глутамат, АТФ, D-серин и таурин, могут высвобождаться астроцитами [7, 8]. Таким образом, химическая передача представляет собой универсальный механизм связи между нейронами и астроцитами. Способность олигодендроцитов, микроглии или NG2-глии высвобождать нейротрансмиттеры на сегодняшний день не установлена, однако известна чувствительность этих клеток к нейротрансмиттерам, высвобождаемым нейронами и астроцитами [9]. Глиотрансмиттеры могут высвобождаться из астроцитов двумя основными путями: везикулярным, с аккумуляцией трансммиттера в специальных везикулах и последующим экзоцитозом, и невезикулярным, например, через гемиканалы [8].

В сером веществе головного мозга астроциты тесно связаны с нейрональными мембранами и, в частности, с синаптическими областями [10]. Астроглиальные мембраны

часто полностью или частично охватывают пресинаптические терминалы, а также постсинаптические структуры. Например, в гиппокампе около 60% всех аксон-дендритных синапсов окружены астроглиальными отростками [11]. В мозжечке глиально-синаптические отношения еще более тесные, так как почти все синапсы, образованные параллельными волокнами на дендритах клеток Пуркинье, покрыты мембранами глиальных клеток Бергмана, причем каждая отдельная клетка Бергмана охватывает от 2000 до 6000 синаптических контактов [12].

Близкое морфологическое расположение астроцитов к синаптическим структурам позволяет им первыми подвергаться воздействию нейротрансмиттеров, высвобождаемых из синаптических терминалей. Функционально отростки астроцитов экспрессируют рецепторы нейротрансмиттеров, причем набор этих рецепторов точно соответствует нейротрансмиттерам, выделяемым в синапсах, которые они окружают [13, 14]. В этом отношении астроциты имеют набор рецепторов, очень похожий на рецепторы ближайших нейронов. Например, в мозжечке и клетки Пуркинье, и глия Бергмана экспрессируют рецепторы к глутамату, АТФ, норадреналину, гистамину и ГАМК [15]. В коре и пирамидные нейроны, и соседние астроглиальные клетки экспрессируют глутаматные рецепторы, тогда как в базальных ганглиях нейроны и астроциты чувствительны к дофамину. Таким образом, в способности детектировать высвобождение нейротрансмиттера астроглиальная клетка функционально схожа с постсинаптическим нейроном [16].

Тесные морфологические связи между астроцитами и синапсами, а также функциональная экспрессия соответствующих рецепторов позволили сформировать концепцию «трехстороннего синапса» [17]. Согласно этой концепции, синапсы состоят из трех равнозначных элементов: пресинаптического окончания, постсинаптической мембраны нейрона и окружающего астроцита. Нейротрансмиттер, высвобождаемый из пресинаптической терминали, активирует рецепторы как в постсинаптической мембране нейронов, так и в окоლოსинаптических астроглиальных мембранах, что приводит к генерации постсинаптического потенциала в нейроне и кальциевого сигнала в астроците [18, 19].

Кальциевые волны, представляющие собой распространяющиеся повышения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , являются центральным элементом сигнальной активности астроцитов [20]. Эти волны могут быть ограничены одной клеткой или передаваться между соседними астроцитами. Генерация внутриклеточных волн Ca^{2+} обычно включает активацию рецепторов, связанных с G-белком, активацию фосфолипазы C и выработку инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3), который, связываясь с рецепторами на эндоплазматическом ретикулуме, приводит к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Этот процесс усиливается за счет коагонистического действия Ca^{2+} на IP_3 -рецепторы, дополнительной генерации IP_3 , буферной емкости митохондрий и наличия эндогенных кальций-связывающих белков [21].

Межклеточная передача кальциевых волн может осуществляться двумя путями. Первый путь включает прямой перенос мобилизующих кальций вторичных мессенджеров, в основном IP_3 , через щелевые контакты (гап-контакты) между астроцитами. Второй путь включает экстраклеточную диффузию сигнальных молекул, таких как АТФ, которые, активируя мембранные рецепторы на соседних астроцитах, вызывают в них «de novo» генерацию IP_3 и последующее высвобождение Ca^{2+} . Эти два пути не являются взаимоисключающими и могут работать совместно. Роль гап-контактов в передаче Ca^{2+} -сигналов была подтверждена экспериментами с их блокаторами, которые препятствовали распространению волн [22]. Однако некоторые блокаторы могут также влиять на внеклеточные пути передачи, например, воздействуя на пуринорецепторы.

Подтверждением существования внеклеточного пути служат эксперименты, демонстрирующие способность кальциевых волн пересекать межклеточные пространства в культурах астроцитов [23, 24].

Кальциевые сигналы воздействуют на ряд внутриклеточных мишеней в астроцитах, включая кальций-зависимые ионные каналы, в основном калиевые (BK, IK и SK) [25, 26]. Активация этих каналов, например, под действием эндотелина-1 или вазоактивных пептидов, может модулировать мембранный потенциал астроцитов. Кроме того, кальциевые волны могут усиливать высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума по механизму кальций-индуцированного высвобождения кальция через рианодиновые рецепторы или путем кооперативной активации IP₃-рецепторов [27, 28]. Важную роль в регуляции концентрации ионов Ca²⁺ играет также активность Na⁺/Ca²⁺-обменника [29].

Важным следствием распространения кальциевых волн является изменение взаимодействий между астроцитами и сосудистой системой. Тесные взаимоотношения между астроцитарными терминалями и кровеносными сосудами формируют глиоваскулярные единицы [30]. Показано, что увеличение концентрации Ca²⁺ в терминалях астроцитов приводит к расширению или сужению кровеносных сосудов, что свидетельствует о ключевой роли астроцитов в регуляции мозгового кровотока в ответ на нейрональную активность [31-33]. Эта вазомоторная функция астроцитов может вносить вклад в нарушение регуляции мозгового кровообращения при патологиях головного мозга.

Щелевые контакты (гап-контакты) астроцитов

Астроциты в ЦНС образуют функциональный синцитий посредством щелевых контактов (гап-контактов), которые представляют собой один из простейших по структуре, но многофункциональных видов межклеточной коммуникации. Эти контакты имеют вид белковых каналов диаметром 16–20 Å, составленных из гексамерных структур (коннексонов) двух взаимодействующих клеток [34]. Каждый коннексон образован белками семейства коннексинов. В организме человека это семейство представлено 20 видами молекул, причем специфичными для астроцитов являются коннексин-43 (Cx43) и коннексин-30 (Cx30), причем Cx43 является наиболее распространенным коннексином в мозге [35].

Коннексины имеют четыре трансмембранных домена, две внеклеточные петли и три цитоплазматических компонента: N-концевой, C-концевой хвосты и цитоплазматическую петлю. Структуру Cx43 определяет ген GJA1. Посттрансляционная модификация коннексинов происходит различными путями. Каждый коннексон может состоять из коннексинов одного вида (гомотипический вариант) или из различных коннексинов (гетеротипический вариант). Соответственно, канал, образованный одинаковыми коннексонами, является гомомерным, а разными – гетеромерным [36].

Важно отметить, что коннексоны могут функционировать и вне сборки в полноценные щелевые контакты, в форме так называемых гемиканалов. Среди глиальных наиболее изучены гемиканалы, содержащие Cx43 [37]. Показано, что спектр передаваемых гемиканалами веществ схож с таковым у щелевых контактов, однако их роль может быть более значимой в условиях патологии, например, при ишемическом повреждении, чем в физиологических условиях [38]. Регуляция работы гемиканалов осуществляется по тем же принципам, что и для щелевых контактов: их открытие происходит при снижении концентрации внеклеточного кальция, алкализации среды или под действием высоких концентраций свободных радикалов [39]. Предполагается, что высвобождение глутамата из астроцитов может происходить в основном через гемиканалы [40]. Молекулы, передаваемые через щелевые контакты, должны иметь размер не более 1 кДа и обладать гидрофильными свойствами, при этом заряд молекулы не влияет на транспорт. К числу таких веществ

относятся аденозин, АТФ, АДФ, инозитол-3-фосфат, цАМФ, цГТФ, ионы Ca^{2+} и K^+ , глутамат, глутатион, глицин, а также есть данные о передаче некоторых транскрипционных факторов [41].

Передача биологически значимых веществ посредством гап-контактов играет важную роль в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений нервной ткани. В условиях ишемии через эти контакты первоначально может происходить передача кислорода, макроэргических соединений и необходимых субстратов [42, 43]. Однако с нарастанием гипоксии через щелевые контакты начинают транспортироваться вредоносные соединения, такие как свободные радикалы, ионы Ca^{2+} , вторичные мессенджеры, протеинкиназы и фосфолипазы [44]. Этот поток соединений, с одной стороны, может прямо или опосредованно повреждать клеточные структуры и запускать апоптоз, а с другой стороны, может, временно демпфируя изменения, сдвигать внутриклеточный рН в кислую сторону, препятствуя своевременному закрытию щелевых контактов и, тем самым, отграничению очага ишемии от интактной ткани.

Функциональные астроцитарные сети и их роль при ишемии

Открытие кальциевого сигналинга и существования щелевых контактов дало начало концепции функционального астроцитарного синцития, позволяющего осуществлять поток ионов и гидрофильных молекул между клетками. Позднее было показано, что щелевые контакты снижают электрическое сопротивление между астроцитами, что может приводить к явлению синцитиальной изопотентности, при котором соседние клетки выравнивают свои мембранные потенциалы, и весь синцитий ведет себя как единое электрофизиологическое целое. Это явление было обнаружено в астроцитах гиппокампа и серого вещества спинного мозга [45].

В настоящее время развивается гипотеза о существовании астроцитарных сетей с более специализированной организацией, нежели однородный синцитий. Эксперименты с введением внутриклеточного красителя в отдельные астроциты выявили наличие немеченых клеток в периметре диффузии, что свидетельствует о преференциальных связях внутри определенных субпопуляций астроцитов [46]. Такая специализация была обнаружена в бочкообразной коре [47], обонятельных клубочках [48] и баррелоидном поле таламуса грызунов [46]. Механизм этой избирательности может быть связан с гетерогенностью астроцитов по их морфологическим, молекулярным и функциональным свойствам, а также с гетерогенной экспрессией коннексинов Cx43 и Cx30 , их кратковременной регуляцией или пространственным распределением во время развития. Таким образом, астроглиальные сети, родственные нейронным ансамблям, тонко организованы в анатомические и функциональные компартменты, что, вероятно, способствует точности локальной обработки нейрональной информации [49, 50].

При ишемическом повреждении головного мозга астроциты играют сложную и многогранную роль. В ответ на повреждение они претерпевают морфологические изменения, такие как гиперплазия и гипертрофия [51], и активируются под действием цитокинов ($\text{TGF-}\alpha$, CNTF , IL-1 , IL-6 , KLK6), что приводит к развитию реактивного астроглиоза [52]. Реактивные астроциты формируют удлиненные отростки вокруг ишемического очага, а впоследствии образуют глиальный рубец вокруг зоны некроза.

Функциональная роль глиального рубца противоречива. С одной стороны, реактивные астроциты в рубце экспрессируют молекулы, ингибирующие регенерацию аксонов, такие как протеогликаны хондроитинсульфата (CSPG), которые создают серьезное препятствие для роста аксонов. С другой стороны, глиальный рубец изолирует место повреждения от жизнеспособной ткани, предотвращая каскадное распространение повреждения и ограничивая диффузию вредных факторов из очага [53, 54]. Показано, что в зависимости от тяжести поражения, рубец может исчезать со временем, при

незначительных формах реактивного астроглиоза, в то время как в более тяжелых случаях образование рубца может быть постоянным [55].

Неоднозначна и роль межastroцитарных щелевых контактов при ишемии. Хотя их количество в острой фазе снижается, оставшиеся открытые каналы могут способствовать распространению от умирающих клеток к здоровым проапоптотическим сигналам, таких как перегрузка кальцием, что может увеличивать объем повреждения. Эксперименты с блокаторами щелевых контактов (карбенексолон, октанол, галотан) на культурах ткани гиппокампа показали снижение распространения гибели клеток после гипоксического повреждения [56, 57]. В то же время, в других экспериментальных условиях была показана защитная роль щелевых контактов, которые в смешанных культурах нейронов и астроцитов снижали чувствительность нейронов к окислительному повреждению, стабилизируя кальциевый гомеостаз и рассеивая окислительный стресс [58]. Блокирование контактов или генетическое нокаутирование коннексина-43 у мышей приводило к усилению повреждения нейронов и увеличению объема инфаркта после ишемического инсульта [59].

Ранним и опасным проявлением инсульта является отек головного мозга. Отек астроцитов первоначально возникает как осмотическое следствие повышенного поглощения глутамата, ионов K^+ и лактата в их сосудистых терминалях [60, 61]. Это приводит к повышению внутримозгового давления и усугублению ишемии. Ключевую роль в транспорте воды в астроциты играет аквапорин-4 (AQP4) [62]. Показано, что делеция AQP4 у мышей уменьшает отек астроцитов и мозга и улучшает неврологический исход после ишемии. При этом в фазе развития вторичного отека экспрессия AQP4 в периваскулярных терминалях астроцитов увеличивается [63, 64].

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет заключить, что астроциты представляют собой не просто пассивный элемент нервной ткани, а являются ключевыми участниками интегративных процессов в ЦНС. Их способность к двусторонней коммуникации с нейронами в рамках «трехстороннего синапса», формирование сложных функциональных сетей посредством кальциевого сигналинга и щелевых контактов, а также активная роль в регуляции мозгового кровотока и поддержании гомеостаза подчеркивают их фундаментальное значение в норме. В условиях патологии, такой как ишемический инсульт, астроциты демонстрируют дуалистический ответ: с одной стороны, их реакция направлена на ограничение очага повреждения и нейропротекцию, а с другой – отдельные аспекты их активности (формирование рубца, распространение апоптотических сигналов, отек) могут усугублять повреждение и препятствовать восстановлению. Эта двойственная, контекст-зависимая природа astroцитарного ответа делает их чрезвычайно перспективными, но и сложными мишенями для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию их функций для улучшения исходов ишемического поражения головного мозга.

Список литературы:

1. Rasband M. N. Glial Contributions to Neural Function and Disease // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 355-361.
2. Giovannoni F., Quintana F. J. The Role of Astrocytes in CNS Inflammation // *Trends in Immunology*. – 2020. – Т. 41, № 9. – С. 805-819.
3. Potokar M., Morita M., Wiche G., Jorgačevski J. The Diversity of Intermediate Filaments in Astrocytes // *Cells*. – 2020. – Т. 9, № 7.

4. Lebkuechner I., Wilhelmsson U., Möllerström E., Pekna M., Pekny M. Heterogeneity of Notch signaling in astrocytes and the effects of GFAP and vimentin deficiency // *Journal of Neurochemistry*. – 2015. – Т. 135, № 2. – С. 234-248.
5. Stelfa G., Vavers E., Svalbe B., Serzants R., Miteniece A., Lauberte L., Grinberga S., Gukalova B., Dambrova M., Zvejniece L. Reduced GFAP Expression in Bergmann Glial Cells in the Cerebellum of Sigma-1 Receptor Knockout Mice Determines the Neurobehavioral Outcomes after Traumatic Brain Injury // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Т. 22, № 21.
6. Moon Y., Kim H. J., Kim J. Y., Kim H., Kim W. R., Sun W. Different expression of human GFAP promoter-derived GFP in different subsets of astrocytes in the mouse brain // *Animal Cells and Systems*. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 268-273.
7. Petrelli F., Bezzi P. Novel insights into gliotransmitters // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2016. – Т. 26. – С. 138-145.
8. Harada K., Kamiya T., Tsuboi T. Gliotransmitter Release from Astrocytes: Functional, Developmental, and Pathological Implications in the Brain // *Frontiers in Neuroscience*. – 2016. – Т. 9.
9. Liu H., Leak R. K., Hu X. Neurotransmitter receptors on microglia // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 52-58.
10. Kim Y., Park J., Choi Y. K. The Role of Astrocytes in the Central Nervous System Focused on BK Channel and Heme Oxygenase Metabolites: A Review // *Antioxidants*. – 2019. – Т. 8, № 5.
11. Ojo J. O., Rezaie P., Gabbott P. L., Stewart M. G. Impact of age-related neuroglial cell responses on hippocampal deterioration // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2015. – Т. 7.
12. Kettenmann H., Verkhratsky A. Glial Cells // *Neuroscience in the 21st Century*, 2013. – С. 475-506.
13. Shan L., Zhang T., Fan K., Cai W., Liu H. Astrocyte-Neuron Signaling in Synaptogenesis // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – Т. 9.
14. Verkhratsky A., Butt A., Li B., Illes P., Zorec R., Semyanov A., Tang Y., Sofroniew M. V. Astrocytes in human central nervous system diseases: a frontier for new therapies // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2023. – Т. 8, № 1.
15. Verkhratsky A. Patching the glia reveals the functional organisation of the brain // *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. – 2006. – Т. 453, № 3. – С. 411-420.
16. Verkhratsky A., Semyanov A. Physiology of neuroglia of the central nervous system // *Neuroglia in the Healthy Nervous System, Part I*, 2025. – С. 69-91.
17. Santello M., Calì C., Bezzi P. Gliotransmission and the Tripartite Synapse // *Synaptic Plasticity*, 2012. – С. 307-331.
18. Halassa M. M., Haydon P. G. The tripartite synapse // *Astrocytes in (Patho)Physiology of the Nervous System*, 2009. – С. 407-415.
19. Goenaga J., Araque A., Kofuji P., Herrera Moro Chao D. Calcium signaling in astrocytes and gliotransmitter release // *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. – 2023. – Т. 15.
20. Scemes E., Giaume C. Astrocyte calcium waves: What they are and what they do // *Glia*. – 2006. – Т. 54, № 7. – С. 716-725.

21. Musotto R., Wanderlingh U., Pioggia G. Ca²⁺ waves in astrocytes: computational modeling and experimental data // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2025. – Т. 19.
22. Leybaert L., Sanderson M. J. Intercellular Ca²⁺ Waves: Mechanisms and Function // *Physiological Reviews*. – 2012. – Т. 92, № 3. – С. 1359-1392.
23. Locovei S., Wang J., Dahl G. Activation of pannexin 1 channels by ATP through P2Y receptors and by cytoplasmic calcium // *FEBS Letters*. – 2005. – Т. 580, № 1. – С. 239-244.
24. Zhou Z., Ikegaya Y., Koyama R. The Astrocytic cAMP Pathway in Health and Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Т. 20, № 3.
25. Nowacka A., Śniegocki M., Ziółkowska E. A. Calcium Dynamics in Astrocyte-Neuron Communication from Intracellular to Extracellular Signaling // *Cells*. – 2025. – Т. 14, № 21.
26. Weaver A. K., Bomben V. C., Sontheimer H. Expression and function of calcium-activated potassium channels in human glioma cells // *Glia*. – 2006. – Т. 54, № 3. – С. 223-233.
27. Woll K. A., Van Petegem F. Calcium-release channels: structure and function of IP₃ receptors and ryanodine receptors // *Physiological Reviews*. – 2022. – Т. 102, № 1. – С. 209-268.
28. Taylor C. W., Tovey S. C. IP₃ Receptors: Toward Understanding Their Activation // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2010. – Т. 2, № 12. – С. a004010-a004010.
29. Joseph U. G., Oyovwi M. O., Jeroh E., Esuku D. T., Ben-Azu B. Dysfunctional Astrocyte Metabolism: A Driver of Imbalanced Excitatory/Inhibitory Tone and Support for Therapeutic Intervention Targets // *Journal of Molecular Pathology*. – 2025. – Т. 6, № 2.
30. Mishra A. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature // *The Journal of Physiology*. – 2016. – Т. 595, № 6. – С. 1885-1902.
31. Filosa J. A., Iddings J. A. Astrocyte regulation of cerebral vascular tone // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2013. – Т. 305, № 5. – С. H609-H619.
32. MacVicar B. A., Newman E. A. Astrocyte Regulation of Blood Flow in the Brain // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2015. – Т. 7, № 5.
33. Mishra A., Gordon G. R., MacVicar B. A., Newman E. A. Astrocyte Regulation of Cerebral Blood Flow in Health and Disease // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2024.10.1101/cshperspect.a041354.
34. Sáez J. C., Contreras J. E., Bukauskas F. F., Retamal M. A., Bennett M. V. L. Gap junction hemichannels in astrocytes of the CNS // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 2003. – Т. 179, № 1. – С. 9-22.
35. Kirichenko E. Y., Skatchkov S. N., Ermakov A. M. Structure and Functions of Gap Junctions and Their Constituent Connexins in the Mammalian CNS // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 107-119.
36. Kutova O. M., Pospelov A. D., Balalaeva I. V. The Multifaceted Role of Connexins in Tumor Microenvironment Initiation and Maintenance // *Biology*. – 2023. – Т. 12, № 2.
37. Scemes E., Spray D. C., Meda P. Connexins, pannexins, innexins: novel roles of “hemichannels” // *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. – 2008. – Т. 457, № 6. – С. 1207-1226.
38. Peng B., Xu C., Wang S., Zhang Y., Li W. The Role of Connexin Hemichannels in Inflammatory Diseases // *Biology*. – 2022. – Т. 11, № 2.

39. Bayraktar E., Lopez-Pigozzi D., Bortolozzi M. Calcium Regulation of Connexin Hemichannels // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Т. 25, № 12.
40. Satarker S., Bojja S. L., Gurram P. C., Mudgal J., Arora D., Nampoothiri M. Astrocytic Glutamatergic Transmission and Its Implications in Neurodegenerative Disorders // *Cells*. – 2022. – Т. 11, № 7.
41. Untiet V., Verkhratsky A. How astrocytic chloride modulates brain states // *BioEssays*. – 2024. – Т. 46, № 6.
42. Chen W., Mao T., Ma R., Xiong Y., Han R., Wang L. The role of astrocyte metabolic reprogramming in ischemic stroke (Review) // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2025. – Т. 55, № 3.
43. Liang Z., Wang X., Hao Y., Qiu L., Lou Y., Zhang Y., Ma D., Feng J. The Multifaceted Role of Astrocyte Connexin 43 in Ischemic Stroke Through Forming Hemichannels and Gap Junctions // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Т. 11.
44. Schulz R., Gorge P. M., Görbe A., Ferdinandy P., Lampe P. D., Leybaert L. Connexin 43 is an emerging therapeutic target in ischemia/reperfusion injury, cardioprotection and neuroprotection // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – Т. 153. – С. 90-106.
45. Ma B., Buckalew R., Du Y., Kiyoshi C. M., Alford C. C., Wang W., McTigue D. M., Enyeart J. J., Terman D., Zhou M. Gap junction coupling confers isopotentiality on astrocyte syncytium // *Glia*. – 2015. – Т. 64, № 2. – С. 214-226.
46. Claus L., Philippot C., Griemsmann S., Timmermann A., Jabs R., Henneberger C., Kettenmann H., Steinhäuser C. Barreloid Borders and Neuronal Activity Shape Panglial Gap Junction-Coupled Networks in the Mouse Thalamus // *Cerebral Cortex*. – 2016.10.1093/cercor/bhw368.
47. Houades V., Koulakoff A., Ezan P., Seif I., Giaume C. Gap Junction-Mediated Astrocytic Networks in the Mouse Barrel Cortex // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Т. 28, № 20. – С. 5207-5217.
48. Roux L., Benchenane K., Rothstein J. D., Bonvento G., Giaume C. Plasticity of astroglial networks in olfactory glomeruli // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – Т. 108, № 45. – С. 18442-18446.
49. Zonca L., Bellier F. C., Milior G., Aymard P., Visser J., Rancillac A., Rouach N., Holcman D. Unveiling the functional connectivity of astrocytic networks with AstroNet, a graph reconstruction algorithm coupled to image processing // *Communications Biology*. – 2025. – Т. 8, № 1.
50. Halassa M. M., Haydon P. G. Integrated Brain Circuits: Astrocytic Networks Modulate Neuronal Activity and Behavior // *Annual Review of Physiology*. – 2010. – Т. 72, № 1. – С. 335-355.
51. Liu Z., Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke // *Progress in Neurobiology*. – 2016. – Т. 144. – С. 103-120.
52. Shen X.-Y., Gao Z.-K., Han Y., Yuan M., Guo Y.-S., Bi X. Activation and Role of Astrocytes in Ischemic Stroke // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2021. – Т. 15.
53. Chen W., Su G., Chai M., An Y., Song J., Zhang Z. Astroglial scar in ischemic stroke - focused on mechanism and treatment // *Experimental Neurology*. – 2025. – Т. 385.

54. Kajihara H., Tsutsumi E., Kinoshita A., Nakano J., Takagi K., Takeo S. Activated astrocytes with glycogen accumulation in ischemic penumbra during the early stage of brain infarction: immunohistochemical and electron microscopic studies // *Brain Research*. – 2001. – Т. 909, № 1-2. – С. 92-101.
55. Sofroniew M. V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation // *Trends in Neurosciences*. – 2009. – Т. 32, № 12. – С. 638-647.
56. Frantseva M. V., Kokarovtseva L., Naus C. G., Carlen P. L., MacFabe D., Perez Velazquez J. L. Specific Gap Junctions Enhance the Neuronal Vulnerability to Brain Traumatic Injury // *The Journal of Neuroscience*. – 2002. – Т. 22, № 3. – С. 644-653.
57. Spray D. C., Hanstein R., Lopez-Quintero S. V., Stout R. F., Suadicani S. O., Thi M. M. Gap junctions and Bystander effects: Good Samaritans and executioners // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 1-15.
58. Blanc E. M., Bruce-Keller A. J., Mattson M. P. Astrocytic Gap Junctional Communication Decreases Neuronal Vulnerability to Oxidative Stress-Induced Disruption of Ca²⁺ Homeostasis and Cell Death // *Journal of Neurochemistry*. – 2002. – Т. 70, № 3. – С. 958-970.
59. Siushansian R., Bechberger J. F., Cechetto D. F., Hachinski V. C., Naus C. C. G. Connexin43 null mutation increases infarct size after stroke // *Journal of Comparative Neurology*. – 2001. – Т. 440, № 4. – С. 387-394.
60. Lafrenaye A. D., Simard J. M. Bursting at the Seams: Molecular Mechanisms Mediating Astrocyte Swelling // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Т. 20, № 2.
61. Walch E., Murphy T. R., Cuvelier N., Aldoghmi M., Morozova C., Donohue J., Young G., Samant A., Garcia S., Alvarez C., Bilas A., Davila D., Binder D. K., Fiacco T. A. Astrocyte-Selective Volume Increase in Elevated Extracellular Potassium Conditions Is Mediated by the Na⁺/K⁺ ATPase and Occurs Independently of Aquaporin 4 // *ASN Neuro*. – 2020. – Т. 12, № 1.
62. Szu J. I., Binder D. K. The Role of Astrocytic Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity and Learning and Memory // *Frontiers in Integrative Neuroscience*. – 2016. – Т. 10.
63. Manley G. T., Fujimura M., Ma T., Noshita N., Filiz F., Bollen A. W., Chan P., Verkman A. S. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke // *Nature Medicine*. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 159-163.
64. Fukuda A. M., Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation // *Journal of Neuroinflammation*. – 2012. – Т. 9, № 1.