

2. *Богданов А. В.* Структурная характеристика аденогипофиза человека в эмбриональном периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2005.
3. *Борисов И. Н., Дунаев П. В., Бажанов А. Н.* Филогенетические основы тканевой организации животных. Новосибирск: Наука, 1986.
4. *Вакулина О. Э.* Морфофункциональные параллели состояния печени и регенерации скелетных тканей при описторхозной инвазии (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2008.
5. *Вихарева Л. В.* Закономерности нефрогенеза в процессе формирования окончательной почки человека в пренатальном периоде онтогенеза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Тюмень, 2009.
6. *Пантелеев С. М., Вихарева Л. В., Соловьев Г. С., Янин В. Л.* Метанефрос (нефроногенез). Тюмень, 2006.
7. *Смышляева Р. К.* Структурная и морфометрическая характеристика нефроногенеза провизорного органа – первичной почки птицы: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Томск, 2006.
8. *Соловьев Г. С., Янин В. Л., Новиков В. Д., Пантелеев С. М.* Принцип провизорности в морфогенезах. Тюмень: Академия, 2000.
9. *Соловьев Г. С., Янин В. Л., Пантелеев С. М., Вихарева Л. В., Богданов А. В.* Феномен провизорности в системе магистральных механизмов эволюционирования биологического субстрата // *Морфология*. 2008. Т. 133. № 2. С. 126.
10. *Струихина О. В.* Структурная и морфометрическая характеристика яичника человека в эмбриональном и плодном периодах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2006.
11. *Шмальгаузен И. И.* Проблемы Дарвинизма. Л.: Наука, 1969.
12. *Янин В. Л., Дунаев П. В., Соловьев Г. С., Пантелеев С. М., Матаев С. И.* Мезонефрос. Екатеринбург, 2000.

*Коржевский Д. Э., Гилерович Е. Г., Кирик О. В.,  
Сухорукова Е. Г., Гиляров А. В.*

## **СТВОЛОВЫЕ И ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

*Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы (руководитель – д. м. н. Д. Э. Коржевский) отдела общей и частной морфологии НИИ Экспериментальной медицины СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург, e-mail: iemmorphol@yandex.ru*

Длительное время в нейробиологии господствовало представление о том, что дегенерирующие структуры ЦНС млекопитающих и человека не восстанавливаются. Оно было сформулировано в начале XX века выдающимся испанским нейроморфологом С. Рамон-и-Кахалем [14]. В настоящее время истинность этого утверждения все чаще подвергается сомнению. Современные представления

о регенераторных возможностях нервной ткани головного мозга млекопитающих основываются на концепции нейральных стволовых клеток, которая явилась результатом многолетнего изучения пролиферативных потенциалов клеток ЦНС как *in situ*, так и в условиях культивирования *in vitro* и была сформулирована на рубеже XX–XXI вв. (подробнее см. обзоры [1, 3, 7, 12]). Согласно этим представлениям нейральные стволовые клетки присутствуют в дифинитивной нервной ткани и могут, пролиферируя и дифференцируясь, участвовать в восстановлении утраченных в результате травмы или заболевания популяций нервных и глиальных клеток.

То, что пролиферация клеток в ЦНС может происходить не только в эмбриональный период развития, но и в ходе постнатального онтогенеза, было известно достаточно давно [9]. Однако предполагалось, что пролиферируют преимущественно глиальные клетки и их предшественники (так называемые глиобласты или спонгиобласты). В настоящее время считается доказанным, что в результате пролиферации нейральных стволовых и прогениторных клеток (НСПК) могут образоваться непролиферирующие предшественники нейронов – нейробласты, которые обладают способностью к миграции и дифференцировке в нейроны. Подобные данные не вызывают сомнений, когда речь идет о субвентрикулярной пролиферативной зоне конечного мозга и субгранулярной зоне зубчатой фации гиппокампа. Для других областей ЦНС данные о возможности постнатального нейрогенеза не столь убедительны. Тем не менее из различных участков головного мозга лабораторных животных и человека удается получить клетки, которые *in vitro* способны формировать нейросферы (одно из свойств нейральных стволовых клеток) и экспрессировать нейрональные дифференцировочные маркеры. В связи с особенностями культивирования клеток *in vitro* (использование различных стимулирующих добавок к питательным средам, нарушение естественного микроокружения и цитоархитектоники) сохраняются сомнения в правильности интерпретации полученных данных как свидетельства наличия полипотентных клеток в ЦНС, способных к пролиферации и дифференцировке в нейроны *in situ*.

Один из важных вопросов, относящихся к проблеме нейральных стволовых клеток, который интересует нейроморфологов, заключается в определении этих клеток в головном мозге. До настоящего времени среди специалистов нет единомыслия в вопросе о морфологии нейральных стволовых и прогениторных клеток. На роль НСПК претендуют не только особые клетки субвентрикулярной зоны, пролиферацию которых нетрудно зарегистрировать, используя методы автордиографии, бромдезоксисуридин либо пролиферативные маркеры [5], но и астроциты [10], эпендимоциты и клетки сосудистого сплетения. Даже использование большого спектра иммуномаркеров, которые должны выявлять НСПК, не позволяет дать однозначную морфологическую характеристику этих клеток. Создается впечатление, что популяция НСПК головного мозга неоднородна.

В ходе исследований, выполненных в лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ИЭМ, было установлено, что наиболее часто используемый для

маркирования нейральных стволовых клеток белок промежуточных филаментов нестин может быть обнаружен как в НСПК в типичных областях их локализации (субвентрикулярная зона), так и в постмитотических высокодифференцированных клетках вне головного мозга — в подоцитах почечного тельца [4]. В головном мозге нестин выявлен и в эндотелии формирующихся капилляров на этапах пренатального и раннего постнатального онтогенеза [2]. Кроме того, ранее установлено, что ряд нейрональных маркеров, таких, как нейрон-специфическая енолаза, MAP2 и др., может экспрессироваться глиальными клетками [11]. Эти факты показывают, что трактовка результатов исследований, выполненных с использованием нейральных дифференцировочных маркеров, должна быть осторожной. При этом необходимо принимать во внимание не только данные по колокализации продуктов иммуноцитохимических реакций, но и морфологические особенности выявленных клеток, а также распределение клеток в пределах различных участков мозга.

Другой вопрос, относящийся к рассматриваемой проблеме, который интересует в первую очередь неврологов, — это вопрос об эффективности восстановительных процессов, протекающих в ЦНС при участии НСПК. На этот вопрос в настоящее время определенного ответа нет. Многочисленные исследования свидетельствуют о возможности получить *in vitro* клетки, по-видимому, подходящие для коррекции патологических состояний путем трансплантации, однако клиническая эффективность подобной экспериментальной терапии пока невысока. Более удачными оказались эксперименты по использованию для активации восстановительных процессов в ЦНС сингенных мезенхимных стволовых клеток (МСК) [6, 13].

Отсутствие убедительных клинических результатов от терапевтического применения предполагаемых НСПК и их производных, возможно, связано с несколькими причинами. Во-первых, пока не удастся получить из НСПК *in vitro* достаточное число нейронов заданной дифференцировки. Во-вторых, *in vivo* не удастся воспроизвести те обнадеживающие результаты по индукции дифференцировки по нейрональному фенотипу, которых удалось добиться в исследованиях, выполненных *in vitro*. Кроме того, не ясны закономерности миграции клеток-предшественников в зрелом головном мозге, а также не определен механизм включения новообразованных нейронов в существующую систему связей. Тем не менее анализ собственных данных и результатов других фундаментальных исследований свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения нейрогенеза. Факты, указывающие на недостаточную эффективность предлагающихся терапевтических подходов с использованием клеточных технологий [8, 15], обнаруживают неполноту наших знаний о механизмах регуляции нейрогенеза в норме и при патологии. Существование противоречий в представлениях о предполагаемых источниках НСПК однозначно свидетельствует о необходимости новых, более глубоких исследований структурной организации и клеточного состава пролиферативных зон головного мозга, результаты которых приблизят нас к решению до сих пор нерешенного вопроса о принципиальной возможности реконструкции поврежденного мозга при помощи клеточных технологий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Викторов И. В.* Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток *in vivo* и *in vitro* // Известия АН. 2001. № 6. С. 646–655.
2. *Гиляров А. В., Коржевский Д. Э., Отеллин В. А.* Изменение состава промежуточных филаментов в клетках конечного мозга крыс в ранний постнатальный период онтогенеза // Журн. эвол. биохимии и физиол. 2009. Т. 45. № 1. С. 130–137.
3. *Дыбан А. П., Дыбан П. А.* Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине // Мед. академ. журн. 2002. Т. 2. № 3. С. 3–24.
4. *Кирик О. В., Коржевский Д. Э.* Экспрессия маркера нейральных стволовых клеток нестина в почке крысы и человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2009. № 2. С. 105–107.
5. *Коржевский Д. Э., Гилерович Е. Г., Хожай Л. И.* и др. Модификация гистогенетических процессов в нервной ткани крысы после введения дексаметазона в период пренатального развития // Морфология. 2005. Т. 127. № 3. С. 72–74.
6. *Соколова И. Б., Зинькова Н. Н., Билибина А. А.* и др. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте // Клеточная трансплантология и тканевая терапия. 2007. № 2. С. 54–62.
7. *Сосунов А. А., Челышев Ю. А.* Стволовая нервная клетка мозга // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 1. С. 17–28.
8. *Угрюмов М. В., Коновалов А. Н., Гусев Е. И.* Итоги и перспективы использования клеточных технологий в лечении неврологических заболеваний // Вестник РАМН. 2004. № 11. С. 8–17.
9. *Altman J.* Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. Postnatal growth and differentiation of the mammalian brain, with implications for a morphological theory of memory // Anat Rec. 1963. Vol. 145. P. 573–591.
10. *Doetsch F., Caille I., Lim D. A.* et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain // Cell. 1999. Vol. 97. P. 703–716.
11. *Lin R. C., Matesic D. F.* Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase and microtubule-associated protein 2 in reactive Astrocytes after injury in the adult forebrain // Neuroscience. 1994. Vol. 60. P. 11–16.
12. *Okano H., Sawamoto K.* Neural stem cells: involvement in adult neurogenesis and CNS repair // Phil. Trans. R. Soc. B. 2008. Vol. 363. P. 2111–2122.
13. *Pavlichenko N., Sokolova I., Vijde S.* et al. Mesenchymal stem cells transplantation could be beneficial for treatment of experimental ischemic stroke in rats // Brain Res. 2008. Vol. 1233. N 14. P. 203–213.
14. *Ramon y Cajal S.* Degeneration and regeneration of the nervous system. New York: Haffner Publishing Co., 1928. Vol. 2. P. 750.
15. *Seidenfaden R.* et al. Glial conversion of SVZ-derived committed neuronal precursors after ectopic grafting into the adult brain // Mol Cell Neurosci. 2006. Vol. 32. N 1–2. P. 187–198.