

Обухов Д. К.<sup>1</sup>, Пущина Е. В.<sup>2</sup>, Вараксин А. А.<sup>2</sup>

## СТРУКТУРА ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗОН В ЦНС ВЗРОСЛЫХ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

<sup>1</sup>Кафедра цитологии и гистологии (заведующая – проф. А. Д. Харазова)  
биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета,  
Санкт-Петербург, e-mail: dkobukhov@yandex.ru

<sup>2</sup>Институт биологии моря им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток,  
e-mail: puschina@mail.ru

**Введение.** Открытие процессов нейрогенеза в мозге взрослых млекопитающих поставило вопрос об организации пролиферативных зон в структурах ЦНС у представителей других классов позвоночных животных. Этот вопрос интересен в плане возможного использования их как модельных объектов в изучении механизма постнатального нейрогенеза [2, 19, 32, 35, 49]. В работе представлен краткий обзор собственных и литературных данных об организации таких зон в структурах ЦНС млекопитающих и представителей других групп позвоночных животных.

**Организация пролиферативных зон в мозге млекопитающих.** Зоны взрослого нейрогенеза у млекопитающих, включая приматов, обнаружены в *субвентрикулярной зоне (SVZ)* латеральных мозговых желудочков конечного мозга и в *субгранулярной зоне (SGZ)* зубчатой фасции гиппокампа [15, 22, 29, 30]. Наличие подобных зон в других отделах ЦНС млекопитающих в настоящее время не доказано, а имеющиеся данные носят крайне противоречивый характер [17, 24, 25, 42]. *Субвентрикулярная зона (SVZ)* образована несколькими слоями клеток (от двух до пяти), в составе которых выделяют несколько типов клеток [11, 18, 28, 32]. Клетки **типа А** представляют собой незрелые нейроны (*мигрирующие нейробласты*), формирующие небольшие скопления вблизи поверхности желудочка. Эти клетки имеют округлое или овальное тело и, как правило, два коротких отростка, направленных к просвету желудочка и к поверхности мозга. Данные клетки контактируют с соседними астроцитами и обладают способностью к тангентальной миграции вдоль SVZ. Специфическими мембранными маркерами данного типа клеток являются молекулы межклеточной адгезии (PSA–NCAM) и мембранный маркер Dcx (doublecortin). Они также экспрессируют транскрипционный фактор Dlx2, более характерный для клеток-предшественников. Клетки **типа В** (*клетки-предшественники*) находятся в тесном контакте с эпендимой, имеют довольно крупный размер и часто образуют небольшие скопления рядом с группами клеток типа А. В цитоплазме обнаруживается большое количество промежуточных филаментов (ГКФБ, виментин, десмин). Обычно В-клетки контактируют с полостью желудочка и имеют ресничку (9 + 0). Полагают, что ресничка имеет важное значение в регуляции пролиферации этих клеток и их дальнейшей дифференцировки. У млекопитающих выделяют две субпопуляции: **В1** и **В2**. В1-клетки, как полагают, являются потомками клеток **радиальной глии (RG)**, являющихся клетками-предшественниками нейронов и глии, как в процессе эмбрионального периода, так

и в постнатальный период [1, 2, 9, 8, 18, 26]. В2-клетки имеют признаки, типичные для зрелых астроцитов (наличие ГКФБ и мембранного маркера CD133). Клетки **С типа** (*промежуточные посредники*) находятся в тесном контакте с А-клетками и сходны с клетками В и А типов, что создает сложности для их идентификации. При электронно-микроскопических исследованиях около 20 % С-клеток не идентифицируется: клетки с большим количеством глиофиламентов и рибосом рассматривают как **В-С** промежуточный подтип, а клетки со светлой цитоплазмой и меньшим количеством микротрубочек и рибосом – как **С-А** промежуточный подтип. Клетки С-типа экспрессируют Mash1, EGFR и транскрипционный фактор Dlx2, но никогда не имеют маркера, характерного для нейробластов (PSA–NCAM). Таким образом, данный тип клеток следует рассматривать как промежуточную (транзиторную) стадию дифференцировки между клетками В и А типов. Клетки **Е-типа** (*эпендимные клетки*) выстилают полость латерального мозгового желудочка, имеют кубическую форму и несут на апикальной поверхности реснички и микроворсинки. Иммунологически эпендимные клетки характеризуются наличием виментина, белка S-100 и мембранного антигена CD-24. Показано, что эпендимные клетки сохраняют способность к делению и их можно рассматривать как клетки предшественники нейронов. В субвентрикулярной зоне взрослой мыши ежедневно образуется приблизительно 30000 клеток, что соответствует примерно 0,03 % от 110 миллионов клеток во всем мозге взрослой мыши [16, 32]. В *субгранулярной зоне (SGZ)* зубчатой фасции гиппокампа также выявляют несколько типов клеток, образующих нейрогенную зону. Во-первых, это нейрональные *клетки-предшественники (клетки I типа)*, имеющие многие признаки радиальной глии (ГКФБ, нестин, Sox1, Sox 2, GLAST, BLBP, ароматаза В и др.) и являющиеся ее прямыми потомками. Эти клетки способны образовывать не только нейроны, но также астроциты и олигодендроциты, являясь, по сути, мультипотентными стволовыми клетками [9, 13, 18, 26]. Во-вторых – *промежуточные посредники (клетки II типа)*, которые подразделяются на тип **IIa** и **IIb**, что отражает процесс перехода от глиоподобных клеток-предшественников к клеткам, имеющих признаки нейрональной дифференцировки (Dcx, PSA–NCAM). Образовавшиеся *нейробласты (клетки III типа)* мигрируют во внутренний гранулярный слой зубчатой фасции. Там они примерно в течение 4–7 недель дифференцируются в **зрелые гранулярные клетки**, посылающие свои дендриты в молекулярный слой, а аксоны – в зону CA3 гиппокампа [16, 24, 32]. Новые нейроны экспрессируют серию маркеров: Dcx, CRMP4, PSA–NCAM, кальретинин и ряд других, которые характерны для молодых нейронов в период раннего развития [5, 18, 22, 29]. В зубчатой фасции гиппокампа у взрослой крысы ежедневно возникает около 9000 клеток, что соответствует примерно 0,003 % от 330 миллионов клеток во всем мозге [32]. Вновь образованные нервные клетки формируют систему отростков и синапсов и встраиваются в функциональные нейронные сети.

Следует отметить, что, хотя факт интеграции новых нейронов в существующие нейронные сети доказан, функциональные аспекты этого процесса остаются во многом неясными [14, 16, 22, 25, 29, 32].

*Регуляция процессов пролиферации, дифференцировки и миграции в пролиферативных зонах мозга.* Развивающиеся в нейрогенных зонах клетки-предшественники

и их потомки находятся в тесном контакте с целым рядом других клеточных элементов: эндотелиальными клетками капилляров, астроцитами и олигодендроцитами, эпендимой и соседними зрелыми нейронами. Эта совокупность клеток образует своеобразную цитоархитектоническую структуру, называемую **нейрогенной нишей** «**neurogenic niche**» [11]. Эксперименты по трансплантации нейрональных предшественников в разные районы мозга показали важнейшую роль подобного микроокружения на миграцию и дифференцировку нервных и глиальных клеток. Клетки эндотелия играют важную роль в регуляции пролиферации и дифференцировки нейрональных предшественников. Так, при совместном культивировании эксплантата SVZ крысы с эндотелием наблюдалось усиление процессов нейрональной дифференцировки. Более того, именно в зоне нейрогенных ниш наблюдается прямой контакт клеток-предшественников с эндотелием сосудов, обеспечивающих их необходимыми субстратами. Астроциты, входящие в состав гемато-энцефалического барьера, секретируют большое количество факторов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку [8, 13, 22]. Эпендима в зоне нейрогенных ниш также тесно связана с НСК и их потомками, осуществляя их своеобразную защиту, а работа ресничек создает градиент концентрации сигнальных молекул, контролирующих миграцию нейробластов. Показано, что эпендимные клетки стенки латеральных желудочков обладают свойствами клеток-предшественников. Это подтверждается тем фактом, что эпендима экспрессирует транскрипционный фактор Notch-1, являющийся одним из маркеров НСК в период раннего эмбриогенеза [21, 30, 31]. Клетки микроглии активно влияют на процессы нейрогенеза, фагоцитируя часть вновь образующихся нейробластов, подвергающихся апоптозу и участвуя в секреции про- и противовоспалительных факторов [3, 15].

Среди факторов, влияющих на нейрогенез, следует отметить группу транскрипционных факторов (Shh, Sox1, Sox2, Tbr1, Wnt, BMP, Notch1, Pax6 и др). Они действуют на разные стадии нейро- и глиогенеза, причем часто противоположно. Например: транскрипционные факторы Notch1 и BMP подавляют нейрональную дифференцировку, направляя развитие клеток-предшественников в глиальном направлении, а фактор Trb2 наоборот – стимулирует нейрогенез. Фактор Shh (sonic hedgehog) и транскрипционные факторы из семейства Sox регулируют процесс пролиферации клеток-предшественников. Эти факторы могут влиять и на другие этапы нейро-и глиогенеза, проходящие в пролиферативных зонах (миграцию нейробластов, образование определенных типов клеток, формирование отростков у нейронов, развитие синаптических связей). Так, в отсутствие активности гомеобоксных транскрипционных факторов Dlx1 и Dlx2 не дифференцируются ГАМК-эргические нейроны, в противоположность действию фактора Pax6, который стимулирует этот процесс [10, 21, 24, 30, 31].

Разнообразные ростовые факторы (эпидермальный фактор роста – EGF, трансформирующий фактор роста – TGF $\alpha$ , основной фактор роста фибробластов – bFGF, инсулиноподобный ростовой фактор – IGF1, фактор роста эндотелия – VEGF; интерферон гамма – IFN- $\gamma$  и др.) влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников в пролиферативных зонах мозга [24, 32]. Так, интерферон гамма подавляет пролиферацию нейрональных клеток-

предшественников и стимулирует процесс нейронной дифференцировки и рост аксонов.

Такой важный компонент пролиферативных ниш, как молекулы межклеточного матрикса (PSA-NCAM, интегрины, тенасцин-С, хондроитин-сульфаты, ламелин, реелин, нетрин и др.) оказывают существенное влияние на процессы миграции нейро- и глиобластов, как в пределах самих пролиферативных ниш, так и по пути миграции нейробластов к местам их окончательной дифференцировки [22, 30, 31].

Особое место среди сигнальных молекул занимают нейромедиаторы и нейромодуляторы. В настоящее время установлено, что нейроны вскоре после образования из клеток-предшественников и задолго до формирования межнейрональных связей и синаптогенеза начинают секретировать характерные для них сигнальные молекулы. Сигнальные молекулы участвуют в аутокринной и паракринной регуляции дифференцировки нейронов-мишеней, выступая в качестве транскрипционных и/или морфогенетических факторов [44]. Молекулы нейромедиаторов оказывают существенное влияние на развитие клеток в течение эмбриогенеза, а также в ходе постэмбрионального нейрогенеза [2, 7, 27, 31, 34, 37, 38]. Для некоторых нейротрансмиттеров установлены сигнальные механизмы, включая рецепторы, источники высвобождения и молекулы-переносчики. Например, в мозге взрослых млекопитающих такие медиаторы, как ГАМК и глутамат регулируют процессы постэмбрионального нейрогенеза, влияя на формирование и рост дендритных и аксонных ветвлений и установление синаптических связей. При клинических испытаниях антидепрессантов, изменяющих уровень серотонина и норадреналина в ЦНС, было отмечено усиление пролиферации клеток-предшественников в SVZ, стимуляция роста дендритов и ускорение встраивания новых нейронов во взрослый гиппокамп [10, 40, 45].

В последнее время большое внимание уделяется роли особых газообразных посредников (NO, H<sub>2</sub>S, CO) в регуляции процессов нейрогенеза в пре- и постнатальном периодах развития ЦНС. Было показано, что NO регулирует процессы миграции нейробластов и роста аксонных и дендритных ветвлений, пролиферацию и апоптоз, оказывая негативное, в целом, влияние на эти процессы [4, 7, 10, 30, 36, 39, 41].

Таким образом, на судьбу клеток в пролиферативных зонах взрослого мозга оказывают влияние большое количество факторов самого разного вида и происхождения.

**Организация пролиферативных зон в мозге немлекопитающих позвоночных животных.** В последнее десятилетие появилось много исследований по постнатальному нейрогенезу в ЦНС позвоночных животных из разных систематических групп. Было показано, что в организации пролиферативных зон позвоночных имеются как элементы сходства с млекопитающими, так и различия [2, 6, 19, 32, 35, 38].

У *птиц* клетки-предшественники (клетки типа В) расположены в вентрикулярной зоне полушарий, откуда молодые нейробласты (клетки типа А) мигрируют в один из районов дорсальной области полушария (HVC зона – вентрального гиперстиатума). Здесь они дифференцируются в проекционные нейроны, связывающиеся с нейронами т.н. «певческого ядра». Образование новых популяций

нейронов имеет четко выраженный сезонный характер и связан с половым поведением певчих птиц, хотя процесс постнатального нейрогенеза обнаружен и у непевчих птиц, а также в других районах ЦНС птиц (в мозжечке) [19, 23, 33].

Среди *рептилий* постнатальный нейрогенез встречается у ящериц, змей и черепах. В отличие от млекопитающих, в нейрогенной зоне в конечном мозге рептилий продуцируются нейроны, мигрирующие в различные районы полушарий (обонятельную луковицу, зоны кортекса, стриатум, дорсальный вентрикулярный гребень и др.). Авторадиографические исследования показали, что интенсивность взрослого нейрогенеза различается у разных видов рептилий, а также в пределах нейрогенной зоны у одного животного. Основу пролиферативной ниши составляют клетки радиальной глии, которые обладают нейрогенной активностью и формируют монослой на поверхности желудочка. Апоикальные отростки клеток радиальной глии контактируют с наружной поверхностью мозга. По этим отросткам происходит радиальная миграция нейробластов, подобная таковой у млекопитающих в период раннего развития. В отличие от млекопитающих, у взрослых рептилий происходит тангентальная миграция молодых ГАМК-эргических нейронов из района их образования в подкорковых ганглионарных возвышениях в дорсальную кору. Таким образом, процессы взрослого нейрогенеза в ЦНС рептилий очень схожи с таковыми в эмбриогенезе млекопитающих [1, 19, 20, 32, 42].

У низших позвоночных (*амфибий и рыб*) пролиферативные зоны обнаружены в большом количестве участков ЦНС: конечном мозге, гипоталамусе, таламусе, тектуме среднего мозга, мозжечке, стволе мозга и спинном мозге [12, 19, 43]. Расположение пролиферативных зон соответствует нейромерной (сегментарной) закладке отделов нервной системы. Это подтверждается маркированием зон пролиферации в мозге рыб с помощью ядерного антигена пролиферации PCNA и транскрипционного фактора Pax-6 [2, 6, 35, 37, 47]. Непрерывное продуцирование новых клеток, совместно с долговременным выживанием большего их числа возможно связано с постоянным ростом организма рыб после рождения, что приводит к постоянному росту мозга и его отдельных структур. Так, в ЦНС рыбы *Danio rerio* через 30 мин. после инъекции BrdU обнаруживается примерно 6000 меченых клеток [48, 49]. Как и у других позвоночных, у рыб потенциальными клетками-предшественниками являются клетки **радиальной глии** [5, 32, 37, 46]. Регуляция числа выживших новых нейронов происходит через апоптоз, который играет исключительную роль в формировании популяций нейронов. Установлено, что в мозгу трехлетних особей лосося — симы процессы пролиферации и апоптоза активно продолжают, причем соотношения этих процессов в разных отделах мозга существенно различаются [3, 38]. Этот рост является характерной чертой их постнатального развития. У млекопитающих скорость пролиферации клеток в пролиферативных зонах мозга намного ниже, чем у рыб, и с возрастом активность зон существенно падает.

Если суммировать имеющиеся данные по постнатальному нейрогенезу в ЦНС у позвоночных животных, то можно отметить следующее:

1. В ЦНС взрослых млекопитающих, включая высших приматов и человека, в течение длительного периода сохраняются участки, где происходит пролиферация



и дифференцировка новых популяций нервных и глиальных клеток. Эти участки расположены в субвентрикулярной (SVZ) зоне латеральных мозговых желудочков полушарий конечного мозга и в субгранулярной (SGZ) зоне зубчатой фасции гиппокампа. Наличие пролиферативных зон в других участках ЦНС млекопитающих пока не доказано.

2. В ЦНС представителей других классов позвоночных животных (особенно у низших – амфибий и рыб) обнаружено множество таких пролиферативных зон в конечном, промежуточном, среднем, продолговатом и спинном мозге.

3. Процессы пролиферации и дифференцировки новых популяций нервных и глиальных клеток продолжают в нервной системе низших позвоночных в течение более длительного периода, чем у млекопитающих.

4. Популяции клеток-предшественников в различных пролиферативных зонах гетерогенны как в морфологическом, так и функциональном отношении. В качестве таких предшественников могут выступать разные клеточные элементы: радиальная глия и ее потомки, нейрональные прогениторные (матричные) клетки, эпендима, субвентрикулярные астроциты.

5. На пролиферативные зоны действует большое число разнообразных сигнальных молекул и факторов, начиная от транскрипционных факторов и заканчивая нейромедиаторами и газообразными субстанциями.

6. Сходство в организации постнатального нейрогенеза у представителей разных групп позвоночных животных позволяет использовать многих из них в качестве модельных объектов для изучения этого явления, как в условиях нормы, так и при регенерации, что особенно важно для понимания репаративных процессов в мозге человека.

*Работа поддержана грантом ДВО РАН «Дальний восток» № 15-1-6-116 и грантом Президента России МД 4318.2015.4.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Обухов Д. К. Современные представления о развитии, структуре и эволюции неокортекса конечного мозга млекопитающих животных и человека // Вопросы морфологии XXI века. Вып. 1. СПб., 2008. С. 200–223.
2. Обухов Д. К., Пушина Е. В. Нейрогенез и пролиферативные зоны в ЦНС взрослых позвоночных животных // Успехи совр. естествознания. 2013. № 5. С. 18–22.
3. Пушина Е. В., Обухов Д. К. Процессы пролиферации и апоптоза в головном мозгу амурского осетра // Нейрофизиология. 2011. Т. 43.
4. Пушина Е. В., Вараксин А. А., Обухов Д. К. Газообразные посредники в головном мозге симы // Журн.эвол.физиол. и биох. 2012. Т. 48. С. 85–96.
5. Пушина Е. В., Обухов Д. К., Вараксин А. А. Нейрохимические маркеры клеток перивентрикулярной зоны мозга симы *Oncorhynchus masou* // Онтогенез. 2012. Т. 43. С. 39–53.
6. Пушина Е. В., Флейшман М. Ю., Тимошин С. С. Проллиферативные зоны мозга молоди амурского осетра *Acipenser shrenki*. Взаимоотношение с нейромерами и миграцией вторичных матричных зон // Онтогенез. 2007. № 5. С. 345–354.

7. *Aniol V. A., Stepanichev M. Yu.* Nitric oxide and gamma aminobutyric acid as regulators of neurogenesis in the brain of adult mammals: models of seizure activity // *Neurochem. J.* 2007. Vol.1. P. 265–274.
8. *Barkho B. Z., Song, H., Aimone, J. B., Smrt R. D., Kuwabara T., Nakashima K., Gage F. H. and Zhao X.* Identification of astrocyte-expressed factors that modulate neural stem/progenitor cell differentiation. // *Stem Cells Dev.* 2006. Vol. 15. P. 407–421.
9. *Campbell K., Gotz M.* Radial glia: multi-purpose cells for vertebrate brain development // *Trends Neurosci.* 2002. Vol. 25. P. 235–238.
10. *Carreira B., Carvalho C., Araujos M.* Regulation of injuri induced neurogenesis by NO // *Stem Cells Intern.*, 2012. Vol. 7, P. 1–15.
11. *Conover J. R., Notti Q.* The neural stem cell niche // *Cell Tissue Res.* 2008. Vol. 331. P. 211–224.
12. *Chetverukhin V. K., Polenov A. L.* Ultrastructural radioautographic analysis of neurogenesis in the hypothalamus of the adult frog, *Rana temporaria*, with special reference to physiological regeneration of the preoptic nucleus. I. Ventricular zone cell proliferation. // *Cell Tissue Res.* 1993. Vol. 271. P. 341–350.
13. *Doetsch F., Caille I., Lim D., Garcia-Verdugo J., Alvarez-Buylla A.* Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain cell // *Cell.* 1999. Vol. 97. P. 1–20.
14. *Doetsch F., Hen R.* Young and excitable: the function of new neurons in the adult mammalian brain // *Current Opinion in Neurobiology.* 2005. Vol. 15. P. 121–128.
15. *Ekdahl C. T., Kokaia C. T., Lindvall L. L.* Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia // *Neurosci.* 2009. Vol. 158. P. 1021–1029.
16. *Frankland P. W., Kohler S., Josselyn S. A.* Hippocampal neurogenesis and forgetting // *Trends Neurosc.* 2013. Vol. 36. P. 497–505.
17. *Feliciano D. M., Bordey A.* Newborn cortical neurons: only for neonatales? // *Trends Neurosci.* 2013. Vol. 36. P. 51–60.
18. *Gil-Perotin S., Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J. M.* Identification and characterization of neural progenitor cells in the adult mammalian brain // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2009. Vol. 203. P. 1–101.
19. *Grandel H., Brand M.* Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates // *Dev. Genes Evol.* 2013. Vol. 223. P. 131–147.
20. *González-Granero S, Lezameta M, García-Verdugo J. M.* Adult neurogenesis in reptiles // In: *Neurogenesis in the adult brain.* 2011. Springer. Vol 1. P. 169–189.
21. *Imayoshi I., Kageyama R.* The Role of Notch Signaling in Adult Neurogenesis // *Mol. Neurobiol.* 2011. Vol. 44. P. 7–12.
22. *Kazanis I.* Neurogenesis in the Adult Mammalian Brain: How Much Do We Need, How Much Do We Have? // *Curr. Topics Behav. Neurosci.* 2013. Vol.15. P. 3–29.
23. *Kirn J. R.* The relationship of neurogenesis and growth of brain regions to song learning // *Brain Lang.* 2010. Vol. 115. P. 29–44.
24. *Kempermann G.* Adult Neurogenesis // In: *Neuroscience in the 21st Century* (ed. D. W. Pfaff). 2013. Springer. P. 161–178.
25. *Kishi N., Sohur S., Emsley J., Macklis J.* Adult Neurogenesis and Neuronal Subtype Specification in the Neocortex // In: *Neurogenesis in the Adult Brain II: Clinical Implications* (eds. Seki T et al.) 2011. Springer. Ch. 9. P. 173–185.

26. *Lim D. A., Alvarez-Buylla A.* Neural Stem Cells in the Adult Brain. Implications of Their Glial Characteristics // In: *Neural Development and Stem Cells, Second Edition* (ed. M. S. Rao), 2009. Humana Press Inc. Ch. 2. P. 29–47.
27. *Liu X., Bolteus A., Bordey A.* Nonsynaptic GABA-ergic communication and postnatal neurogenesis // In: *The cell cycle in the central nervous system* (ed. Jaringo D.) 2011. Humana Press Inc. P. 95–104.
28. *Merkle F. T., Mirzadeh Z., Alvarez-Buylla A.* Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain // *Science*. 2007. Vol. 317. P. 381–384.
29. *Mello L. E., Longo B. M.* Neurogenesis: A Change of Paradigms // In: *Perspectives of Stem Cells* (ed. H. Ulrich). 2010. Springer Sci. Ch.2. P. 10–33.
30. *Ming G., Song H.* Adult neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant answers and significant questions // *Neuron*. 2011. Vol. 70. P. 687–702.
31. *Mu Y., Lee S. W., Gage F.* Signaling in adult neurogenesis // *Cur. Opin. Neurobiol.* 2010. Vol. 20. P. 416–423.
32. *Neurogenesis in the adult brain* (T. Seki, K. Sawamoto et al., eds.), 2011.
33. *Nottebohm F.* Neuronal replacement in adult brain // *Brain Res. Bull.* 2002. Vol. 57. P. 737–749.
34. *Platel J. C., Laca B., Bordey A.* GABA and glutamate signaling: homeostatic control of adult forebrain neurogenesis // *J. Mol. Histol.* 2007. Vol. 38. P. 602–610.
35. *Pushchina E. V., Obukhov D. K.* Is the brain of cherri salmon *Oncorhynchus masou* – a new model for investigation of postembryonic neurogenesis? // *Engineering*. 2012. Vol. 4. P. 72–79.
36. *Pushchina E. V., Obukhov D. K.* Nitric oxide-factor, which regulates proliferation and apoptosis in the adult brain of amur sturgeon *Acipenser schrenckii* // *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012. Vol. 3. P. 788–804.
37. *Pushchina E. V., Varaksin A. A., Obukhov D. K.* Participation of neurochemical signaling in adult neurogenesis and differentiation // In book: *Neurochemistry* (ed. Th.Heinboocken). 2014. Intech Corp. USA. Ch.8. P. 225–255.
38. *Pushchina E. V., Obukhov D. K., Varaksin A. A.* Features of adult neurogenesis and neurochemical signaling in the Cherry salmon *Oncorhynchus masou* brain // *Neural Reg. Res.* 2013. Vol.8. P. 13–23.
39. *Pushchina E. V., Varaksin A. A., Obukhov D. K.* Cystathionine  $\beta$ -Synthase in the CNS of Masu Salmon *Oncorhynchus masou* (Salmonidae) and Carp *Cyprinus carpio* (Cyprinidae) // *Neurochemical Journal*. 2011. Vol. 5. P. 24–34.
40. *Sahay A., Hen R.* Adult hippocampal neurogenesis in depression // *Nat. Neurosci.* 2007. Vol. 10. P. 1110–1115.
41. *Sarah M., Gibbs M.* Regulation of neuronal proliferation and differentiation by Nitric oxide // *Mol. Neurobiol.* 2003. Vol. 3. P. 107–120.
42. *Stamatakis A., Barbas H., Dermon C. R.* Late granule cell genesis in quail cerebellum. // *J. Comp. Neurol.* 2004. Vol. 474. P. 173–189.
43. *Teles M. C., Sîrbulescu R. F., Wellbrock U. M., Oliveira R. F., Zupanc G. K.* Adult neurogenesis in the brain of the Mozambique tilapia, *Oreochromis mosambicus* // *J. Comp. Physiol. A.* 2012. Vol. 198. P. 427–449.
44. *Ugrumov M. V.* Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality // *Neurochem. Res.* 2010. Vol. 35. P. 837–850.



45. Warner-Schmidt J. L., Duman R. S. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment // *Hippocampus*. 2006. Vol.16. P. 239–249.
46. Zupanc G., Clint S. C. Potential role of radial glia in adult neurogenesis of teleost fish // *Glia*. 2003. Vol. 43. P. 77–86.
47. Zupanc G., Hinsch K., Gage F. H. Proliferation, migration, neuronal differentiation and long-term survival of new cells in the adult zebrafish brain // *J. Comp. Neurol.* 2005. Vol. 488. P. 290–319.
48. Zupanc G. K. Neurogenesis and neuronal regeneration in the adult fish brain // *J. Comp. Physiol. A*. 2006. Vol. 192. P. 649–670.
49. Zupanc G. K. H., Sîrbulescu R. F. Teleost Fish as a Model System to Study Successful Regeneration of the Central Nervous System // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2013. Vol. 367. P. 193–233.

*Одинцова И. А.*

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

*Кафедра гистологии с курсом эмбриологии (заведующая – проф. И. А. Одинцова)  
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург,  
e-mail: odintsova-irina@mail.ru*

---

В течение нескольких десятилетий предметом исследований гистологов Военно-медицинской академии является изучение закономерностей регенерационного процесса, в том числе при заживлении механических и огнестрельных ран. Эта проблема нашла отражение в научных трудах Н. Г. Хлопина, А. А. Заварзина, С. И. Шелкунова, А. А. Клишова и их учеников. Тщательный гистологический анализ регенерации тканей с различными камбиальными свойствами позволил выявить основные закономерности регенерационного гистогенеза, гистионный и клеточно-дифференный состав регенерата на этапах заживления ран [1, 2, 5]. При анализе заживления ран применяются различные методологические подходы, которые зачастую связаны с профилем научной специальности исследователя. Поэтому, несмотря на значительное количество накопленного фактического материала, остаются не до конца исследованными вопросы о клеточных источниках регенерации ряда тканей, участии в этом процессе различных клеточных дифферонов, межтканевых взаимодействиях в регенерате сложного состава. Поскольку в научной литературе имеется мало данных о характеристике жизнедеятельности клеток, формах клеточной гибели, реактивных изменениях клеточных дифферонов, представляется необходимым дальнейшее накопление и систематизация экспериментального материала. Это будет способствовать научному обоснованию лечебных мероприятий и выбору средств оптимизации течения раневого процесса [1].

Гистологический анализ регенерационного гистогенеза неразрывно связан с такими ключевыми понятиями, как камбиальность тканей, пролиферация,