

11. Соловьев Г. С. Дифференцировка скелетогенной ткани в имплантатах // Материалы конференции, посвященной 100-летию кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, 11–14 июня 1968 года. Л., 1968. С.197–199.
12. Соловьев Г. С., Янин В. Л., Новиков В. Д. и др. Принцип провизорности в морфогенезах. Тюмень: Издательский центр «Академия», 2004.
13. Соловьев Г. С. Феномен провизорности в гисто-, органо- и системогенезах // Морфология. 2011. Т. 140, № 5. С. 8–12.
14. Струихина О. В. Структурная и морфометрическая характеристика яичника человека в эмбриональном и плодном периодах: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.00.25). Тюмень, 2006.
15. Хлопин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.–Л.: Изд. АН СССР, 1946.
16. Шидин В. А. Дивергенция органогенеза на этапах формирования провизорных структур в онтогенезе и эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01). Тюмень, 2017.
17. Шилин К. О. Морфогенез стомодеума и его производных в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза у человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук (03.03.04; 14.03.01). Тюмень, 2010.
18. Янин В. Л., Дунаев П. В., Соловьев Г. С. и др. Мезонефрос. Екатеринбург: УрО РАН, 2000.
19. Nash J. F. Jr. Equilibrium points in N-person games // Proc. N.A.S. 1950. Vol. 36. P.48–49.
20. Shoam Y. Multiagent system. Algorithmic, game-theoretic and logical foundations. Cambridge University Press, 2009.

*Коржевский Д. Э.¹, Гилерович Е. Г.¹,
Кирик О. В.¹, Алексеева О. С.²*

МИКРОГЛИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы (руководитель – д. м. н. Д. Э. Коржевский)

отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ»

*²Лаборатория сравнительной физиологии дыхания
(руководитель – член-корр. РАН А. И. Кривченко)*

ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, e-mail: dek2@yandex.ru

Клетки микроглии – микроглиоциты – являются резидентными макрофагами нервной системы и имеют мезенхимное происхождение [1, 2], в отличие от других клеточных элементов нервной ткани, образующихся из нейроэктодермы. Научный интерес к изучению различных аспектов организации и функционирования микроглии центральной нервной системы неуклонно возрастает в связи с открытием всё новых ее функций.

Традиционно микроглию принято рассматривать как ключевой элемент воспалительного процесса, развивающегося в нервной ткани в ответ на повреждающие воздействия [3, 4]. Однако, недавними исследованиями было показано, что функции микроглии охватывают более широкий круг процессов, напрямую не связанных с развитием реакции на повреждение и инициацией воспаления. Установлено, что микроглия осуществляет постоянный мониторинг состояния синаптических структур нейропиля и является одним из главных регуляторов синаптической пластичности [5, 6]. Показано присутствие в области III желудочка головного мозга двух различных форм микроглиоцитов, структурная организация которых и взаимодействие с эпендимой свидетельствуют о существовании непосредственного контакта отростков с цереброспинальной жидкостью, что способствует осуществлению мониторинга состава этой части внутренней среды головного мозга и служит передовым элементом защитной системы ликворэнцефалического барьера [7].

В настоящее время для обозначения основного типа микроглиоцитов, встречающихся в зрелом головном мозге млекопитающих и человека, используют термин «рамнифицированная» (или ветвящаяся) микроглия [8]. Это мелкие многоотростчатые клетки, имеющие очень малый объем перинуклеарной цитоплазмы. Реакция нервной ткани на повреждение сопровождается трансформацией фенотипа клеток микроглии и появлением нескольких новых типичных и переходных форм. К ним относят палочковидные (веретеновидные) и многоядерные формы, амeboидную микроглию, гигантские и эпителиоидные микроглиоциты [9, 10]. Для активированной микроглии характерны три иммунофенотипа, различающиеся по роли в воспалительных и регенераторных реакциях. Это M1 (провоспалительный фенотип), M2a (противовоспалительный фенотип) и M2c (фенотип, характерный для стадии разрешения воспаления и ремоделирования ткани) [11].

Микроглиоциты не являются структурно стабильными клеточными элементами; изменяя длину отростков, они контролируют синаптическую организацию головного мозга [12]. В молекулярном слое коры мозжечка кролика встречаются два различных типа микроглиоцитов – более распространенные клетки с извилистыми сложно-разветвленными отростками и периваскулярные малоотростчатые клетки. Данный факт свидетельствует о том, что, в зависимости от функциональной нагрузки определенных областей мозга, микроглиоциты приобретают соответствующий фенотип. В наиболее развитой синаптической зоне коры мозжечка – молекулярном слое – преобладает рамнифицированная микроглия со сложной организацией отростков, в то время как наличие малоотростчатых периваскулярных микроглиоцитов в мозжечке может указывать на взаимосвязь их структурной организации с выполнением ими защитных функций на уровне гематоэнцефалического барьера [13].

Структура микроглиоцитов неразрывно связана с их функциональным состоянием [14], поэтому изучение морфологических характеристик микроглиоцитов при различных патологических процессах может способствовать пониманию их патогенеза. При малых повреждениях происходит активация собственных микроглиоцитов, отростки микроглиоцитов укорачиваются, клетки принимают амeboидную форму, что позволяет им мигрировать к месту повреждения и участвовать в фагоцитозе поврежденных клеток. С морфологической точки зрения

гипертрофия, ретракция и уменьшение толщины отростков характерны для активированной формы микроглиальных клеток [15]. При больших травматических повреждениях, инсультах, гипоксии в тканях мозга наблюдается повреждение гематоэнцефалического барьера. В этих случаях в очагах повреждения происходит пролиферация собственных микроглиоцитов. Кроме того, в очагах повреждения возможен выход моноцитов из кровеносного русла в ткань мозга. Разветвленная микроглия может поглощать синаптические структуры благодаря специальным механизмам, которые включают фагоцитоз аксонных терминалей и дендритных шипиков, тем самым участвуя в реорганизации нейрональных путей [16].

Активацию микроглии и соответствующее изменение ее морфологических характеристик вызывают липополисахариды, интерферон-гамма, бета-амилоидный пептид, хромогранин А, CD-40 лиганды (CD-154), интерлейкин 1-бета, интерлейкин-6. Ингибиторами микроглиальной активации являются простагландины, опиоиды, стероиды, цАМФ, бензодиазепин, цитокин-10. Важным этапом уменьшения микроглиальной активации на терминальных стадиях процесса является микроглиальный апоптоз [17]. Малые концентрации свинца приводят к уменьшению числа микроглиоцитов [18], в то время как при ишемии наблюдается пролиферация и миграция этих клеток [19]. Этот факт может свидетельствовать о чувствительности клеток микроглии к кислороду.

Гипербарическая оксигенация как широко распространенный в медицинской практике метод насыщения организма кислородом под повышенным давлением, используемый в профилактических и лечебных целях, воздействуя на головной мозг, также приводит к активации микроглии [20]. При увеличении концентрации гипербарического кислорода выше терапевтической наблюдается нейротоксический эффект, выражающийся в развитии кислородных судорог, усиливается продукция в мозге активных форм кислорода, окисляющих клеточные структуры и вызывающих нейрохимические изменения, что и приводит к нейротоксичности [21]. Как один из наиболее важных эффекторных клеточных элементов нервной ткани, опосредующих повреждающее воздействие различных факторов, микроглия чутко реагирует на повреждающие факторы среды.

Таким образом, изучение структуры и функционального состояния микроглиоцитов в норме и при экспериментальной патологии является одной из актуальных задач нейробиологии, направленных на расшифровку тонких механизмов развития нейропатий, возрастных изменений головного мозга и прогрессирующего нейродегенеративных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alliot F., Godin I., Pessac B.* Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1999. Vol. 117. P. 145–152.
2. *Harry G. J., Kraft A. D.* Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects // *Neurotoxicology.* 2012. Vol. 33. P. 191–206.
3. *Graeber M. B., Streit W. J.* Microglia: biology and pathology // *Acta Neuropathol.* 2010. Vol. 119. P. 89–105.

4. *Kreutzberg G. W.* Microglia: a sensor for pathological events in the CNS // *Trends Neurosci.* 1996. Vol. 19. P. 312–318.
5. *Tremblay M., Stevens B., Sierra A. et al.* The role of microglia in the healthy brain // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. P. 16 064–16 069.
6. *Wake H., Moorhouse A. J., Jinno S. et al.* Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. P. 3974–3980.
7. *Кирик О. В., Сухорукова Е. Г., Алексеева О. С., Коржевский Д. Э.* Субэпендимные микроглиоциты III желудочка головного мозга // *Морфология.* 2014. Т. 145, № 2. С. 67–69.
8. *Хожжай Л. И., Отеллин В. А.* Реактивные изменения микроглии в неокортексе и гиппокампе у крыс после воздействия острой перинатальной гипоксии // *Морфология.* 2013. Т. 143, № 1. С. 23–27.
9. *Коржевский Д. Э., Ленцман М. В., Кирик О. В., Отеллин В. А.* Морфологические типы активированной микроглии гиппокампа, наблюдаемые после транзиторной общей ишемии головного мозга // *Морфология.* 2012. Т. 142, № 5. С. 30–33.
10. *Boche D., Perry V.H., Nicoll J.A.* Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013. Vol. 39. P. 3–18.
11. *Varnum M. M., Ikezu T.* The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2012. Vol. 60. P. 251–266.
12. *Wake H., Moorhouse A. J., Jinno S., Kohsaka S., Nabekura J.* Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. P. 3974–3980.
13. *Алексеева О. С., Гилерович Е. Г., Кирик О. В., Коржевский Д. Э.* Структурная и пространственная организация микроглиоцитов молекулярного слоя коры мозжечка кролика // *Морфология.* 2016. Т. 150, № 4. С. 40–43.
14. *Thored P., Heldmann U., Gomes-Leal W., Gisler R., Darsalia V., Taneera J., Nygren J. M., Jacobsen S-E. W., Ekdahl C. T., Kokaia Z., Lindvall O.* Long-term accumulation of microglia with proneurogenic phenotype concomitant with persistent neurogenesis in adult subventricular zone after stroke // *Glia.* 2009. Vol. 57. P. 835–849.
15. *Streit W. J., Mrak R. E., Griffin W. S. T.* Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective // *J. Neuroinflammation.* 2004. Vol. 1. P. 14.
16. *Tremblay M. E.* The role of microglia at synapses in the healthy CNS: novel insights from recent imaging studies // *Neural Glia Biology.* 2011. Vol. 7 (special issue 01 Physiological function of microglia). P. 67–76.
17. *Nakamura Y.* Regulating factors for microglial activation // *Biol. Pharm. Bull.* 2002. Vol. 25. P. 945–953.
18. *Sobin C., Montoya M. G., Parisi N., Schaub T., Cervantes M., Armijos R. X.* Microglial disruption in young mice with early chronic lead exposure // *Toxicol. Lett.* 2013. Vol. 220. P. 44–52.
19. *Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Сухорукова Е. Г., Власов Т. Д.* Структурная организация микроглиоцитов стриатума после транзиторной фокальной ишемии // *Морфология.* 2012. Т. 141, № 2. С. 28–32.

20. *Кирик О. В., Алексеева О. С., Москвин А. Н., Коржевский Д. Э.* Влияние гипербарической оксигенации на состояние субэпендимной микроглии головного мозга крысы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2014. Т. 50, № 4. С. 312–314.
21. *Demchenko I. T., Boso A. E., O'Neill T. J., Bennett P. B., Piantadosi C. A.* Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen // J. Appl. Physiol. 2000. Vol. 88. P. 1381–1389.

*Обухов Д. К.¹, Пущина Е. В.²,
Вараксин А. А.², Стуканева М. Е.²*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ПРЕ- И ПОСТЭМБРИОНАЛЬНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА В ЦНС ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

*¹Кафедра гистологии (заведующая – проф. А. Д. Харазова)
Санкт-Петербургского государственного университета;*

*²Лаборатория клеточной дифференцировки (заведующий – проф. А. А. Реутов)
Национального научного центра морской биологии ДВО РАН, Владивосток;
e-mail: dkobukhov@yandex.ru, puschina@mail.ru;*

Открытие в конце XX века процесса постнатального нейрогенеза в структурах ЦНС позвоночных животных и человека кардинально изменило представления о возможностях нервной ткани к обновлению и регенерации [3, 26, 36, 39, 49]. Было установлено, что во взрослом мозге сохраняются группы камбиальных клеток (потомков нейрональных стволовых клеток – НСК), способных к пролиферации и дифференцировке в зрелые элементы нервной ткани. Молодые нейробласты и глиобласты мигрируют из пролиферативных зон в различные районы мозга и встраиваются в зрелые нейронные структуры. На этот процесс влияет множество факторов, регулируя все этапы сложного нейро- и глиогенеза. В работе представлен обзор собственных и литературных данных по данной теме.

1.1. Структура пролиферативных зон в ЦНС разных групп позвоночных животных и человека. Участки в ЦНС, где были обнаружены НСК, располагаются у представителей разных групп позвоночных животных в разных отделах головного мозга. У млекопитающих животных и человека – это субвентрикулярная зона (SVZ) в районе латеральных желудочков конечного мозга и субгранулярная зона (SGZ) в зубчатой извилине гиппокампа [5, 20]. В последнее время появились данные, что постнатальный нейрогенез у млекопитающих может происходить и в неокортексе [19, 22, 27]. У рептилий и птиц субвентрикулярные нейрогенные зоны в конечном мозге более обширны, чем у млекопитающих, и молодые нейроны и глиальные клетки из этих пролиферативных зон расселяются во многие отделы мозга: обонятельную луковицу, все зоны кортикальной пластинки, стриатум, мозжечок. У амфибий пролиферативные зоны еще более обширны, чем у амниот.