

НЕЙРОГЕНЕЗ И НЕЙРАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

КОРЖЕВСКИЙ Д. Э.

Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии,
ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург

Коржевский Д. Э. Нейрогенез и нейральные стволовые клетки // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 175–182. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В статье обсуждаются современные представления о нейральных стволовых клетках (НСК) и их роли в обеспечении нейрогенеза. Критический анализ современной литературы и данные, полученные в Отделе общей и частной морфологии НИИЭМ СЗО РАМН, свидетельствуют о том, что в ЦНС существует не одна популяция НСК, а несколько типов клеток с различными свойствами, которые способны к пролиферации и дифференцировке в различных направлениях в пределах единого нейрального зачатка. Не исключено, что при особых условиях (травмы, заболевания, гипоксия) в процесс пополнения популяции нейральных предшественников могут включаться и клетки гематогенного происхождения. Справедливость этих предположений должна быть доказана в ходе дальнейших исследований нейрогистогенеза.

Ключевые слова: головной мозг, нейрогенез, нейральные стволовые клетки, пролиферация.

Korzhevskii D. E. Neurogenesis and neural stem cells // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 175–182. Institute of Experimental Medicine of RAMS, St. Petersburg, 197376.

Current views on neural stem cell and their neurogenesis-providing role are discussed in the article. Critical analysis of current literature and data obtained in the Department of General and Special Morphology, Institute of Experimental Medicine, Russian Acad. Med. Sci. indicate existence in the CNS of not single population of neural stem cells (NSC), but several types of cells with different properties able to proliferate and differentiate in different directions in the limits of a unitary neural anlagen. It is conceivable that hematogenic cells can be involved in completion of population of neural predecessors in some special conditions, such as trauma, disease, hypoxia, etc. However, further evidence in neurohistogenesis studies are needed to support the assumption.

Key words: brain, neural stem cells, neurogenesis, proliferation.

Для корреспонденции: Коржевский Дмитрий Эдуардович, д-р мед. наук, зав. Лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы, тел.: (812) 234-57-74, электронная почта: dek2@yandex.ru

На современном этапе развития нейробиологии изучение нейрогенеза представляется одной из наиболее актуальных задач, решение которой должно прояснить вопросы о существовании и свойствах стволовых клеток в органах нервной системы и о гистобластических потенциях нейральных и глиальных клеток-предшественников (прогениторных клеток), которые предполагается использовать при разработке новых подходов к лечению хронических нейродегенеративных заболеваний, травм головного и спинного мозга [1, 22, 25, 45].

Нейрогенез – это процесс формирования новых клеток нервной ткани, относящихся к функционально ведущей ее популяции – собственно нервным клеткам (нейронам). В ряде случаев вместо термина «нейрогенез» может быть использован другой термин – «нейроногенез» [21], с помощью которого акцентируется внимание на том, что речь идет именно о формировании новых нейронов. Нейрогенезу противопоставляется глиогенез, в результате которого

образуются новые клетки нейроглии. Нейрогенез и глиогенез – это взаимосвязанные процессы, которые нередко происходят в ЦНС одновременно.

Источниками для вновь образующихся нейронов и макроглиоцитов часто являются одни и те же клетки, которые сейчас принято называть нейральными стволовыми и прогениторными клетками (НСПК) [3, 56, 57, 60, 67]. Для их обозначения иногда используют термин «стволовая нервная клетка» [21], который менее удачен, учитывая то, что в отечественной гистологической литературе словосочетание «нервная клетка» обычно выступает в качестве синонима для слова «нейрон».

НСПК присутствуют во всех отделах развивающегося мозга в период эмбриогенеза. Считается, что в развивающемся мозге НСПК имеют морфологию радиальных глиоцитов [43, 52]. Сравнительно недавно клетки, обладающие свойствами НСПК, были обнаружены в различных структурах головного мозга и у взрослых млекопитающих [50, 63,

72]. Предполагается, что такие клетки имеются и в спинном мозге [48, 73, 74]. Последние наблюдения позволили на рубеже XX–XXI вв. сформулировать учение о нейральных стволовых клетках [2, 22, 42], которое привело к революционным изменениям господствовавших ранее представлений об ограниченных регенераторных возможностях органов нервной системы [61]. Новые представления о роли НСПК в ЦНС формировались параллельно с построением современной концепции, предусматривающей существование плюрипотентных стволовых клеток – эмбриональных и мезенхимных [2, 6, 15, 16, 17], и созданием обновленной теории эмбрионального развития коры головного мозга человека [34].

В настоящее время накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о продолжении пролиферации и дифференцировки клеток нейроэктодермального происхождения в головном мозге млекопитающих и человека в течение всего постнатального онтогенеза. Однако дискуссионными остаются многие важные вопросы, которые порождает принятие тезиса о тканевых (региональных) стволовых клетках, конкурирующих в современной концепции гистогенеза с камбиальными элементами тканей [5].

В первую очередь – это вопрос о выявлении НСПК в головном мозге.

На первый взгляд идентификация НСПК не представляется чрезвычайно сложной проблемой. Еще в 60-х гг. прошлого века J. Altman и G. Das [27–31] показали с помощью методов автордиографии, что в головном мозге взрослых млекопитающих постоянно происходит пролиферация клеток. Было обнаружено, что включившие меченый тимидин клетки, преимущественно локализованы в двух областях конечного мозга – в латеральной стенке боковых желудочков и в субгранулярном слое зубчатой фасции гиппокампа. В дальнейшем было показано, что в этих областях образуются новые предшественники нейронов, которые обычно называют постмитотическими нейробластами [45, 66, 75]. В связи с постепенным изменением терминологии, применяемой для обозначения клеток, происходящих из нейрального зачатка, необходимо пояснить, какие клетки следует называть нейробластами.

Нейробласты – клетки, не способные к дальнейшему делению, которые являются непосредственными предшественниками нейронов. В эмбриогенезе нейробласты мигрируют из матричной (вентрикулярной) пролиферативной зоны закладок различных структур мозга в область своего конечного расположения (например, в кортикальную пластинку [19]), где происходит их окончательная дифференцировка. Там они приобретают характерный нейрональный фенотип (включая специализированные отростки, синаптические контакты и хроматофильную субстан-

цию). Только после дифференцировки эти клетки становятся нейронами. Нейробласты обнаружены не только в эмбриональном мозге, но и в нервной системе взрослых млекопитающих [33, 58]. К сожалению, в англоязычной научной литературе не проводится четкого терминологического разделения между «нейробластом» и «нейроном», что ведет к некоторой путанице в используемых понятиях [15, 21, 71].

Нейробласты называют «постмитотическими», чтобы подчеркнуть их принадлежность к непродлиферирующей популяции клеток нервной ткани и отметить их переход к терминальной (нейрональной) дифференцировке. Следует заметить, что термин «терминальная дифференцировка», хотя и понятен большинству морфологов, в приложении к клеткам нервной ткани может оказаться не вполне корректным. Хотя в ходе эмбриогенеза не было обнаружено пролиферации в компактных популяциях типичных нейробластов, существует мнение о сохранении у них способности к делению (наряду с постмитотическими определяют и пролиферирующие нейробласты [71]).

Нейробласты могут быть морфологически и иммуноцитохимически идентифицированы как в развивающемся, так и в зрелом мозге. Они обладают характерными морфологическими особенностями, поэтому могут быть выявлены при ультраструктурном исследовании, но более оптимальным методом идентификации мигрирующих и дифференцирующихся нейробластов является иммуноцитохимическая реакция на даблкортин (DCX) [14]. DCX – ассоциированный с микротрубочками белок, который необходим нейробластам для осуществления миграции [46, 54, 62]. Отсутствие DCX в клетках нервной системы человека, вызванное мутацией соответствующего гена, локализованного в X-хромосоме, вызывает тяжелые anomalies развития головного мозга, связанные с нарушением миграции нейронов неокортекса [46]. У мужчин мутация гена DCX проявляется лизэнцефалией (агирией), а у женщин – субкортикальной ламинарной гетеротопией (синдром двойной коры) [46].

В противоположность нейробластам, глиобласты (спонгиобласты) – полипотентные и унипотентные предшественники макроглиоцитов – способны к пролиферации. Но, в отличие от нейробластов, идентификация этих клеток вызывает серьезные затруднения [35, 51]. Неопределенными остаются и морфологические характеристики глиобластов. Тем более, что существовавшее ранее представление о «глиоспонгиуме» матричной зоны (от наименования которого и произошел термин «спонгиобласт») признается неадекватным современным экспериментальным данным, а считавшиеся специализированными клетки радиальной глии теперь выступают в роли нейральных стволовых клеток [52].

Выявление нейробластов в пролиферативных зонах конечного мозга, установление путей их миграции и доказательство их дифференцировки в полноценные нейроны, несомненно, указывает на продолжение нейрогенеза в постнатальном онтогенезе [33, 58], но не указывает на клетки, которые участвуют в этом процессе на первых этапах. Действительно, включение тимидина и бромдезоксиуридина (BrdU) позволяет нам наблюдать клетки, проходящие или уже прошедшие S-фазу клеточного цикла (рис. 1), но не позволяет увидеть клетки, которые потенциально способны к пролиферации и дальнейшей дифференцировке в нейроны (именно такими способностями должны обладать нейральные стволовые клетки). Поэтому, когда мы наблюдаем пролиферирующие клетки в ЦНС, мы не можем утверждать, что именно они дадут начало новым нейронам, а не клеткам макроглии. Кроме того, теоретические рассуждения о том, какими морфологическими и иными свойствами должны обладать тканевые стволовые клетки [20, 21, 26], не находят однозначного подтверждения в противоречивых морфологических данных о клеточном составе пролиферативных зон [33, 40, 55].

В настоящее время популярны представления о существовании так называемых нейрогенных астроцитов [40, 47] – клеток, экспрессирующих астроцитарные маркеры и обладающих характерными морфологическими признаками, которые способны при пролиферации генерировать не только глиальные, но и нервные клетки. Факты указывают на возможность развития событий в таком направлении, однако они противоречат общим представлениям о свойствах стволовых клеток, одно из которых – малая степень дифференцировки.

Есть мнение, что эпендимоциты желудочков мозга при определенных условиях способны выступать в роли стволовых или прогениторных клеток [36]. Действительно, после умеренного ишемического повреждения нейронов стриатума [9] часть клеток эпендимы желудочков начинает экспрессировать пролиферативные маркеры (рис. 2), однако приводит ли это к формированию новых нейробластов и функционирующих нейронов, неизвестно.

В связи с вышеизложенным возникает вопрос о принципиальной возможности идентификации НСПК *in situ*. При этом появляются сомнения в том, что НСПК представляют самостоятельную популяцию клеток ЦНС.

Для получения ответа на этот вопрос целесообразно воспользоваться результатами культуральных исследований. В исследованиях по культивированию клеток развивающегося и зрелого мозга было установлено, что в различных мозговых структурах присутствуют клетки, которые способны *in vitro* к воспроизводству себе подобных и к дифференцировке (под влиянием различных стимулов) в направлении нейронов и макроглии [26, 37, 48, 69]. Но из этого не обязательно следует, что в условиях обычного микроокружения (*in situ*) эти клетки будут проявлять такие же свойства, как и в культуре. С помощью работ, проведенных на клеточных культурах, пока не удалось выработать такие методические подходы, которые бы позволяли однозначно идентифицировать НСПК *in situ*, но был определен спектр белков, наличие которых в клетке с большой вероятностью указывает на ее принадлежность к популяции НСПК.

Наиболее известным из молекулярных маркеров НСПК в настоящее время является нестин. Это белок молекулярной массой 198 кДа, который учас-

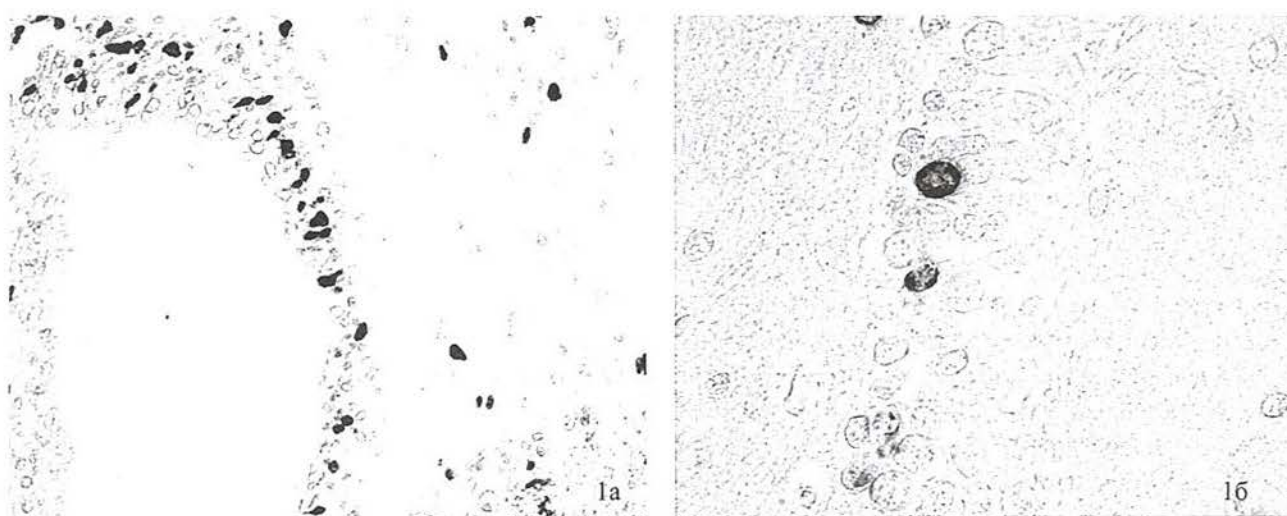


Рис. 1. Включение бромдезоксиуридина клетками субвентрикулярной зоны конечного мозга (а) и нейронами зубчатой фасции гиппокампа (б) крысы. Окраска: иммуноцитохимическая реакция на бромдезоксиуридин (хромоген-диаминобензидин) с подкраской метиленовым зеленым. Увеличение: а – $\times 400$; б – $\times 1000$

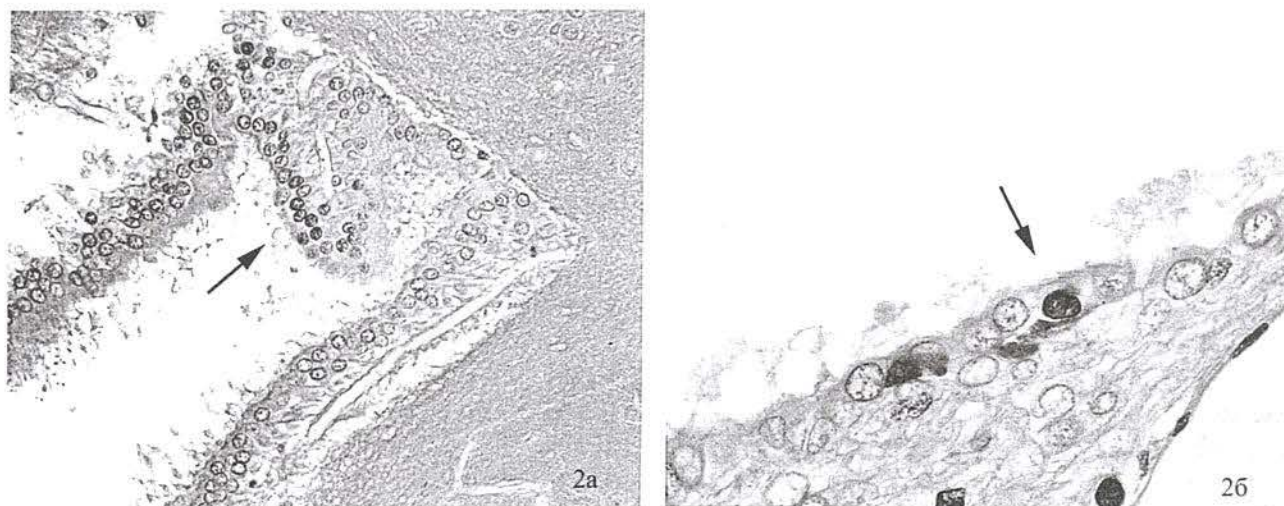


Рис. 2. Ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) в ядрах эпендимцитов боковых желудочков конечного мозга крысы (стрелки) через 2 сут после 30-минутной фокальной ишемии [9].

Окраска: иммуноцитохимическая реакция на ядерный антиген пролиферирующих клеток (хромоген-диаминобензидин) с подкраской астровым синим. Увеличение: а – $\times 400$; б – $\times 1000$

тует в формировании промежуточных филаментов (ПФ), наряду с виментином и нейрофиламентами [3]. Подробная характеристика нестина была дана в 1990 г. [49]. Его характерной чертой является отсутствие способности к образованию гомодимеров при формировании ПФ [41, 53, 68], что отличает его от других белков ПФ. Эти и другие особенности нестина определили его выделение в отдельный класс ПФ – VI [68]. Экспрессия нестина определяется на ранних стадиях эмбрионального развития млекопитающих в нескольких типах клеток – радиальных глиоцитах [44, 70], клетках герминативного матрикса [70], мультипотентных клетках-предшественниках нейронов [39, 63], полипотентных клетках-предшественниках [32, 44]. Прекращение пролиферации нестин-иммунопозитивных клеток сопровождается быстрым снижением концентрации мРНК нестина [39] и, соответственно, уменьшением популяции нестин-иммунопозитивных клеток [4].

Исследования, проведенные в Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии НИИЭМ [8, 10, 13], показали, что нестин может рассматриваться в качестве маркера НСПК только при учете морфологических признаков клеток, его экспрессирующих. В противном случае, за стволовые клетки могут быть приняты не только типичные астроциты [12, 13] и эпендимциты, которые могут экспрессировать нестин в ответ на ишемическое повреждение головного мозга, но и другие клетки, не относящиеся к производным нейрального зачатка.

Обычно нестин содержат малодифференцированные клетки, но из этого правила имеются исключения. Вне органов нервной системы обнаружены

высокодифференцированные клетки, экспрессирующие нестин, – подоциты почечного тельца [7]. Этот факт указывает на необходимость более детального изучения функциональных особенностей известных молекулярных маркеров стволовых клеток.

Существует мнение, что маркером прогениторных клеток «выбирающих путь развития» следует считать виментин [16]. Это мнение противоречит ряду фактических данных, указывающих на то, что виментин входит в состав промежуточных филаментов достаточно большого числа клеточных типов, относящихся к различным тканям. В нервной системе лабораторных млекопитающих он обнаружен в эндотелиоцитах, эпендимцитах, астроцитах, менингоцитах [11]. Столь же противоречивы данные и о других молекулярных маркерах, при помощи которых пытаются идентифицировать НСПК.

Одной из причин существующих противоречий в исследованиях, посвященных выявлению НСПК в ЦНС и изучению их дифференцировки, по-видимому, является игнорирование возможности проявления видовой специфичности в экспрессии молекулярных маркеров. Не исключено, что одни и те же белки могут у разных видов животных присутствовать в разных типах клеток, а появление этих белков в других клетках может указывать на противоположные изменения их функционального состояния. О справедливости подобного предположения свидетельствует ряд фактов. Это – отсутствие экспрессии виментина в эпендимцитах головного мозга у человека [64] и обязательное присутствие его в эпендимцитах интактного мозга у крыс [11]. Не менее интересным и не получившим должного объяснения фактом является экспрессия в клетках радиальной глии у человека в эмбриогенезе глиального фибриллярного кислого

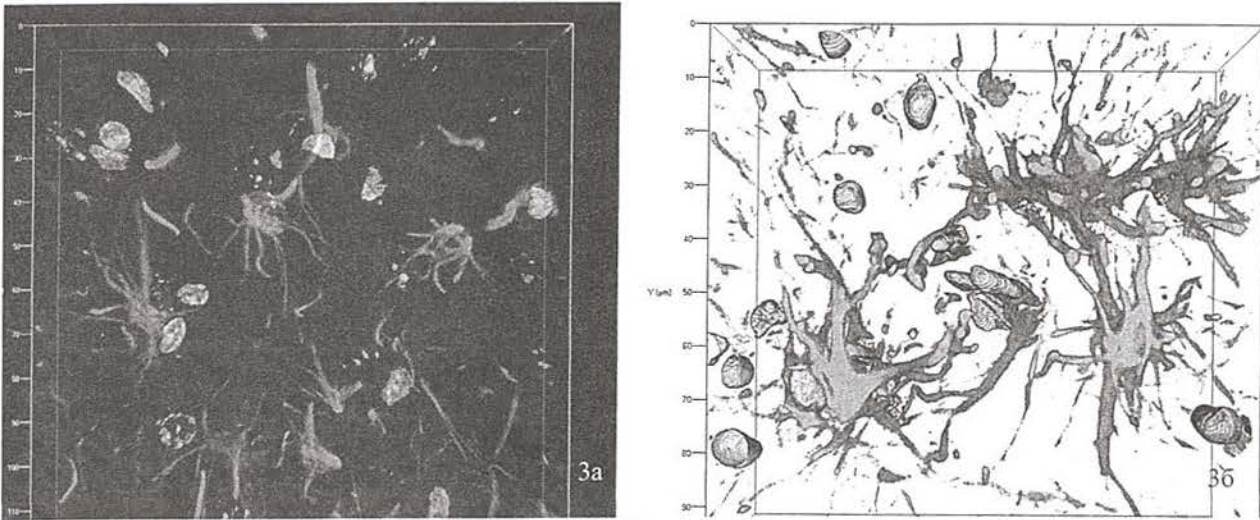


Рис. 3. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) в астроцитах головного мозга крысы (а) и человека (б).

Конфокальная лазерная микроскопия, трехмерная реконструкция. Окраска: иммуноцитохимическая реакция на белок GFAP; а – визуализация тетраметилродаминизотиоцианатом (красная флуоресценция), б – BODIPY-FL (зеленая флуоресценция); ядра клеток подкрашены флуоресцентными красителями Sytox-Green (а) и Hoechst 33342 (б)

белка (GFAP) [18, 38], в то время как у крысы в радиальных глиоцитах GFAP отсутствует. Напротив, в постнатальном онтогенезе GFAP определяется в головном мозге как у крысы, так и у человека в одних и тех же клетках (рис. 3) – астроцитах [4, 23].

Эти факты показывают, что трактовка результатов исследований, выполненных с использованием маркеров НСПК, а также нейральных дифференцировочных маркеров, должна быть осторожной. При этом необходимо учитывать не только результаты колокализации продуктов иммуноцитохимических реакций, но и морфологические особенности выявленных клеток, а также распределение клеток в пределах различных участков мозга.

Какое же заключение можно сделать, исходя из изложенных фактов и многих аналогичных противоречивых наблюдений? Прежде всего то, что нейрогенез в ЦНС взрослых млекопитающих и человека действительно происходит, но при этом существование самостоятельной популяции стволовых клеток в головном мозге не является непреложным фактом.

Доказательство существования нейрогенеза в постнатальном онтогенезе не может служить достаточным для принятия тезиса о существовании нейральной стволовой клетки, обладающей всеми характерными для стволовых клеток свойствами. Наблюдения, выполненные *in vitro*, указывают на возможность выделения из ЦНС взрослых млекопитающих клеток, образующих нейросферы, в которых может происходить дифференцировка клеток в направлении нейронов и глиоцитов [26, 48 и др.]. Однако во многих случаях, когда рассуждают о свойствах нейральных стволовых клеток, не обращают внимания на тот факт, что органы нервной системы устроены чрезвычайно сложно, а межкле-

точные взаимодействия в нервной ткани не имеют аналогов в сравнении с другими органами и тканями. Поэтому нейральная стволовая клетка может быть по праву названа стволовой лишь тогда, когда из нее можно будет получить все многообразие популяций различных нейронов, которые существуют в ЦНС. А такой высокой пластичности НСПК в культуре пока никто не обнаружил. Отсутствием в ЦНС полноценных тканеспецифических стволовых клеток может объясняться и недостаточная эффективность методов клеточной терапии, разработанных на основе пересадки эмбриональной нервной ткани и диссоциированных клеточных культур [24, 65 и др.].

Наиболее вероятно, что в ЦНС существует несколько типов клеток с различными свойствами, которые способны к пролиферации и дальнейшей дифференцировке в разных направлениях в пределах единого нейрального зачатка. Не исключено, что при особых условиях (травмы, заболевания, гипоксия) в процесс пополнения популяции нейральных предшественников могут включаться и клетки гематогенного происхождения (мезенхимные стволовые клетки [59]). Однако эти предположения нуждаются в доказательствах, которые должны быть получены в ходе дальнейших исследований нейрогенеза (эмбрионального и репаративного), выполненных на более совершенном методическом уровне.

Таким образом, для получения правильных представлений о нейрогенезе и регенераторных возможностях клеток нервной системы, а также для обеспечения прогресса в развитии новых клеточных технологий необходимы более глубокие исследования структурной организации и клеточного состава пролиферативных зон головного мозга в норме и при патологии. При этом результаты сравнительных

исследований, полученные при использовании разных видов животных, не должны без критического анализа экстраполироваться на всех млекопитающих (включая человека), а клиническому использованию результатов фундаментальных разработок должны предшествовать адекватные доклинические испытания.

Исследования поддержаны РФФИ (проекты 05-04-49397а, 10-04-00180а)

Литература

1. Анисимов С.В. Клеточная терапия болезни Паркинсона: I. трансплантация эмбриональной и взрослой ткани // Усп. геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 575–592.
2. Викторов И.В. Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток *in vivo* и *in vitro* // Изв. АН. Серия биологическая. 2001. № 6. С. 646–655.
3. Гиляров А.В. Нестин в клетках центральной нервной системы // Морфология. 2007. Т. 131. № 1. С. 85–90.
4. 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. биохим. и физиол. 2009. Т. 45. № 1. С. 130–137.
5. Данилов Р.К. Учение о камбиальности тканей как о гистогенетической основе познания механизмов раннего процесса // Вопросы морфологии XXI века (Сборник научных трудов к 80-летию со дня рождения профессора А.А. Клишова). Вып. 2. СПб., 2010. С. 34–39.
6. Дыбан А.П., Дыбан П.А. Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине // Мед. акад. журн. 2002. Т. 2. № 3. С. 3–24.
7. Кирик О.В., Коржевский Д.Э. Экспрессия маркера нейральных стволовых клеток нестина в почке крысы и человека // Клет. технол. в биол. и мед. 2009. № 2. С. 105–107.
8. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Оптимизация метода иммуноцитохимического выявления нестина на парафиновых срезах головного мозга крысы // Морфология. 2006. Т. 130. № 6. С. 77–79.
9. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Байса А.Е., Власов Т.Д. Моделирование одностороннего ишемического повреждения нейронов стриатума с помощью непродолжительной окклюзии средней мозговой артерии // Бюл. эксп. биол. мед. 2009. Т. 147. № 2. С. 217–220.
10. Коржевский Д.Э., Ленцман М.В., Гиляров А.В. и др. Индукция синтеза нестина в клетках головного мозга крысы под влиянием ишемического повреждения // Морфология. 2007. Т. 131. № 1. С. 23–26.
11. Коржевский Д.Э., Ленцман М.В., Кирик О.В., Отеллин В.А. Виментин-иммунопозитивные клетки конечного мозга крысы после экспериментально-го ишемического инсульта // Морфология. 2007. Т. 132. № 5. С. 23–27.
12. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Григорьев И.П. Глиальный фибриллярный кислый белок в астроцитах неокортекса человека // Морфология. 2004. Т. 126. № 5. С. 7–10.
13. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Григорьев И.П. и др. Структурная организация астроцитов гиппокампа крысы в постишемический период // Морфология. 2004. Т. 125. № 2. С. 19–21.
14. Коржевский Д.Э., Петрова Е.С., Кирик О.В., Отеллин В.А. Оценка дифференцировки нейронов в эмбриогенезе крысы с использованием иммуноцитохимического выявления даблкортина // Морфология. 2008. Т. 133. № 4. С. 7–10.
15. Корочкин Л.И. Стволовые клетки // Онтогенез. 2003. Т. 34. № 3. С. 164–166.
16. Корочкин Л.И., Ревещин А.В., Охотин В.Е. Нейральные стволовые клетки и их значение в восстановительных процессах в нервной системе // Морфология. 2005. Т. 127. № 3. С. 7–16.
17. Малайцев В.В., Богданова И.М., Сухих Г.Т. Современные представления о биологии стволовой клетки // Арх. патол. 2002. № 4. С. 7–11.
18. Омельченко Н.В. Развитие коры большого мозга человека на ранних стадиях эмбриогенеза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1998.
19. Омельченко Н.В., Коржевский Д.Э., Смирнов Е.Б., Петрова Е.С. Ядрышковый аппарат пролиферирующих и дифференцирующихся клеток неокортекса эмбриона человека в период формирования кортикальной пластинки // Морфология. 1998. Т. 113. № 2. С. 53–57.
20. Павлова Г.В., Охотин В.Е., Корочкин Л.И., Ревещин А.В. Геномная регуляция судьбы нейральных стволовых клеток млекопитающих // Генетика. 2008. Т. 44. № 3. С. 293–304.
21. Сосунов А.А., Челышев Ю.А. Стволовая нервная клетка мозга // Усп. физиол. наук. 2002. Т. 33. № 1. С. 17–28.
22. Сухих Г.Т., Малайцев В.В. Нейральная стволовая клетка: биология и перспективы нейротрансплантации // Бюл. эксп. биол. мед. 2001. Т. 131. № 3. С. 244–255.
23. Сухорукова Е.Г., Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Коржевская В.Ф. Иммуногистохимическое выявление астроцитов головного мозга при черепно-мозговой травме // Суд.-мед. эксп. 2010. № 1. С. 14–16.
24. Угрюмов М.В., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Итоги и перспективы использования клеточных технологий в лечении неврологических заболеваний // Вестн. РАМН. 2004. № 11. С. 8–17.
25. Ярыгин В.Н., Банин В.В., Ярыгин К.Н. Регенерация спинного мозга крыс после торакальной сегментэктомии: восстановление анатомической целостности спинного мозга // Морфология. 2005. Т. 127. № 2. С. 39–42.

26. Ahmed S. The culture of neural stem cells // *J. Cell. Biochem.* 2009. Vol. 106. № 1. P. 1–6.
27. 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.
28. Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // *J. Comp. Neurol.* 1965. Vol. 124. № 3. P. 319–335.
29. Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions // *J. Comp. Neurol.* 1966. Vol. 126. № 3. P. 337–389.
30. Altman J., Das G.D. Postnatal neurogenesis in the guinea-pig // *Nature.* 1967. Vol. 214. № 5093. P. 1098–10101.
31. Altman J., Das G.D. Postnatal origin of microneurons in the rat brain // *Nature.* 1965. Vol. 207. № 5000. P. 953–956.
32. Andressen C., Stocker E., Klinz F.J. et al. Nestin-specific green fluorescent protein expression in embryonic stem cell-derived neural precursor cells used for transplantation // *Stem Cells.* 2001. Vol. 19. № 5. P. 419–424.
33. Bordey A. Adult neurogenesis. Basic concepts of signaling // *Cell. Cycle.* 2006. Vol. 5. № 7. P. 722–728.
34. Bystron I., Blakemore C., Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. № 2. P. 110–122.
35. Campanelli G.T., Sandrock R.W., Wheatley W. et al. Expression profiling of human glial precursors // *BMC. Dev. Biol.* 2008. Vol. 8. № 102. P. 1–12.
36. Carlen M., Meletis K., Goritz C. et al. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke // *Nature Neurosci.* 2009. Vol. 12. № 3. P. 259–267.
37. Chaichana K.L., Guerrero-Cazares H., Capilla-Gonzalez V. et al. Intra-operatively obtained human tissue: protocols and techniques for the study of neural stem cells // *J. Neurosci. Methods.* 2009. Vol. 180. № 1. P. 116–125.
38. Choi B.H., Lapham L.W. Radial glia in the human fetal cerebrum: a combined Golgi, immunofluorescent and electron microscopic study // *Brain. Res.* 1978. Vol. 148. № 2. P. 295–311.
39. Dahlstrand J., Lardelli M., Lendahl U. Nestin mRNA expression correlates with the central nervous system progenitor cell state in many, but not all, regions of developing central nervous system // *Dev. Brain. Res.* 1995. Vol. 84. P. 109–129.
40. 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.
41. Eliasson C., Sahlgren C., Berthold C. et al. Intermediate filament protein partnership in astrocytes // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 23996–24006.
42. Gage F. Mammalian neural stem cells // *Science.* 2000. Vol. 287. № 5457. P. 1433–1438.
43. Hansen D.V., Lui J.H., Parker P.R., Kriegstein A.R. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex // *Nature.* 2010. Vol. 464. № 7288. P. 554–561.
44. Hockfield S., McKay R.D.G. Identification of major cell classes in the developing mammalian nervous system // *J. Neurosci.* 1985. Vol. 5. P. 3310–3328.
45. Jonsson M.E., Ono Y., Bjorklund A., Thompson L.H. Identification of transplantable dopamine neuron precursors at different stages of midbrain neurogenesis // *Exp. Neurol.* 2009. Vol. 219. № 1. P. 341–354.
46. Kato M., Dobyns W.B. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration // *Hum. Mol. Genet.* 2003. Vol. 12. № R1. P. 89–96.
47. Kriegstein A., Alvarez-Buylla A. The glia nature of embryonic and adult neural stem cells // *Ann. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 32. P. 149–184.
48. Kulbatski I., Tator C.H. Region-specific differentiation potential of adult rat spinal cord neural stem/precursors and their plasticity in response to in vitro manipulation // *J. Histochem. Cytochem.* 2009. Vol. 57. № 5. P. 405–423.
49. Lendahl U., Zimmerman L., McKay R.D. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein // *Cell.* 1990. Vol. 60 № 4. P. 585–595.
50. Lichtenwalner R.J., Parent J.M. Adult neurogenesis and the ischemic forebrain // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2006. Vol. 26. № 1. P. 1–20.
51. Liu Y., Rao M.S. Glial progenitors in the CNS and possible lineage relationships among them // *Biol. Cell.* 2004. Vol. 96. P. 279–290.
52. Malatesta P., Appolloni I., Calzolari F. Radial glia and neural stem cells // *Cell. Tissue Res.* 2008. Vol. 33. № 1. P. 165–168.
53. Marvin M., Dahlstrand J., Lendahl U., McKay R. A rod end deletion in the intermediate filament protein nestin alters its subcellular localization in neuroepithelial cells of transgenic mice // *J. Cell Sci.* 1998. Vol. 111. P. 1951–1961.
54. Messi E., Florian M.C., Caccia C. et al. Retinoid acid reduces human neuroblastoma cell migration and invasiveness: effects of DCX, LIS I, neurofilaments-68 and vimentin expression // *BMC Cancer.* 2008. Vol. 30. № 8. P. 1–12.
55. Mokry J., Cizkova D., Osterreicher J. Subependymal zone: immunohistochemically distinct compartment in the adult mammalian forebrain // *Acta. Medica.* 2004. Vol. 47. № 4. P. 235–242.
56. Nakagomi T., Taguchi A., Fujimori Y. et al. Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells from post-stroke cerebral cortex in mice // *Eur. J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. № 9. P. 1842–1852.

57. Nakayama D., Matsuyama T., Ishibashi-Ueda H. et al. Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex // *Eur. J. Neurosci.* 2010. Vol. 31. № 1. P. 90–98.
58. 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.
59. 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. № 14. P. 203–213.
60. Prajerova I., Honsa P., Chvatal A., Anderova M. Neural stem/progenitor cells derived from the embryonic dorsal telencephalon of D6/GFP mice differentiate primarily into neurons after transplantation into a cortical lesion // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010. Vol. 30. № 2. P. 199–218.
61. Ramon-y-Cajal S. Degeneration and regeneration of the nervous system // New York: Haffner Publishing Co, 1928. Vol. 2. P. 750.
62. Reiner O., Coquelle F.M., Peter B. et al. The evolving doublecortin (DCX) superfamily // *BMC Genomics.* 2006. Vol. 188. № 7. P. 1–16.
63. Reynolds B.A., Tetzlaff W., Weiss S. A multipotent EGF-responsive striatal embryonic progenitor cell produces neurons and astrocytes // *J. Neurosci.* 1992. Vol. 12. P. 4565–4574.
64. Sarnat H.B. Histochemistry and immunocytochemistry of the developing ependyma and choroid plexus // *Microsc. Res. Tech.* 1998. Vol. 41. № 1. P. 14–28.
65. Seidenfaden R., Desoeuvre A., Bosio A. et al. Glial conversion of SVZ-derived committed neuronal precursors after ectopic grafting into the adult brain // *Mol. Cell. Neurosci.* 2006. Vol. 32. № 1–2. P. 187–198.
66. Seki T., Namba T., Mochizuki H., Onodera M. Clustering, migration, and neurite formation of neural precursor cells in the adult rat hippocampus // *J. Compar. Neurol.* 2007. Vol. 502. № 2. P. 275–290.
67. Shindo A., Nakamura T., Matsumoto Y. et al. Seizure suppression in amygdala-kindled mice by transplantation of neural stem/progenitor cells derived from mouse embryonic stem cells // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2010. Vol. 50. № 2. P. 98–105.
68. Steinert P., Chou Y.-H., Prahlad V. et al. A high molecular weight intermediate filament-associated protein in BHK-21 cells is nestin, a Type VI intermediate filament protein // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 9881–9890.
69. Su H., Zhang W., Guo J. et al. Lithium enhances the neuronal differentiation of neural progenitor cells in vitro and after transplantation into the avulsed ventral horn of adult rats through the secretion of brain-derived neurotrophic factor // *J. Neurochem.* 2009. Vol. 108. № 6. P. 1385–1398.
70. Tohyama T., Lee V.M., Rorke L.B. et al. Nestin expression in embryonic human neuroepithelium and in human neuroepithelial tumor cells // *Lab. Invest.* 1992. Vol. 66. P. 303–313.
71. Uda M., Ishido M., Kami K., Masuhara M. Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat // *Brain. Res.* 2006. Vol. 1104. № 1. P. 64–72.
72. Van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R. et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 1030–1034.
73. Walder S., Zhang F., Ferretti P. Up-regulation of neural stem cell markers suggests the occurrence of dedifferentiation in regenerating spinal cord // *Dev. Genes. Evol.* 2003. Vol. 213. № 12. P. 625–630.
74. Yang H.Y., Lieska N., Shao D. et al. Immunotyping of radial glia and their glial derivatives during development of the rat spinal cord // *J. Neurocytol.* 1993. Vol. 22. № 7. P. 558–571.
75. Yeo W., Gautier J. Early neural cell death: dying to become neurons // *Dev. Biol.* 2004. Vol. 274. № 2. P. 233–244.