

Д. К. Обухов¹, Т. А. Цехмистренко², Е.В. Пущина³, А. А. Вараксин³

ФОРМИРОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ НЕЙРОНОВ И НЕЙРОГЛИИ В ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ЦНС ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

¹ Кафедра цитологии и гистологии (зав. — проф. А. Д. Харазова), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ² кафедра анатомии человека (зав. — проф. В. И. Козлов), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минздрава РФ, Москва; ³ лаборатория клеточной цитодифференцировки (зав. — проф. А. А. Реунов), ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского» ДВО РАН, г. Владивосток

В статье дан краткий обзор представлений об особенностях пре- и постнатального развития центральной нервной системы позвоночных животных. Особое внимание уделено вопросам происхождения популяций нейронов и нейроглии в разные периоды развития нервной системы. Показано, что популяции нейронов и глии формируются из разных источников: из НСК нейрогенного эпителия за счет вертикальной миграции в стенке мозга, а ближе к рождению — из их потомков — клеток так называемой радиальной глии (RG) и промежуточных посредников (IPC). В ряде отделов мозга пополнение популяции нейронов происходит за счет тангенциальной миграции нейробластов из нейрогенных зон, расположенных на большом удалении от участка окончательной дифференцировки нейронов. На процесс нейро- и глиогенеза действуют большое количество разнообразных ростовых, нейротрофических и транскрипционных факторов. Обсуждаются вопросы особенностей постнатального нейрогенеза во взрослой нервной системе позвоночных животных и возможности использования модельных объектов для изучения этого процесса у человека.

Ключевые слова: нервная система, пре- и постнатальное развитие, нейро- и глиогенез, позвоночные животные

Исследования формирования ЦНС позвоночных животных и человека как в эмбриональный, так и в постнатальный периоды развития, привели в последние годы к существенным изменениям в понимании процессов происхождения и формирования популяций нейронов и клеток нейроглии в мозгу. Оказалось, что они обладают достаточной степенью гетерогенности как по источникам развития, так и по времени формирования [5, 6, 10, 13, 33]. В настоящей работе представлены краткий обзор собственных исследований и данных литературы о проблемах пре- и постнатального развития нервной системы позвоночных животных.

Развитие нейронных и нейроглиальных популяций в пренатальный период развития нервной системы. Исходным источником развития первых популяций нейронов и нейроглии являются нейрональные стволовые клетки (НСК), развивающиеся из нейроэктодермы. В процессе ее формирования на клетки зародышевой эктодермы

действуют большое количество сигнальных молекул, в частности хордин (chordin), ноггин (noggin) и фоллистатин (follistatin), синтезированных клетками окружающих эмбриональных зачатков (например хорды) и индуцирующих процесс образования будущих НСК [10].

НСК в стенке формирующейся нервной трубки активно делятся и в процессе прохождения клеточного цикла претерпевают сложные превращения, связанные с последовательным перемещением ядра клетки по отросткам, получившее наименование интеркинетическая ядерная миграция. В результате формируется одно из первых структурных образований развивающейся стенки нервной трубки — вентрикулярный слой или зона (VZ). В этом периоде развития наиболее важным является действие фактора SHH (sonic hedgehog), секретируемого клетками хорды и направляющего дифференцировку НСК в сторону дифферона нейронов и одновременно регулирующего развитие вентральных отделов (базальная пластин-

Сведения об авторах:

Обухов Дмитрий Константинович (e-mail: dkobukhov@yandex.ru), кафедра цитологии и гистологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Пущина Евгения Владиславовна (e-mail: puschina@mail.ru), Вараксин Анатолий Алексеевич (e-mail: anvaraksin@mail.ru), лаборатория клеточной цитодифференцировки, ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского» ДВО РАН, 690041, г. Владивосток ул. Пальчевского, 17

Цехмистренко Татьяна Александровна (e-mail: tsekhmistrenko_ta@pufr.ru), кафедра анатомии человека, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минздрава РФ, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

ка) нервной трубки. Формирование дорсальной части нервной трубки (крыловидная пластинка) контролируют белки из семейства BMP (bone morphogenetic proteins — костный морфогенетический белок), секретируемые клетками эктодермы, и ряд других факторов: транскрипционные факторы — Pax 3, 4, 6; фактор роста фибробластов — FGF8; нейротрофический фактор глии — GDNF; нейротрофические факторы мозга — BDNF, NT3,4 и ряд других [1, 2, 5, 12, 14].

В этой группе факторов особо следует отметить регуляторные белки из отмеченного выше семейства BMP. Воздействуя на клетки через специфические рецепторы (BMPR), они влияют на разнообразные процессы в развивающемся мозге: пролиферацию, миграцию и дифференцировку НСК и их потомков, а также определяют градиент ростро-каудального и дорсовентрального развития нервной трубки и всей нервной системы [18, 32].

Большое значение для судьбы НСК имеют цитокины из семейства IL-6, включающие цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), лейкоцитарный ингибиторный фактор (LIF), кардиотропин-1 (CT-1) и др. Индукция экспрессии CNTF, LIF и CT-1 в раннем эмбриональном периоде приводит к преждевременному образованию нейроглиальных клеток. Другие сигнальные молекулы и их каскады (LIF, Delta-Notch, семейство генов bHLH — *ngn1*, *ngn2*, *Mash1*) также ответственны за раннюю дифференцировку нейронов, переключая стволовые клетки на путь нейро- или глиогенеза [2, 10, 19, 22].

Таким образом, ясно, что на ранних этапах развития нервной системы действуют целый ряд регуляторных факторов и их сигнальных каскадов, направляющих дифференцировку НСК в сторону либо нейро-, либо глиогенеза.

Развитие нейронов и их предшественников в ранний период развития нервной трубки. Структура формирующегося в стенке нервной трубки VZ и несколько позднее — субвентрикулярного слоя (SVZ) неоднородна. В зависимости от присутствия у клеток вентрикулярного слоя отростков и характера их контакта с поверхностями стенки нервной трубки выделяют три класса нейрогенных клеток-предшественников: монополярные, биполярные и неполярные.

Биполярные клетки-предшественники представляют собой либо первичные НСК, либо клетки-предшественники — радиальная глия (RG), в которую превращаются часть НСК на самых ранних этапах эмбриогенеза. Отличительной особенностью последних является наличие длинных отростков, контактирующих с апикальной

и базальной поверхностями стенки нервной трубки. Интеркинетические перемещения ядра происходят по этим отросткам и заканчиваются митозом у апикальной поверхности (отсюда их название — апикальные предшественники — AP). Еще одной характерной особенностью AP является наличие на апикальном полюсе ресничек, внедряющихся в просвет канала нервной трубки и формирующихся позднее мозговых желудочков. Показано, что реснички играют роль рецептора, воспринимающего разнообразные молекулярные сигналы — IGF, SHH, Wnt, поступающие из мозговой жидкости, и являются важным звеном в регуляции миграции и дифференцировки клеток-предшественников нейронов и нейроглии [2, 6, 12–14, 32]. Монополярные клетки-предшественники появляются на стадии формирования SVZ, содержащего, как и VZ, популяцию НСК. Митозы происходят как в VZ, так и в SVZ. Ядра этих клеток также претерпевают интеркинетические перемещения по цитоплазме их отростков, однако в процессе клеточного цикла апикальные или базальные отростки могут терять связь с соответствующей поверхностью стенки нервной трубки и формирующихся мозговых пузырей. Монополярные клетки-предшественники являются, по сути, еще одной разновидностью AP, сохраняя во многом признаки клеток RG, о чем свидетельствует экспрессия в них транскрипционного фактора Pax6, нестина и астроцитарных маркеров GLAST, BLBP и GFAP. Во внутренних слоях SVZ были обнаружены неполярные клетки-предшественники, получившие название базальные предшественники (BP). Характерной чертой этих клеток является ретракция отростков перед митозом и потеря их контакта с апикальной и базальной поверхностью стенки мозга. Сами митозы проходят в толще SVZ. В ряде работ эти клетки получили еще одно наименование — промежуточные нейро/глиальные предшественники (IPC).

Дальнейшая судьба популяций AP и BP зависит от типа митоза (симметричного или асимметричного), в который вступают эти клетки в последующие периоды развития мозга (*таблица*).

Фактически мы имеем дело с двумя путями образования нейронов и нейроглии в развивающемся мозге. Это путь прямого нейро/глиогенеза, когда источником нейро/глиобластов являются непосредственно НСК или RG, т.е. апикальные предшественники с моно- или биполярной морфологией, и путь непрямого нейро/глиогенеза, когда источником нейро/глиобластов служат промежуточные базальные предшественники.

Сравнительные характеристики апикальных и базальных нейрональных предшественников в развивающемся мозге (воспроизведено по [1–3, 5, 6, 17, 18, 21, 26] с изменениями)

	Апикальные (биполярные) предшественники (AP)	Базальные (неполярные) предшественники (BP)
Молекулярные маркеры	Транскрипционные факторы: Pax 6, Nes 5, Emx 1,2. Мембранные маркеры: проминин 1 (CD133). Маркеры радиальной глии: BLBP, GLAST, Ngn2, Mash 1	Транскрипционные факторы: Tbr2, Math2, Cux2, Insm2, Emx 1,2. Некодирующая РНК: Svet 1
<i>Морфология клеток-предшественников в период интерфазы клеточного цикла</i>		
Морфология клетки	Радиальная	Мультиполярная
Апикально-базальная полярность клетки	Присутствует	Нет
Контакт с апикальной поверхностью мозга	Есть	Нет
Наличие контактов	Есть	Нет
Контакт отростков с базальной мембраной	Есть	Нет
Интеркинетические перемещения ядра клетки во время цикла	Есть	Нет
<i>Морфология клеток-предшественников во время митоза</i>		
Локализация тела клетки	У апикальной поверхности (у желудочка)	Ближе к базальной (наружной) поверхности
Апикально-базальная полярность	Есть	Нет
Наличие контактов	Есть	Нет
Контакт отростков с базальной мембраной	Есть	Нет
Ориентация оси деления	Вертикальная	Наклонная или горизонтальная
<i>Тип деления (митоза), какие клетки образуются и их маркеры</i>		
Симметричный	Два AP (Tis 21–)	Два BP (Tis 21–; Insm 1+)
Асимметричный	AP+BP или нейрон/глия (Tis 21+)	Нет
Симметричный	Два BP или два нейрона, или две нейроглиальные клетки (Tis 21+)	Два нейрона или две нейроглиальные клетки (Tis21+; Insm1+)

Непрямой путь нейрогенеза может выступать в роли быстрого увеличения количества нейронов/клеток нейроглии в условиях ограниченного времени (каждое асимметричное деление через стадию промежуточного предшественника может давать 2–4 нейрона/нейроглиальных клеток).

Эти данные позволили сделать ряд заключений, существенно дополняющих прежние представления о раннем развитии мозга и процессах нейроно/глиогенеза:

- в период эмбрионального развития популяция нейронов, а также нейроглиальных клеток формируется из разных источников: в начальные этапы эмбрионального развития — из НСК нейрогенного эпителия за счет вертикальной миграции в стенке мозга, а ближе к рождению — из их более поздних потомков — клеток так называемых RG и IPC;

- клетки RG (в зависимости от типа деления) могут продуцировать не только клетки-предшественники нейронов или нейроглии, но и напрямую постмитотические нейроны/нейроглиальные клетки, составляющие в дальнейшем

большую часть популяции нейронов и нейроглии мозга;

- помимо радиальной миграции, в ряде отделов формирующегося мозга (например в коре больших полушарий конечного мозга млекопитающих) пополнение популяции нейронов происходит за счет тангенциальной миграции нейробластов из нейрогенных зон, часто расположенных на большом удалении от данного участка мозга;

- на пролиферацию и дифференцировку нейрональных и нейроглиальных клеток-предшественников действует большое количество разнообразных ростовых, нейротрофических и транскрипционных факторов;

- разделение нейроглиальных клеток-предшественников на две линии (астроцитарную и олигодендроцитарную) происходит на ранних этапах эмбрионального периода. Ряд внутренних и внешних факторов направляют дифференцировку клеток-предшественников в ту или иную линию развития;

- астроциты дифференцируются раньше (основная их масса образуется из клеток-

предшественников RG в течение всего периода эмбрионального развития), тогда как олигодендроциты развиваются из предшественников на более поздних этапах пренатального развития (в пренатальный и начале постнатального периода развития), что связано с процессом миелинизации нервных проводников [2, 22, 26, 35].

Особенности нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных. В настоящее время установлено, что в структурах мозга позвоночных животных и человека в течение длительного времени после рождения сохраняются участки нейрогенной активности [5, 7, 20, 23, 24, 27]. У млекопитающих они обнаружены в SVZ в районе латеральных мозговых желудочков полушарий конечного мозга и SGZ гиппокампа. SVZ образован несколькими слоями клеток (от 2 до 5), в составе которых выделяют несколько типов клеток. 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, 2 коротких отростка, направленных к просвету желудочка и поверхности мозга. Данные клетки контактируют с соседними астроцитами и обладают способностью к тангенциальной 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, 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 обнаруживаются большое количество промежуточных филаментов (ГКФБ, виментин, десмин). Обычно В-клетки контактируют с полостью желудочка и имеют ресничку. Полагают, что ресничка имеет важное значение в регуляции пролиферации этих клеток и их дальнейшей дифференцировки, являясь местом рецепции сигнальных молекул из ликвора (например, Shh). У млекопитающих выделяют 2 субпопуляции В-клеток: В1-клетки, как полагают, являются потомками клеток RG — клеток-предшественников нейронов и нейроглии как в эмбриональный, так и в постнатальный периоды [1, 3, 15, 21], а 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 также разделяются на 2 субпопуляции:

С-клетки с большим количеством глиофиламентов и рибосом рассматриваются 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 маркеры 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-типа. 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. Эпендимные клетки сохраняют способность к делению, и ряд авторов рассматривают их как клетки-предшественники нейронов [5, 20, 24]. В 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 [7, 15, 23, 35]. Во-вторых — промежуточные посредники (клетки II типа), которые подразделяются на типы IIa и IIb, что отражает процесс перехода от глиоподобных клеток-предшественников к клеткам, имеющим признаки нейрональной дифференцировки (Dcx, PSA—NCAM). Образовавшиеся нейробласты (клетки III типа) мигрируют во внутренний гранулярный слой зубчатой фасции. Там они дифференцируются в зрелые гранулярные клетки, посылающие свои дендриты в молекулярный слой, а аксоны — в зону CA3 гиппокампа. Новые клетки экспрессируют серию маркеров: Dcx, CRMP4, PSA—NCAM, кальретинин и ряд других, которые характерны для молодых нейронов в период раннего развития. Вновь образованные нервные клетки формируют систему отростков и синапсов и встраиваются в функциональные нейронные сети.

Нейрогенные ниши: структура, клеточный состав, функции. Развивающиеся в нейрогенных зонах мозга клетки-предшественники и их потомки находятся в тесном контакте с целым рядом других клеточных элементов: эндоте-

лиальными клетками мозговых капилляров, астроцитами и олигодендроцитами, эпендимой и соседними зрелыми нейронами. Эта совокупность клеток образует своеобразную цитоархитектоническую структуру, называемую нейрогенной нишей (neurogenic niche) [5, 9, 15, 20]. Эти элементы играют важную роль в регуляции пролиферации и дифференцировки нейрональных предшественников. Показано, что при совместном культивировании эксплантата SVZ крысы с эндотелием наблюдается усиление процессов нейрональной дифференцировки. Астроциты, входящие в состав гематоэнцефалического барьера, секретируют большое количество факторов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку [25]. Эпендима в зоне нейрогенных ниш тесно связана с НСК и их потомками, осуществляя их своеобразную защиту, а работа ресничек создает градиент концентрации сигнальных молекул, контролирующей миграцию нейробластов. Предполагают, что эпендимные клетки стенки латеральных желудочков могут обладать свойствами клеток-предшественников [5, 31]. Еще один элемент нейрогенной ниши — микроглия (макрофаги мозга) — активно влияет на процессы нейрогенеза, фагоцитируя часть вновь образующихся нейробластов и участвуя в секреции про- и противовоспалительных факторов [11, 24].

Таким образом, видно, что микроокружение в нейрогенной нише синтезирует большое количество факторов различной природы, действующих на разные стадии нейро- и глиогенеза. Это транскрипционные факторы (Shh, Sox1, Sox2, Tbr1, Wnt, BMP, Notch1, Pax6 и др.), разнообразные ростовые факторы (EGF, TGF α , bFGF, IGF1, VEGF; IFN- γ), нейромедиаторы и газообразные субстанции (ГАМК, серотонин, допамин, NO, H₂S, CO) [1, 5, 8, 9, 18–20, 25, 30].

Исследования, проведенные в этом направлении, позволили сделать ряд общих выводов относительно особенностей постнатального нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных:

— в ЦНС взрослых млекопитающих, включая высших приматов и человека, в течение длительного периода сохраняются участки, где происходят пролиферация и дифференцировка новых популяций нервных и нейроглиальных клеток;

— НСК и их потомки (RG-клетки) находятся в тесном взаимодействии со многими элементами окружающей их структуры мозга, формируя вместе с ними своеобразные нейрогенные ниши (neuronal stem niche);

— клетки нейрогенных ниш выделяют ряд факторов (факторы роста и дифференцировки,

нейромедиаторы, газообразные субстанции и др.), которые ауто- и паракринно влияют на процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, нейроно/глиальных предшественников и их потомков;

— на основную роль нейрогенных предшественников в зрелом мозге претендуют клетки RG, популяция которых сохраняется в постнатальном периоде развития длительное время [4, 15, 17, 18, 21, 28, 29];

— образовавшиеся в нейрогенных нишах нейробласты и глиобласты мигрируют в разные отделы мозга, иногда довольно далеко от мест их образования (в обонятельную луковицу, гиппокамп, стриатум, мозжечок и даже в кору больших полушарий);

— у млекопитающих процессы постнатального нейрогенеза ограничены несколькими пролиферативными зонами в районе гиппокампа. Кроме того, пролиферативная активность RG в ЦНС млекопитающих с возрастом довольно быстро падает;

— у низших позвоночных (рыб, амфибий) процесс постнатального нейрогенеза протекает в течение длительного времени и имеет как много общего с таковым у млекопитающих, так и ряд специфических черт [5, 16, 30, 31].

Во-первых, в ЦНС взрослых рыб выявлены несколько пролиферативных зон, где в течение длительного периода происходит образование новых нейронов. Иммуногистохимические исследования показали, что в промежуточном, среднем, продолговатом и спинном мозгу выявляются гетерогенные популяции клеток RG (или ее потомков), образующие молодые нейробласты [5, 6, 29, 31]. Важно подчеркнуть, что расположение пролиферативных зон соответствует нейромерной (сегментарной) организации закладки нервной системы. Это подтверждается при маркировании пролиферативных зон с помощью ядерного антигена пролиферации PCNA и TH (тирозингидроксилазы) [5, 30].

Во-вторых, в зависимости от области мозга новые клетки могут как оставаться рядом с областью, где они появились, так и мигрировать на довольно большое расстояние в течение 1–2 нед после их образования в определенные районы головного и спинного мозга [16, 31, 37].

Третьей характерной особенностью постнатального нейрогенеза в мозгу рыб является элиминация большого числа клеток путем апоптоза. Это происходит в течение нескольких недель с момента их появления в областях окончательного местонахождения.

Четвертая особенность пролиферативных зон мозга низших позвоночных (рыб, амфибий)

заключается в сложных процессах взаимодействия пролиферирующих клеток и клеток, вступивших на путь нейронной или нейроглиальной дифференцировки. Иммуногистохимически в данных зонах выявляется высокая активность NO, H₂S, ГАМК и ТН — тирозингидроксилазы.

В настоящее время установлено, что молодые нейроны задолго до установления межнейронных связей и формирования синапсов начинают секретировать характерные для них сигнальные молекулы, включая молекулы типичных нейромедиаторов и газообразных посредников. Предполагают, что эти молекулы, попадая в межклеточные пространства в местах пролиферативной активности, могут выступать в качестве регуляторов пре- и постэмбрионального нейрогенеза, участвуя в аутокринной и паракринной регуляции пролиферации и дифференцировки нейронов. Особую актуальность эти сведения приобретают в связи с отмеченной выше функцией оксида азота, как регулятора пролиферативной активности клеток, а также в качестве цитотоксического проапоптогенного фактора, оказывающего регулирующее действие на развитие и дифференцировку различных областей мозга в постнатальный период развития [5, 8, 30, 34].

Несмотря на отмеченные выше особенности постнатального нейрогенеза у низших позвоночных животных, сходство в организации постнатального нейрогенеза у представителей разных групп позвоночных животных, включая высших млекопитающих, позволяет использовать многих из них в качестве модельных объектов для изучения этого явления как в условиях нормы, так и при регенерации [16, 30, 31, 36].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: Изд-во Ин-та биомедицинской химии, 2014. 85 с. [Gomazkov O.A. Neurogenesis as an adaptive function of the brain. M.: Izdatel'stvo Instituta biomeditsinskoi khimii, 2014. 85 p. In Russ.]
2. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е., Галкина О.В. Биохимия развивающегося мозга / Под ред. Н.Д.Ещенко. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2013. 252 с. [Biochemistry of the developing brain / Ed. N.D.Eschenko. SPb.: Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta, 2013. 252 p. In Russ.]
3. Коржевский Д.Э. Петрова Е.С., Кирик О.В., Безлин Г.В., Сухорукова Е.Г. Нейральные маркеры, используемые при изучении дифференцировки стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010. Т. 5, № 3. С. 57–63 [Korzevskii D.E., Petrova E.S., Kirik O.V., Suchorukova E.G. Neutral markers used in the study of stem cell differentiation // Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2010. Vol. 5, № 3. P. 57–63. in Russ.]
4. Обухов Д.К., Пушина Е.В. Радиальная глия — как источник новых нейронов в постнатальном развитии ЦНС // Межд. журн. Экспер. обр. 2011. № 6. С. 10–11 [Obukhov D.K., Puschina E.V. Radial glia as a source of new neurons in postnatal development of the central nervous system // Mezhd. zhurn. eksper. obr. 2011. № 6. P. 10–11. In Russ.]
5. Обухов Д.К., Пушина Е.В., Вараксин А.А., Стуканева М.Е. Современные представления о механизмах регуляции процессов пре- и постэмбрионального нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных и человека // Вопросы морфологии XXI века. 2018. Вып. 5. С. 68–81 [Obukhov D.K., Puschina E.V., Varaksin A.A., Stukanevava M.E.. Modern ideas about the mechanisms of regulation of processes of pre — and postembryonic neurogenesis in the CNS of vertebrates and human // Voprosy morfologii XXI veka. 2018. Vol. 5. P. 68–81. In Russ.]
6. Цехмистренко Т.А., Васильева В.А., Обухов Д.К., Шумейко Н.С. Строение и развитие коры большого мозга. М.: Спутник+, 2019. 538 с. [Tsekhmistrenko T.A., Vasilyev V.A., Obukhov D.K., Shumeyko N.S. Structure and development of the cerebral cortex. M.: Sputnik+, 2019. 538 p. In Russ.]
7. Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Т. 112, № 1. С. 4–13 [Yarygin K.N., Yarygin V.N. Neurogenesis in the central nervous system and prospects of regenerative neurology // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2012. Vol. 112, № 1. P. 4–13. In Russ.]
8. Carreira B., Carvalho C., Araujos M. Regulation of injury — induced neurogenesis by NO // Stem Cells Intern. 2012. Article ID 895659. 15 p. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/895659>
9. Conover J.R., Notti Q. The neural stem cell niche // Cell. Tissue Res. 2008. Vol. 331. Iss. 1. P. 211–224.
10. Development of the Nervous system / Ed. D. H. Sanes, T.A. Ren, W.A. Harris. Elsevier Acad. Press, 2006. 372 p.
11. Ekdahl C.T., Kokaia C.T., Lindval L.L. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia // Neuroscience. 2009. Vol. 158. Iss. 3. P. 1021–1029.
12. Evsyukova I., Plestant Ch., Anton E.S. Integrative mechanisms of oriented neuronal migration in the developing brain // Ann. Rev. Cell. Dev. Biol. 2013. Vol. 29. P. 299–353.
13. Farkas L.M., Hutter W.B. The cell biology of neuronal stem and progenitor cells and its significance for their proliferation versus differentiation during mammalian brain development // Curr. Opin. Cell. Biol. 2008. Vol. 20. Iss. 6. P. 707–715.
14. Fietz S.A., Huttner W.B. Cortical progenitor expansion, self-renewal and neurogenesis — a polarized perspective // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21. Iss. 1. P. 23–35.
15. 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.
16. Grandel H., Brand M. Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates // Dev. Genes. Evol. 2013. Vol. 223. Iss. 1–2. P. 131–147.
17. Hansen D.V., Percer P.R., Kriegstein A.R. et al. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex // Nature. 2010. Vol. 464. P. 554–561.

18. Hevner R.F. From radial glia to pyramidal-projection neuron: transcription factor cascades in cerebral cortex development // *Mol. Neurobiol.* 2006. Vol. 33. Iss. 1. P. 33–50.
19. Imayoshi I., Kageyama R. The Role of Notch Signaling in Adult Neurogenesis // *Mol. Neurobiol.* 2011. Vol. 44. Iss. 1. P. 7–12.
20. Kempermann G. Adult Neurogenesis. In: *Neuroscience in the 21st Century* / Ed. by D.W. Pfaff. Springer, 2013. P. 161–178.
21. Kriegstein A., Alvarez-Buylla A. The glia nature of embryonic and adult neuronal stem cells // *Ann. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 32. P. 149–184.
22. Levison S.W., de Vellis J., Goldman J.E. Astrocyte Development. In: *Developmental Neurobiology* / Ed. by M.S. Rao, M. Jacobson. New-York: Kluwer Academic Plenum Publishers, 2005. Ch. 7. P. 197–222.
23. Mello L.E., Longo B.M. Neurogenesis: A Change of Paradigms. In: *Perspectives of Stem Cells* / Ed. by H. Ulrich, 2010, Springer Sci., Ch. 2. P. 10–33.
24. Ming G., Song H. Adult neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant answers and significant questions // *Neuron.* 2011. Vol. 70. Iss. 4. P. 687–702.
25. Mu Y., Lee S.W., Gage F. Signaling in adult neurogenesis // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. Vol. 20. Iss. 4. P. 416–425.
26. Namihira M., Nakashima K. Mechanisms of astrocytogenesis in the mammalian brain // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. Vol. 23. Iss. 6. P. 921–927.
27. Seki T., Sawamoto K., Parent J.M., Alvarez-Buylla A. Neurogenesis in the adult brain. Springer, 2011. P. 420 p.
28. Pellegrini E., Mouriec K., Anglade I., Menuet A., Le Page Y., Gueguen M.M., Marmignon M.H., Brion F., Pakdel F., Kah O. Identification of aromatase-positive radial glial cells as progenitor cells in the ventricular layer of the forebrain in zebrafish // *J. Comp. Neurol.* 2007. Vol. 501. Iss. 1. P. 150–167.
29. Pinto L., Götz M. Radial glial cell heterogeneity — The source of diverse progeny in the CNS // *Prog. Neurobiol.* 2007. Vol. 83. Iss. 1. P. 2–23.
30. Pushchina E.V., Varaksin A.A., Obukhov D.K. Participation of neurochemical signaling in adult neurogenesis and differentiation. In: *Neurochemistry*, Th. Heinbooken, Intech Corp. USA, 2014, Ch. 8. P. 225–255.
31. Puschina E.V., Varaksin A.A., Shukla S., Obukhov D.K. The neurochemical organization and adult neurogenesis in the masu salmon brain. New-York: Nova Science Publishers Inc., 2017. 267 p.
32. Tavema E., Götz M., Huttner W.B. The cell biology of neurogenesis: toward an understanding of the development and evolution of the neocortex // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2014. Vol. 30. P. 465–502.
33. Ten Donkelaar H.J., Lammens M., Hori A. Clinical neuroembryology. Development and developmental disorders of the Human central nervous system. Springer, 2006. 518 p.
34. Ugrumov M.V. Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality // *Neurochem. Res.* 2010. Vol. 35. Iss. 6. P. 837–850.
35. Wang D.D., Bordey A. The astrocyte odyssey // *Prog. Neurobiol.* 2008. Vol. 86. Iss. 4. P. 342–367.
36. Zupanc G.K.H., Sîrbulescu R.F. Teleost Fish as a Model System to Study Successful Regeneration of the Central Nervous System // *Curr. Top. in Microbiol. Immunol.* 2013. Vol. 367. P. 193–233.
37. Zupanc G., Hirsch 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. Iss. 3. P. 290–319.

THE FORMATION OF POPULATIONS OF NEURONS AND GLIA IN THE PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT OF THE CNS OF VERTEBRATES

*D. K. Obukhov*¹, *T. A. Tsehmistrenko*², *E. V. Puschina*³, *A. A. Varaksin*³

The article gives a brief overview of pre- and postnatal development features of the vertebrate central nervous system. Particular attention is paid to the origin of neurons and neuroglia populations in different periods of nervous system development. It is shown that neuron and glia populations are formed from different sources: from the NSC of the neurogenic epithelium due to vertical migration in the brain wall, and closer to birth - from their descendants - the cells of the so-called radial glia (RG) and intermediate progenitor cells (IPC). In a number of brain regions, the neuron population is replenished due to the tangential migration of neuroblasts from neurogenic zones located at a great distance from the site of the final neuron differentiation. A wide variety of growth, neurotrophic and transcription factors influence the process of neuro- and gliogenesis. The article discusses the postnatal neurogenesis peculiarities in the adult vertebrate nervous system and the possibility of using model objects to study this process in human.

Key words: *nervous system, pre- and postnatal development, neuro- and gliogenesis, vertebrates*

¹ Department of Cytology and Histology, St. Petersburg State University, 7–9 University emb., St. Petersburg 199034;

² Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia, 8 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198;

³ Laboratory of Cell Cytodifferentiation, National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, 17 Palchevskogo St., Vladivostok 690041