

Симпатобласты и их злокачественные потомки: клеточная мозаика нейробластомы

Д.М. Коновалов^{1,2}, А.С. Шарлай¹, П.Е. Трахтман¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Литературный обзор представляет собой комплексный анализ современных знаний о нейробластоме в контексте эмбрионального развития симпатoadреналовой системы. В работе прослеживается эволюция научных представлений об этой опухоли — начиная с первых описаний нейробластомы во второй половине XIX века до наших дней. Кроме того, в обзоре изложены концептуальные основы современного понимания нейробластомы как результата нарушения нормальной дифференцировки клеток нервного гребня. Особое внимание уделено эмбриологическим аспектам развития симпатoadреналовой системы, включая миграцию клеток нервного гребня, их дифференцировку под влиянием внешних сигналов и формирование бипотенциальных симпатобластов, способных генерировать как нейрональные, так и мезенхимальные клеточные линии. Значительная часть обзора посвящена анализу клеточной гетерогенности нейробластомы, проявляющейся в существовании нейрональных клеток Н-типа (адренергических) и адгезивных клеток С-типа (мезенхимальных). Авторы проанализировали результаты современных исследований и сложности идентификации опухолевых клеточных популяций, свидетельствующие о необходимости использования валидированных видоспецифических маркеров. В работе подчёркивается важность интеграции знаний о ключевых этапах эмбриогенеза с современными геномными технологиями для разработки более эффективных терапевтических стратегий лечения этой агрессивной опухоли у детей.

Ключевые слова: нейробластома; нервный гребень; эмбриогенез; клеточная гетерогенность; симпатобласт.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коновалов Д.М., Шарлай А.С., Трахтман П.Е. Симпатобласты и их злокачественные потомки: клеточная мозаика нейробластомы // Морфология. 2026. Т. 164, № 2. С. XX–XX.
DOI: [10.17816/morph.686384](https://doi.org/10.17816/morph.686384) EDN: IYAHUM

© Эко-Вектор, 2026

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Рукопись получена: 29.06.2025

Рукопись одобрена: 17.09.2025

Опубликована online: 29.11.2025

Sympathoblasts and their malignant descendants: the cellular mosaic of neuroblastoma

Dmitry M. Konovalov^{1,2}, Anastasia S. Sharlai¹, Pavel E. Trakhtman¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The literature review presents a comprehensive analysis of current knowledge about neuroblastoma in the context of embryonic development of the sympathoadrenal system. The work traces the evolution of scientific understanding of this tumor, starting from the first descriptions of neuroblastoma in the second half of the 19th century. The review thoroughly highlights the conceptual foundations of the modern understanding of neuroblastoma as a consequence of disrupted normal differentiation of neural crest cells. Special attention is given to the embryological aspects of sympathoadrenal system development, including the processes of neural crest cell migration, their differentiation under the influence of external signals, and the formation of bipotent sympathoblasts capable of generating both neuronal and mesenchymal cell lineages. A significant part of the review is devoted to analyzing the cellular heterogeneity of neuroblastoma, manifested in the presence of neuronal H-type (adrenergic) cells and adhesive C-type (mesenchymal) cells. The authors analyze the results of recent studies, the challenges in identifying tumor cell populations, and emphasize the need for using validated species-specific markers. The work underscores the importance of integrating knowledge of normal embryogenesis with modern genomic technologies to develop more effective therapeutic strategies for this aggressive pediatric tumor.

Keywords: neuroblastoma; neural crest; embryogenesis; cellular heterogeneity; sympathoblast.

TO CITE THIS ARTICLE:

Konovalov DM, Sharlai AS, Trakhtman PE. Sympathoblasts and their malignant descendants: the cellular mosaic of neuroblastoma. *Morphology*. 2026;164(2):XX-XX. DOI: [10.17816/morph.686384](https://doi.org/10.17816/morph.686384)
EDN: IYAHUM

© Eco-Vector, 2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

Submitted: 29.06.2025

Accepted: 17.09.2025

Published online: 29.11.2025

СИМПАТОБЛАСТЫ И ИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПОТОМКИ: КЛЕТОЧНАЯ МОЗАИКА НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Нейробластома — наиболее распространённая экстракраниальная солидная опухоль у детей. У большинства пациентов она диагностируется в возрасте до 10 лет [1, 2]. Возраст на момент постановки диагноза отрицательно коррелирует с прогнозом. Общая выживаемость у младенцев (<18 месяцев) составляет 88%, а в некоторых случаях наблюдается спонтанная регрессия опухоли (нейробластома стадии 4S) без терапевтического вмешательства [3, 4]. Общая выживаемость детей в возрасте от 18 месяцев до 12 лет составляет 49%, у подростков и молодых людей (старше 12 лет) — ниже 10%.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ

В качестве самостоятельной нозологической единицы нейробластома была описана в 1864–1865 гг. [5]. А уже к 1910 году было установлено её нейрогенное происхождение на основании наличия и гистологического сходства фибрилл опухолевых клеток с фибриллами симпатических ганглиев. Концепция дифференцировки появилась в 1920-х годах, благодаря работам, в которых описана способность клеток нейробластомы дифференцироваться в зрелые нейроны [6]. Сравнивая нейрональные особенности первичных нейробластом и в рецидиве у одних и тех же пациентов, Н. Cushing и S.B. Wolbach [7] постулировали, что факторы окружающей среды влияют на дифференцировку опухолевых клеток. Прямая связь между нейробластомой и дифференцировкой нейронов симпатических ганглиев была установлена E.L. Potter и J.M. Parrish [8], которые описали различные стадии дифференцировки диссеминированной нейробластомы у мертворождённого ребёнка [8]. Все эти ранние наблюдения особенно впечатляют, учитывая наше современное понимание нейробластомы как опухоли симпатoadреналовой системы. В наши дни накопленный массив данных свидетельствует о том, что прекращение нормальной дифференцировки по симпатoadреналовому пути в некоторых участках нервного гребня способствует возникновению и развитию нейробластомы. Нарушение развития симпатoadреналовых клеток-предшественников объясняет многие биологические особенности нейробластомы, в том числе клеточную гетерогенность, спектр мутаций, спонтанную регрессию и реакцию на препараты, способные индуцировать дифференцировку опухолевых клеток [9]. Более века назад патологоанатомы впервые отметили, что в большинстве случаев опухолевые клетки напоминают незрелые клетки развивающихся тканей. Позднее идея о возможной связи между появлением опухоли и задержкой дифференцировки клеток-предшественников легла в основу концепции возникновения неоплазий [10]. В настоящий момент для большого количества опухолей установлена обратная зависимость между степенью дифференцировки опухолевых клеток и прогнозом, что привело к разработке схем лечения, индуцирующих дифференцировку опухолевых клеток [11]. Многочисленные обширные исследования опухолевого генома, проведённые за последнее десятилетие, лишь укрепили представление о том, что некоторые виды опухолей являются результатом нарушения развития нормальных предшественников. Например, соматические мутации, нарушающие экспрессию факторов транскрипции или сигнальные пути, важные для нормального развития, часто сочетаются с мутациями в онкогенах и генах-супрессорах. Кроме того, широко распространены мутации в эпигенетических регуляторах, которые вносят дополнительный вклад в изменения эпигенетического ландшафта, что, в свою очередь, приводит к блокировке дифференцировки и способствует онкогенезу. Связь между нарушением дифференцировки и онкогенезом особенно распространена среди опухолей у детей [12]. Многие виды опухолей, характерные для детей, не встречаются у взрослых, поскольку возникают на определённой стадии развития. Например, ретинобластома обнаруживается только у детей младше 5 лет, поскольку она возникает во время внутриутробного развития сетчатки [13]. Кроме того, геномный ландшафт опухолей у детей менее сложен, чем у взрослых [14]. Этот факт позволяет предположить, что остановка дифференцировки в сочетании с онкогенными мутациями в соответствующей среде развития лежит в основе онкогенеза у младенцев, детей, подростков и молодых взрослых. Нейробластома является одним из наиболее ярких примеров, иллюстрирующих данную концепцию.

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОБЛАСТОМЫ СЕГОДНЯ

На сегодняшний день гистологическое исследование — это важнейший инструмент диагностики нейробластомы. Гистологическая картина опухоли от случая к случаю отличается выраженной гетерогенностью, в её составе можно обнаружить: мелкие округлые клетки с гиперхромными ядрами и узкой цитоплазмой, формирующие плотные клеточные пласты, а также более зрелые клетки с признаками нейрональной дифференцировки. Для нейробластомы характерно образование псевдорозеток Гомера–Райта (Homer–Wright rosettes), которые представляют собой скопления опухолевых клеток, организованных вокруг центрального участка, лишённого просвета [15]. Гистологические особенности нейробластомы проиллюстрированы на рис. 1. Иммуногистохимические методы служат ключевым дополнением к морфологическому исследованию и обеспечивают верификацию опухоли на молекулярном уровне. Для нейробластомы типична экспрессия нейроэктодермальных маркеров, таких как PGP9.5 (Protein Gene Product 9.5), синаптофизин, хромогранин А, PNOX2B (Paired-like homeobox 2B), а также маркеров нейрональной дифференцировки (рис. 2). Использование иммуногистохимических панелей существенно повышает точность дифференциальной диагностики, однако метод имеет ограничения: экспрессия отдельных маркеров наблюдается и в других опухолях у детей, что требует осторожности при интерпретации результатов и рассмотрения иммуногистохимических исследований в комплексе с морфологическими и клиническими данными. Благодаря развитию высоких технологий в последние годы всё большее внимание уделяется молекулярно-генетическим методам исследования, которые приобрели особую значимость в свете международной классификации нейробластомы (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRG). Наиболее клинически значимыми являются: амплификация гена *MYCN*, делеция короткого плеча хромосомы 1 (1p), делеция длинного плеча хромосомы 11 (11q), увеличение числа копий (gain) длинного плеча хромосомы 17 (17q). Все перечисленные генетические aberrации являются факторами неблагоприятного прогноза. Определение этих молекулярных нарушений входит в перечень обязательных элементов современной стратификации риска у пациентов с нейробластомой [16–18].

ЭМБРИОГЕНЕЗ И НЕЙРОБЛАСТОМА

Более века исследований молекулярных и клеточных механизмов регуляции и созревания клеток нервного гребня заложили прочную основу для понимания происхождения нейробластомы в процессе развития организма [19]. Как известно, симпатoadреналовый клон происходит из клеток нервного гребня, которые мигрируют из дорсальной части нервной трубки на ранних стадиях эмбриогенеза [20]. Клетки нервного гребня — пролиферирующие плюрипотентные клетки-предшественники, вариант дальнейшей дифференцировки которых определяется их расположением вдоль rostroкаудальной оси развивающегося эмбриона. Например, в норме краниальный отдел нервного гребня даёт начало хрящам и костям, тогда как крестцовый отдел — кишечным нейронам. На дифференцировку клонов, происходящих из нервного гребня, могут влиять внутренние программы самих клеток, однако путь клеточной дифференцировки регулируется главным образом внеклеточными автономными сигналами [21]. Это подтверждается тем, что при трансплантации клеток-предшественников из туловищного отдела нервного гребня в краниальный они дают начало мезенхимальным клеткам, тогда как в обычных условиях эмбриогенеза клетки-предшественники туловищного отдела не продуцируют этот тип клеток [21]. И наоборот, клетки краниального отдела нервного гребня, которые никогда не образуют нейроны в обычных условиях, могут продуцировать весь симпатoadреналовый клон (симпатические нейроны, хромоаффинные клетки, шванновские клетки, меланоциты) при их трансплантации в туловищный отдел нервного гребня [23]. Специализация нейронов, происходящих из нервного гребня, на холинергические и адренергические также регулируется внешними сигналами [24]. Как уже упоминалось выше, клетки симпатoadреналового клона продуцируются туловищным отделом нервного гребня, а их дальнейшая специализация зависит от пути миграции, что ещё раз подчёркивает важность внешних сигналов [25]. Это утверждение наглядно иллюстрирует процесс инициации специализации симпатoadреналового клона под действием костного морфогенетического белка (Bone Morphogenetic Protein, BMP), усиливающего экспрессию *SOX10*, *ASCL1*, *HAND2*, *GATA3*, *PNOX2B* и других транскрипционных факторов [26]. Наряду с этим, исследования прошлого десятилетия показали, что мезенхимальные стволовые клетки, находящиеся в нише костного мозга, изначально происходят из клеток-предшественников туловищного отдела нервного гребня [27]. Все приведённые данные указывают на то, что симпатобласты из туловищного отдела нервного гребня обладают бипотенциальностью и могут

генерировать как нейрональные, так и мезенхимальные клетки. Миграция клеток нервного гребня завершается на 10,5 день эмбрионального развития у мышей и на 40-й день после зачатия у людей. В туловищном отделе нервного гребня есть две перекрывающиеся волны миграции клеток; симпатoadренальная линия возникает во время первой волны (8,5–9,5 день эмбрионального развития у мышей и 27–30 дней после зачатия у людей) [28]. Это важно отметить, поскольку большинство исследований специализации и дифференцировки симпатoadренальных клонов сосредоточено на стадиях развития уже после миграции симпатобластов из нервного гребня. Например, исследование A. Furlan и соавт. [29], которое показало, что предшественники шванновских клеток (ПШК) дают начало хромаффинным клеткам, проведено на 11,5–15,5 день эмбрионального развития у мышей, а аналогичное исследование S. Jansky и соавт. [30] выполнено на надпочечниках плода человека на 50–120 день после зачатия. Вегетативная нервная система состоит из холинергических преганглионарных нейронов, происходящих из центральной нервной системы, холинергических постганглионарных нейронов и адренергических нейронов, происходящих из нервного гребня. Стоит отметить, что хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников также являются адренергическими клетками, происходящими из нервного гребня, но они не формируют дендриты и аксоны, как другие вегетативные нейроны. Стимулирующее действие на хромаффинные клетки оказывают либо кратковременное значительное повышение уровня ацетилхолина, либо постоянное воздействие полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide, PACAP), кодируемого геном *ADCYAP1*. Несмотря на то, что для нейробластомы характерны высокие уровни ферментов биосинтеза катехоламинов, в некоторых случаях обнаруживаются ферменты биосинтеза нейропептида PACAP и ацетилхолина. Таким образом, остаётся открытым вопрос, отражает ли эта изменчивость секреции нейротрансмиттеров симпатoadренальное или хромаффинное происхождение нейробластомы. Помимо периферических вегетативных нейронов симпатобласты нервного гребня способны давать начало предшественникам шванновских клеток [19, 29]. ПШК — это мультипотентные клетки-предшественники, которые способны дифференцироваться в шванновские клетки, меланоциты и мезенхимальные клетки (фибробласты и миофибробласты [31]. Иными словами, симпатобласты способны продуцировать как нейрональные, так и мезенхимальные клетки во время нормального эмбрионального развития [29]. Лабораторные исследования генетического происхождения клеточных популяций у мышей показали, что клетки мозгового вещества надпочечников появляются в конце эмбрионального развития (11,5–14,5 день), а их основным источником являются ПШК. Аналогичные результаты получены в ходе РНК-секвенирования одиночных клеток надпочечников плода человека [32, 33]. Таким образом, хромаффинные клетки имеют два источника: ранний — из симпатобластов, поздний — из ПШК [19, 29]. Дифференцировка хромаффинных клеток сопровождается нарастающим подавлением экспрессии генов ПШК (*SOX10* и *FOXD3*) и активацией экспрессии генов хромаффинных клеток (*PNOX2B*, *ASCL1* и *TH*) в «мостовом» клеточном состоянии [29]. В то же время процесс развития хромаффинных клеток из симпатобластов начинается с эпителиально-мезенхимального перехода и заканчивается мезенхимально-эпителиальным переходом с восстановлением клеточной полярности и контактов [20]. Это особенно актуально для нейробластомы, поскольку эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переходы, связанные с нормальным развитием симпатoadренальной системы, могут влиять на межопухолевую и внутриопухолевую гетерогенность, способность к метастазированию, а также на прогноз.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Первое упоминание о том, что нейробластома демонстрирует клеточную неоднородность, отражающую гетерогенность симпатoadренальной системы, было опубликовано после исследований на клеточных линиях. В начале 1980-х годов были разработаны методы получения первичных клеточных культур из образцов опухоли пациента и генерации иммортализованных клеточных линий [33]. Несмотря на ограниченную доступность молекулярных методов уже в то время было установлено, что в культурах нейробластомы присутствуют по меньшей мере два клеточных фенотипа. Нейрональные клетки (Н-тип) нейробластомы имеют черты нейронов симпатoadренальной линии — от экспрессии специфических нейрофиламентов до клеточной дифференцировки и секреции нейротрансмиттеров. Адгезивные (С-тип) клетки нейробластомы первоначально выделены на основании их уплощённой формы и способности прикрепляться к субстрату в культуре. Позднее было обнаружено, что эти клетки экспрессируют гены и белки

(например, виментин), характерные для мезенхимальных клеток, производных нервного гребня [33]. Исследования клеточных линий нейробластомы продолжались в течение последующих десятилетий, в результате чего было установлено, что клетки С-типа имеют молекулярные признаки шванновских клеток, меланоцитов, производных эктомеzenхимы и гладкомышечных клеток [34–37]. Однако оставалось неизвестным, отражают ли различные клеточные фенотипы внутри- или межопухолевую гетерогенность, или же это артефакт, возникающий в результате изменений микроокружения при культивировании клеточных линий, выделенных из опухоли. Было трудно доказать злокачественность клеток С-типа в опухолях пациентов, поскольку в нейробластоме часто присутствуют незлокачественные шванновские клетки и мезенхимальные клетки микроокружения опухоли. Сложность разделения незлокачественных клеток микроокружения опухоли и злокачественных клеток с мезенхимальным фенотипом до сих пор остаётся проблемой [31]. Результаты многочисленных исследований клеточных линий нейробластомы указывают на то, что существует по крайней мере два типа клеток нейробластомы. Клетки с нейрональным фенотипом, относящиеся к Н-типу или адренергическому типу, и клетки, не являющиеся нейрональными, относящиеся к С-типу или мезенхимальному типу. Точная идентичность С-типа клеток до сих пор остаётся неясной, однако они имеют сходство с рядом ненейрональных производных нервного гребня. Оба типа клеток существуют в пределах одной опухоли, к тому же они могут взаимно преобразовываться в культуре *in vitro* [38, 39]. Подобное взаимное преобразование, вероятно, отражает как процесс образования разных типов клеток из ПШК на поздних этапах эмбриогенеза, так и возможную бипотенциальность симпатобластов нервного гребня. Кроме того, имеются сообщения о клетках промежуточного типа, которые во время нормального эмбрионального развития могут быть предшественниками как адренергических, так и мезенхимальных клеток [33].

СВЯЗЬ КЛЕТОЧНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ И СИМПАТОАДРЕНАЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Несмотря на важные достижения и открытия, способствующие пониманию клеточной гетерогенности нейробластомы, нельзя отрицать возможность существования дополнительных популяций клеток, которые ещё только предстоит идентифицировать. Анализ суммарной РНК из различных образцов нейробластомы показал, что большинство опухолей содержит смешанные клеточные популяции, однако пока не совсем ясно, какая часть этих популяций приходится на неопухолевое микроокружение. Точно так же невозможно разделить популяции, экспрессирующие гены, характерные для мезенхимальных или адренергических клеток, и популяции с гибридным профилем экспрессии этих генов. Наконец, неизвестно, смешаны ли эти популяции внутри опухоли или же они имеют некие чёткие компартменты [9]. Чтобы ответить на некоторые из этих вопросов, независимые группы исследователей оценили профиль экспрессии генов в отдельных клетках нейробластомы и в симпатoadреналовых клетках эмбрионов [23, 32, 40–42]. На сегодняшний день проведено параллельное исследование профиля экспрессии генов в образцах опухоли, эмбрионов человека, фетальных и постнатальных надпочечников. В работе R. Dong и соавт. [40] выполнено РНК-секвенирование единичных клеток (scRNA-seq) эмбриона человека (4 недели после зачатия), надпочечников плода (8–14 недель после зачатия) и нейробластомы, локализованной рядом с надпочечниками. При сравнении результатов РНК-секвенирования всех образцов исследователи пришли к выводу, что по профилю экспрессии большинство опухолевых клеток напоминает развивающиеся хромаффинные клетки [40]. Однако независимый повторный анализ данных показал, что авторы ошиблись, поскольку не учли межвидовые различия [21, 43, 44]. В частности, R. Dong и соавт. [40], основываясь на данных о развитии надпочечников у мышей, использовали в качестве маркера симпатобластов ген *CARTPT*, который у мышей экспрессируется в симпатобластах, а у человека — в хромаффинных клетках [40]. Этот опыт подчёркивает важность использования хорошо проверенных и надёжных видоспецифических маркеров для идентификации типов клеток.

Другие авторы применили сразу несколько подходов для сравнения результатов РНК-секвенирования единичных клеток нейробластомы и надпочечников плода человека. Обнаружено, что опухолевые клетки (всего было проанализировано 3396 клеток) по профилю экспрессии больше всего напоминают адренергические клетки. В мозговом веществе фетального надпочечника авторы идентифицировали ПШК, переходные клетки, хромаффинные клетки и симпатобласты [32]. Дальнейший анализ массива данных РНК-секвенирования 650 образцов нейробластомы методом TARGET (Therapeutically Applicable Research to Generate Effective

Treatments) подтвердил экспрессию маркеров, характерных для адренергических клеток, во всех образцах [32]. В исследовании, опубликованном лабораторией S. Schlisio, было проанализировано 11 образцов нейробластомы (около 3212 клеток) с использованием технологии SMART-seq2 [22]. Авторы идентифицировали две группы опухолевых клеток: клетки первой группы экспрессируют PDGFRA (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha), их профиль экспрессии напоминает мезенхимальные клетки клеточных линий нейробластомы; клетки второй группы схожи с адренергическими клетками. Установлено, что образцы нейробластомы высокого риска характеризуются меньшим уровнем экспрессии нейрональных маркеров [18]. Хотя в этом исследовании была обнаружена популяция, напоминающая мезенхимальные клетки, авторы пришли к выводу, что не существует опухолевых клеток, имитирующих ПШК эмбриона, и тем самым ещё раз подчеркнули актуальность проблемы точной идентификации мезенхимальных клеток [23]. Наконец, в лаборатории F. Westermann [30], проведён транскриптомный анализ ПШК, хромоаффинных клеток, переходных клеток и симпатобластов, выделенных из фетального надпочечника человека. Наибольшую пролиферативную активность продемонстрировали ПШК и симпатобласты. Во всех 14 образцах нейробластомы, проанализированных в этом исследовании, обнаружены злокачественные клетки с адренергическим профилем; в 3 образцах дополнительно выявлена субпопуляция клеток с мезенхимальным профилем. Авторы считают, что опухолевые мезенхимальные клетки нейробластомы больше всего напоминают переходные клетки [30]. Однако приведённые факты не позволяют однозначно охарактеризовать популяции опухолевых клеток и проследить динамику их развития. Возможно, ожидание того, что опухолевые клетки будут точно воспроизводить генетические программы нормальных клеток, является ошибочным, поскольку в других опухолях нейронального происхождения встречаются клетки с гибридным профилем экспрессии генов, который не существует в норме [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы демонстрирует фундаментальную роль нарушений дифференцировки и созревания клеток нервного гребня в патогенезе нейробластомы, что подтверждает концепцию онкогенеза как следствия блокированной дифференцировки клеток-предшественников. Понимание эмбриологических основ формирования симпатoadреналовой системы и механизмов клеточной гетерогенности нейробластомы открывает новые перспективы для разработки таргетных терапевтических подходов, основанных на индукции дифференцировки опухолевых клеток. Современные методы анализа единичных клеток (Single-cell DNA sequencing) позволяют более точно охарактеризовать клеточные популяции нейробластомы, однако по-прежнему остаются нерешёнными вопросы идентификации всех субпопуляций опухолевых клеток и понимания динамики их взаимопревращений. Дальнейшие исследования молекулярных механизмов, контролирующих дифференцировку симпатoadреналовых предшественников, критически важны для разработки более эффективных стратегий лечения этой агрессивной опухоли. Интеграция знаний о нормальном эмбриогенезе с современными геномными технологиями является наиболее перспективным инструментом для более углублённого понимания биологии формирования нейробластомы и трансляции этих знаний в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.М. Коновалов — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.С. Шарлай — проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи; П.Е. Трахтман — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: D.M. Konovalov —literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.S. Sharlai— literature review, collection and analysis of literary sources, preparation of illustrations, writing the text of the article; P.E. Trakhtman — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding sources: This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure of interests: The authors declare that they have no competing interests.

Statement of originality:

Data availability statement:

Generative AI use statement:

Provenance and peer-review:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):397–411. doi: 10.1038/nrc3526
2. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78
3. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):277–286. doi: 10.1007/s00441-017-2761-2 EDN: [COHKVU](#)
4. Kawano A, Hazard FK, Chiu B, et al. Stage 4S neuroblastoma: Molecular, histologic, and immunohistochemical characteristics and presence of 2 distinct patterns of MYCN protein overexpression-A report from the Children's Oncology Group. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(8):1075–1081. doi: 10.1097/PAS.0000000000001647 EDN: [SEFSFF](#)
5. Dalton N. Infiltrating growth in liver and suprarenal capsule. *Trans Path Soc Lond*. 1885;36:247–251.
6. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med*. 1910;12(4):556–561. doi: 10.1084/jem.12.4.556
7. Cushing H, Wolbach SB. The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma. *Am J Pathol*. 1927;3(3):203–216.7.
8. Potter EL, Parrish JM. Neuroblastoma, ganglioneuroma and fibroneuroma in a stillborn fetus. *Am J Pathol*. 1942;18(1):141–151.
9. Zeineldin M, Patel AG, Dyer MA. Neuroblastoma: When differentiation goes awry. *Neuron*. 2022;110(18):2916–2928. doi: 10.1016/j.neuron.2022.07.012 EDN: [KDCKCJ](#)
10. Telloni SM. Tumor staging and grading: A primer. *Methods Mol Biol*. 2017;1606:1–17. doi: 10.1007/978-1-4939-6990-6_1
11. Sartorelli AC. The 1985 Walter Hubert lecture. Malignant cell differentiation as a potential therapeutic approach. *Br J Cancer*. 1985;52(3):293–302. doi: 10.1038/bjc.1985.193
12. Chen X, Pappo A, Dyer MA. Pediatric solid tumor genomics and developmental pliancy. *Oncogene*. 2015;34(41):5207–5215. doi: 10.1038/onc.2014.474 EDN: [VFIEHJ](#)
13. Benavente CA, Dyer MA. Genetics and epigenetics of human retinoblastoma. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:547–562. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040259
14. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018;555(7696):321–327. doi: 10.1038/nature25480
15. Shamanskaya TV, Kachanov DY, Likar YuN, et al. *Neuroblastoma in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation, and diagnosis*. Moscow: FGBU «NMItS DGOI im. Dmitriya Rogacheva» MZ RF; 2024. (In Russ.) ISBN: 978-5-6049854-2-7
16. Chernysheva OO, Drui AE, Kachanov DY, Shamanskaya TV. Key genetic disorders in the pathogenesis of neuroblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(4):178–184. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184 EDN: [LOSBI](#)

17. Tarakanova AV, Sharlai AS, Druy AE, Konovalov DM. Extremely high prognostic risk group of neuroblastic tumors: histological, immunophenotypic and genetic characteristics. Literature review and own observations. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(3):63–69. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-3-63-69 EDN: [EVWZUA](#)
18. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised neuroblastoma risk classification system: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3229–3241. doi: 10.1200/JCO.21.00278 EDN: [ZCQHBB](#)
19. Bechmann N, Berger I, Bornstein SR, Steenblock C. Adrenal medulla development and medullary-cortical interactions. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;528:111258. doi: 10.1016/j.mce.2021.111258 EDN: [CXXJLF](#)
20. Kerosuo L, Bronner-Fraser M. What is bad in cancer is good in the embryo: importance of EMT in neural crest development. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(3):320–332. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.03.010
21. Graham A. The neural crest. *Curr Biol*. 2003;13(10):R381–R384. doi: 10.1016/s0960-9822(03)00315-4
22. Bedoya-Reina OC, Li W, Arceo M, et al. Single-nuclei transcriptomes from human adrenal gland reveal distinct cellular identities of low and high-risk neuroblastoma tumors. *Nat Commun*. 2021;12(1):5309. doi: 10.1038/s41467-021-24870-7 EDN: [JSTTVD](#)
23. Bronner-Fraser M, Fraser SE. Application of new technologies to studies of neural crest migration and differentiation. *Am J Med Genet Suppl*. 1988;4:23–39. doi: 10.1002/ajmg.1320310509
24. Le Douarin NM. The neural crest in the neck and other parts of the body. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(7):19–50.
25. Kulesa PM, Gammill LS. Neural crest migration: patterns, phases and signals. *Dev Biol*. 2010;344(2):566–568. doi: 10.1016/j.ydbio.2010.05.005
26. Huber K. The sympathoadrenal cell lineage: specification, diversification, and new perspectives. *Dev Biol*. 2006;298(2):335–343. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.07.010
27. Isern J, García-García A, Martín AM, et al. The neural crest is a source of mesenchymal stem cells with specialized hematopoietic stem cell niche function. *Elife*. 2014;3:e03696. doi: 10.7554/eLife.03696
28. Serbedzija GN, Fraser SE, Bronner-Fraser M. Pathways of trunk neural crest cell migration in the mouse embryo as revealed by vital dye labelling. *Development*. 1990;108(4):605–612. doi: 10.1242/dev.108.4.605
29. Furlan A, Dyachuk V, Kastriiti ME, et al. Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. *Science*. 2017;357(6346):eaal3753. doi: 10.1126/science.aal3753 EDN: [XNLYSX](#)
30. Jansky S, Sharma AK, Körber V, et al. Single-cell transcriptomic analyses provide insights into the developmental origins of neuroblastoma. *Nat Genet*. 2021;53(5):683–693. doi: 10.1038/s41588-021-00806-1 EDN: [EKMTHX](#)
31. Solovieva T, Bronner M. Schwann cell precursors: Where they come from and where they go. *Cells Dev*. 2021;166:203686. doi: 10.1016/j.cdev.2021.203686 EDN: [DUKUKU](#)
32. Kildisiute G, Kholosy WM, Young MD, et al. Tumor to normal single-cell mRNA comparisons reveal a pan-neuroblastoma cancer cell. *Sci Adv*. 2021;7(6):eabd3311. doi: 10.1126/sciadv.abd3311 EDN: [DUTYTU](#)
33. Thiele CJ. Neuroblastoma cell lines. In: Masters J, editor. *Human cell culture*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers; 1998. P:21–53.
34. Ciccarone V, Spengler BA, Meyers MB, et al. Phenotypic diversification in human neuroblastoma cells: expression of distinct neural crest lineages. *Cancer Res*. 1989;49(1):219–225.
35. Rettig WJ, Spengler BA, Chesa PG, et al. Coordinate changes in neuronal phenotype and surface antigen expression in human neuroblastoma cell variants. *Cancer Res*. 1987;47(5):1383–1389.
36. Sadee W, Yu VC, Richards ML, et al. Expression of neurotransmitter receptors and myc protooncogenes in subclones of a human neuroblastoma cell line. *Cancer Res*. 1987;47(19):5207–5212.
37. Sugimoto T, Ueyama H, Hosoi H, et al. Alpha-smooth-muscle actin and desmin expressions in human neuroblastoma cell lines. *Int J Cancer*. 1991;48(2):277–283. doi: 10.1002/ijc.2910480221
38. van Groningen T, Koster J, Valentijn LJ, et al. Neuroblastoma is composed of two super-enhancer-associated differentiation states. *Nat Genet*. 2017;49(8):1261–1266. doi: 10.1038/ng.3899
39. Ross RA, Spengler BA, Biedler JL. Coordinate morphological and biochemical interconversion of human neuroblastoma cells. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71(4):741–747.
40. Dong R, Yang R, Zhan Y, et al. Single-cell characterization of malignant phenotypes and developmental trajectories of adrenal neuroblastoma. *Cancer Cell*. 2020;38(5):716–733.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2020.08.014 EDN: [KUKKJO](#)
41. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*. 2002;3(6):415–428. doi: 10.1038/nrg816
42. Kaneko Y, Knudson AG. Mechanism and relevance of ploidy in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;29(2):89–95. doi:10.1002/1098-2264(2000)9999:9999<::aid-gcc1021>3.0.co;2-y
43. Kildisiute G, Young MD, Behjati S. Pitfalls of applying mouse markers to human adrenal medullary cells. *Cancer Cell*. 2021;39(2):132–133. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.006 EDN: [IQWOCV](#)
44. Zeineldin M, Patel AG, Dyer MA. Neuroblastoma: When differentiation goes awry. *Neuron*. 2022;110(18):2916–2928. doi: 10.1016/j.neuron.2022.07.012 EDN: [KDCKCJ](#)
45. Norrie JL, Nityanandam A, Lai K, et al. Retinoblastoma from human stem cell-derived retinal organoids. *Nat Commun*. 2021;12(1):4535. doi: 10.1038/s41467-021-24781-7 EDN: [ZTPPBM](#)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

AUTHORS' INFO

*Автор, ответственный за переписку:	
*Коновалов Дмитрий Михайлович , канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 117198, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID: 0000-0001-7732-8184; eLibrary SPIN: 4037-8636; e-mail: dmk_nadf@mail.ru	*Dmitry M. Konovalov , MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; address: 1 Samory Mashela st, Moscow, Russia, 117198; ORCID: 0000-0001-7732-8184; eLibrary SPIN: 4037-8636; e-mail: dmk_nadf@mail.ru
Соавторы:	
Шарлай Анастасия Сергеевна ; ORCID: 0000-0001-5354-7067; eLibrary SPIN: 9720-5686; e-mail: stasysharlay@yandex.ru	Anastasia S. Sharlai ; ORCID: 0000-0001-5354-7067; eLibrary SPIN: 9720-5686; e-mail: stasysharlay@yandex.ru
Трахтман Павел Евгеньевич , д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-0231-1617; eLibrary SPIN: 8135-1761; e-mail: pavel.trakhtman@dgoi.ru	Pavel E. Trakhtman , MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-0231-1617; eLibrary SPIN: 8135-1761; e-mail: pavel.trakhtman@dgoi.ru

РИСУНКИ

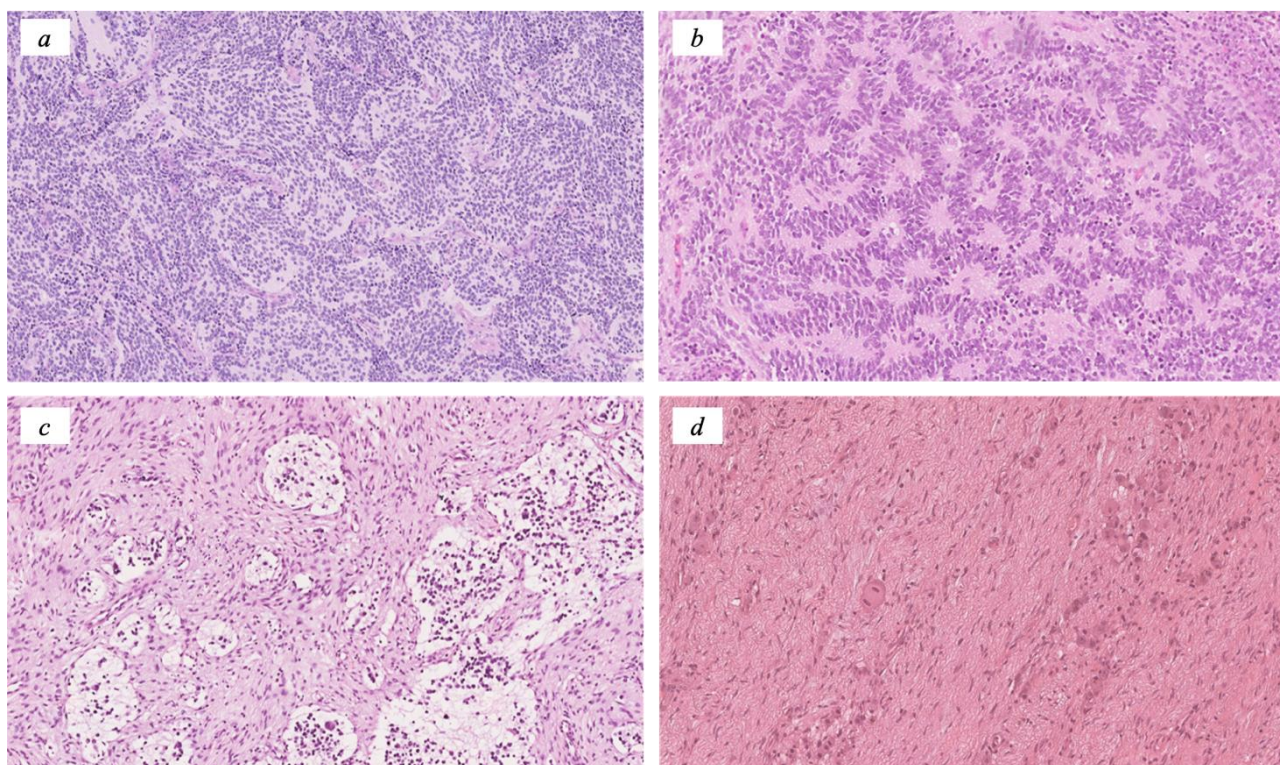


Рис. 1. Гистологическое разнообразие нейробластомы: *a* — низкодифференцированная нейробластома, солидно расположенные недифференцированные нейробласты, зоны с формированием межклеточного ретикулярного матрикса — нейропиля; *b* — низкодифференцированная нейробластома, недифференцированные нейробласты формируют ритмичные розеткоподобные структуры; *c* — ганглионейробластома, поля недифференцированной нейробластомы, дискретно расположенные в зрелой шванновской строме; *d* — ганглионейрома, ганглиозные клетки различной степени зрелости, расположенные среди зрелой шванновской стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$.

Fig. 1. Histological spectrum of neuroblastoma. A – Poorly differentiated neuroblastoma with solid sheets of undifferentiated neuroblasts and intercellular neuropil (H&E, $\times 200$). B – Poorly differentiated neuroblastoma with rosette-like structures formed by undifferentiated neuroblasts (H&E, $\times 200$). C – Ganglioneuroblastoma showing foci of undifferentiated neuroblastoma within mature Schwannian stroma (H&E, $\times 200$). D – Ganglioneuroma composed of ganglion cells at different stages of maturation within mature Schwannian stroma (H&E, $\times 200$).

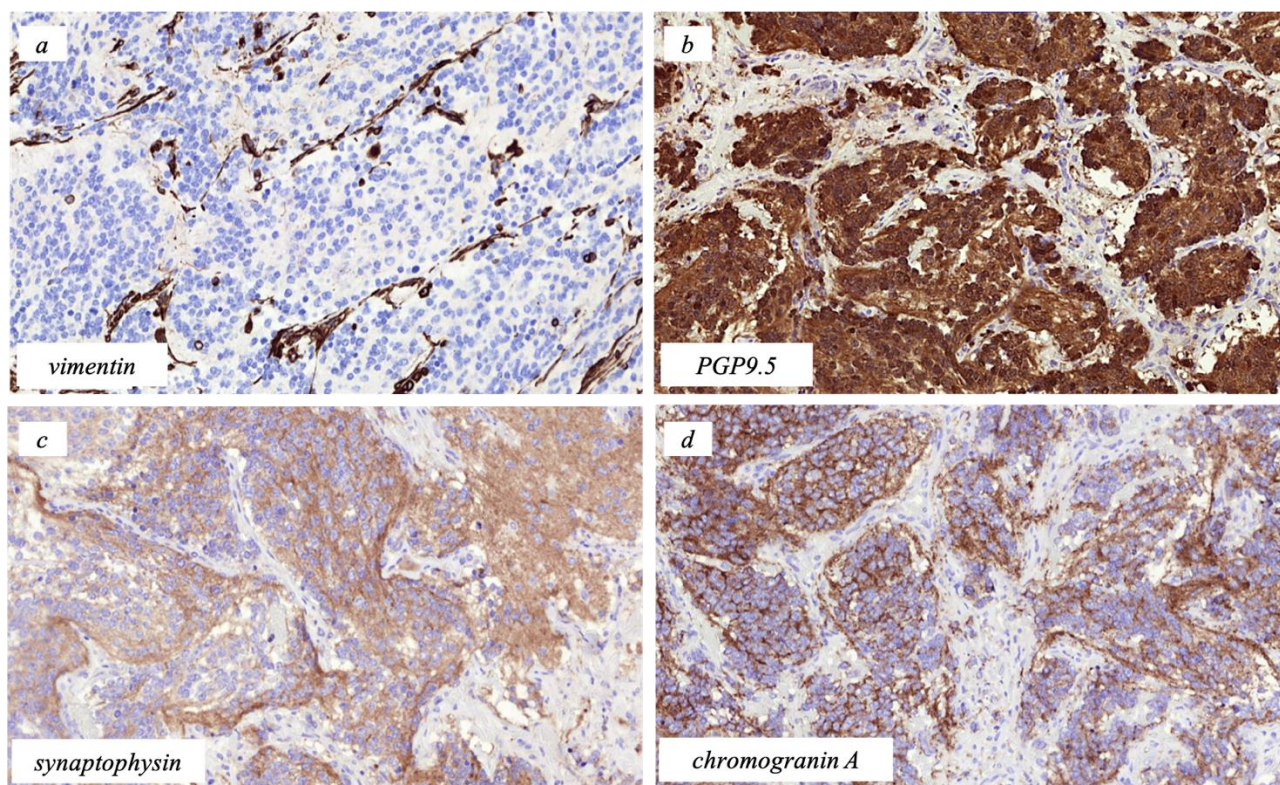


Рис. 2. Иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров в нейробластоме: а — отсутствие экспрессии виментина нейробластами; экспрессия нейробластами и нейропилем *b* — белка PGP9.5, *c* — синаптофизина, *d* — хромогранина А; увеличение $\times 200$.

Fig. 2. Immunohistochemical staining. Lack of vimentin expression in neuroblasts. Positive expression of PGP9.5, synaptophysin, and chromogranin A in neuroblasts and neuropil ($\times 200$).