

Обзорная статья

УДК 611.811.018

doi:10.18499/2225-7357-2022-11-1-66-73

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология



Полидендроциты – недифференцированные клетки нервной системы

Л. В. Вихарева¹✉, Е. И. Новиков¹, Е. С. Новикова², А. В. Маргарян¹✉¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия²Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, Тюмень, Россия

Аннотация. Клетки-предшественники олигодендроцитов, oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) были впервые описаны более двух десятилетий назад. Новые методы маркировки выявили, что они являются самостоятельными клетками с высоким потенциалом репарации нервной ткани, и их классифицировали как четвертый тип глиальных клеток в дополнение к астроцитам, олигодендроцитам и микроглиальным клеткам. Другой термин, используемый для обозначения таких клеток – полидендроциты, что связано как с их морфологией, так и с развивающимися знаниями об их разнообразных функциях. OPCs играют важную роль в развитии и миелиногенезе у взрослых, давая начало олигодендроцитам, которые покрывают аксоны, обеспечивая изоляцию сигнала миелиновой оболочкой, что позволяет ускорить распространение потенциала действия и обеспечить высокую точность передачи без необходимости увеличения диаметра аксона. Потеря или отсутствие OPCs и, как следствие, отсутствие дифференцированных олигодендроцитов ассоциируется с потерей миелинизации и последующим нарушением неврологических функций. Демиелинизация характерна для множества заболеваний, таких как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, шизофрения, а также детский церебральный паралич и когнитивные нарушения детского возраста. Кроме того, OPCs экспрессируют рецепторы для различных нейротрансмиттеров и подвергаются деполяризации мембраны, получая синаптические сигналы от нейронов. Исследованию функционала и возможностей использования полидендроцитов в качестве клеток-мишеней для лечения и профилактики заболеваний нервной ткани посвящено множество работ. В настоящее время в нашей стране нет работ, посвященных исследованию морфологии, функции и возможностей OPCs. В этом обзоре мы рассмотрели историю открытия полидендроцитов, их локализацию и миграционные потенции, а также возможности ремиелинизации посредством OPCs при гипоксическом повреждении в эмбриональном и постнатальном периоде.

Ключевые слова: полидендроциты, NG2⁺-клетки, ремиелинизация, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, олигодендроглия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Вихарева Л.В., Новиков Е.И., Новикова Е.С., Маргарян А.В. Полидендроциты – недифференцированные клетки нервной системы // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №1. С. 66–73. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-1-66-73>

REVIEW ARTICLES

Review article

Polydendrocytes – undifferentiated cells of the nervous system

L. V. Vikhareva¹✉, E. I. Novikov¹, E. S. Novikova², A. V. Margaryan¹¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia²West Siberian Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Tyumen, Russia

Abstract. Oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) were first described more than two decades ago. New marker techniques have revealed that they are independent cells with the high nerve tissue repair potential, and they have been classified as the fourth glial cell type in addition to astrocytes, oligodendrocytes and microglial cells. Another term used for this type of cells is polydendrocytes, this is due to both their morphology and developing knowledge of their diverse functions. OPCs play an important role in the development and myelinogenesis in adults giving rise to oligodendrocytes that cover axons providing signal isolation by the myelin sheath, thus accelerating action potential propagation and ensuring high transmission fidelity without the need for an increased axon diameter. Loss or absence of oligodendrocyte precursors and the resulting absence of differentiated oligodendrocytes are associated with lost myelination and subsequent impairment of neurological functions. Demyelination is a feature of various diseases such as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, schizophrenia, infantile cerebral palsy and childhood cognitive impairment. Moreover, OPCs express receptors for

various neurotransmitters and are exposed to membrane depolarisation to receive synaptic signals from neurons. Numerous research studies have been investigated polydendrocyte functionality and potential for use as target cells in the treatment and prevention of neural tissue diseases. There are no studies related to morphology, functionality and potential of oligodendrocyte precursors in our country. In this review we highlight issues of the polydendrocyte discovery, their localization and migration potential, possibilities of remyelination through OPCs in hypoxic injury in the embryonic and postnatal period.

Key words: polydendrocytes, NG2⁺-cells, remyelination, hypoxic-ischemic encephalopathy, oligodendroglia

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Vikhareva L.V., Novikov E.I., Novikova E.S., Margaryan A.V. Polydendrocytes – undifferentiated cells of the nervous system. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2022. Т. 11, №1. С. 66–73. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-1-66-73>*

Введение

Полидендроциты (также известные как глиальные клетки NG2⁺ или oligodendrocyte progenitor cells (OPCs), клетки-предшественники олигодендроцитов) составляют четвертый основной тип глиальных клеток в центральной нервной системе взрослых млекопитающих, который существенно отличается от других типов клеток. Впервые эти клетки были обнаружены по экспрессии хондроитинсульфатного протеогликана 4, также известного как меланома-ассоциированный хондроитинсульфатный протеогликан (MCSP) или нейрон-глиальный антиген 2 (NG2), являющийся хондроитинсульфатным протеогликаном, кодируемым геном CSPG4 [28, 32, 38] на поверхности клеток в мозжечке взрослого человека [26, 34]. Новые клетки морфологически напоминали звездчатые интернейроны, но их идентичность не была полностью изучена. OPCs не обладали типичными нейрональными или глиальными свойствами. Несколько лет спустя NG2⁺ клетки были идентифицированы *in vitro* с использованием глиальных культур из перинатальных зрительных нервов крыс [26] и мозжечка [49]. Эти исследования показали, что протеогликан NG2 экспрессируется на поверхности полидендроцитов, которые были идентифицированы по экспрессии ганглиозида A2B5 [26, 68, 70], исчезающего по мере их дифференцировки в олигодендроциты, экспрессирующие галактоцереброзид.

Полидендроциты отличаются от астроцитов по набору антигенов. Они не экспрессируют глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) или глиальный глутамат-аспаратный транспортер (GLAST) [8, 64]. Однако, экспрессируют другие ассоциированные с астроцитами белки, такие как глутаминсинтетаза (GS), но гораздо слабее, чем астроциты [39]. Полидендроциты также отличаются от резидентной микроглии, так как не наблюдается экспрессии микроглиальных антигенов F4/80 и CD11b, характерных для микроглиальных клеток в нормально функционирующей ЦНС и при демиелинизации [30, 68].

Часть полидендроцитов дифференцируется в миелинизирующие олигодендроциты в эмбриональном периоде, в то время как остальные остаются в качестве резидентной по-

пуляции NG2-экспрессирующих клеток в зрелом белом и сером веществе после образования олигодендроцитов [1, 46]. Таким образом, стало общепризнанным, что полидендроциты представляют собой четвертую основную глиальную популяцию, отличную от астроцитов, зрелых олигодендроцитов и микроглии [40].

Расположение и миграция предшественников олигодендроцитов

OPCs образуются из нейральных стволовых клеток в три различные волны [35]. Первичные NK2⁺ клетки, на примере экспериментальных моделей, образуются из гомеобокс 1-экспрессирующих клеток-предшественников (Nkx2.1) в медиальной ганглиозной области и передней энтопедункулярной области вентрального телеэнцефалона на 12,5 сутки эмбрионального развития мыши (E12.5) [32, 48]. Вторая волна начинается от предшественников гомеобокс 2-клеток (Gsh2) C в латеральном ганглиозном выступе на 15,5 сутки жизни эмбриона [41, 46]. Третья волна OPCs формируется из клеток-предшественников ES гомеобокс 1 экспрессируемых клеток (Emx1) в коре в позднем эмбриональном периоде [10, 11]. Эта последняя волна составляет большую часть олигодендроцитов в постнатальной жизни. Недавнее исследование показало, что субпопуляция OPC первой волны выживает и образует функциональные клеточные кластеры [12], биологическое значение этого открытия остается неясным. У человека на ранних стадиях развития полидендроциты появляются в переднем мозге примерно в начале 10-х суток эмбрионального развития и распространяются по всей развивающейся коре головного мозга в течение следующих нескольких недель. Однако большее количество OPC появляется только к 15–16-м суткам жизни эмбриона мыши, когда выявляются наиболее многочисленные скопления NG2⁺ клеток в ганглиях, а так же в кортикальной вентрикулярной и субвентрикулярной зонах [35].

Одной из характерных особенностей развивающегося мозга человека является наличие увеличенной кортикальной герминальной зоны, так же обозначаемой как наружная субвентрикулярная зона, в которой локализуется наружная радиальная глия. Хотя первоначально предполагалось, что в ней

существуют только клетки, которые дифференцируются исключительно в нейроны, существуют убедительные доказательства того, что в наружной радиальной глии так же находятся полидендроциты, являющиеся источниками олигодендроцитов на более поздних стадиях пренатального развития [24, 45].

После формирования OPCs мигрируют под руководством широкого спектра медиаторов, таких как внеклеточные хемотропные аттрактанты и секретируемые молекулы активности нейронов [28, 56]. Одним из предполагаемых хемотаттрактантов является глутамат, основной нейротрансмиттер, выделяемый возбужденными нейронами. Он стимулирует миграцию OPCs через механизмы, в которых участвуют AMPA-рецепторы [2, 18, 48]. Кроме того, пространственные градиенты костных морфогенных белков (BMPs), Sonic hedgehog (Shh) и белков Wnt так же определяют направление мигрирующих NG2⁺ клеток. Примечательно, что полидендроциты используют кровеносные сосуды в качестве миграционных путей, чтобы достичь места назначения в развивающейся ЦНС [21, 65]. Wnt-медиаторная активация хемокинового рецептора CXCR4 в OPCs позволяет им притягиваться к кровеносным сосудам, предположительно через экспрессируемый эндотелием лиганд CXCR4 SDF1 (CXCL12) [14, 50, 66]. По мере созревания NG2⁺ клеток в олигодендроциты они постепенно теряют экспрессию этих антигенов и переходят в промежуточную стадию про-олигодендроцитов, распознаваемую по реакции O4-антителом [27, 53]. Эта реакция утрачивается, когда клетки начинают окончательно экспрессировать маркеры зрелых, полностью дифференцированных олигодендроцитов, такие как 2',3'-циклическая нуклеотидфосфогидроллаза (CNP), белок миелиновой оболочки (MBP), PLP и гликопротеин миелинового олигодендроцита (MOG). Это хорошо видно на примере развивающейся коры головного мозга крысы, где наблюдается равномерное распределение NG2⁺ клеток до того, как примерно на 4-е сутки постнатального развития начинается волна дифференцировки, которая распространяется от мозолистого тела к коре [20, 47]. В это время наблюдается постепенный переход реакций от NG2⁺/O4⁻-клеток далее к NG2⁺/O4⁺-клеткам и окончательно к O4⁺-клеткам, то есть к полноценным олигодендроцитам [59, 61, 67].

Предшественники олигодендроцитов и повреждение миелина

Хроническая гипоксия является патологическим состоянием, которое нарушает функции органов, в частности ЦНС. Воздействие гипоксии на развивающуюся ЦНС может привести к долгосрочным функциональным нарушениям. Так, связанное с гипоксией повреждение белого вещества у недоношенных

детей может привести к долгосрочным когнитивному и двигательному дефицитам в детском и взрослом возрасте [17, 60]. Клинические исследования показали, что взрослые пациенты со снижением просвета одной сонной артерии демонстрировали долгосрочный дефицит, включая дефицит двигательных и когнитивных функций [3, 4, 15]. Кроме этого отмечено, что 4-недельная гипоксия нарушает двигательную координацию, соответствующую связанным с гипоксией нарушениям функции нейронов во взрослом возрасте [6, 19]. Гипоксия повреждает зрелые олигодендроциты [7, 13, 19]. По сравнению с другими типами клеток, исследованных в аналогичных гипоксических условиях, олигодендроциты менее уязвимы, чем нейроны [25], но повреждаются гораздо быстрее, чем астроциты, микроглия или эндотелиальные клетки [19, 31]. В олигодендроглиальной линии незрелые клетки гораздо более уязвимы к гипоксически-ишемическим повреждениям, чем зрелые олигодендроциты [31, 62].

Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что олигодендроциты серого и белого вещества так же уязвимы при ишемии *in vivo*, как и нейроны. Быстрые морфологические изменения в субкортикальных олигодендроцитах белого вещества происходят в ответ на постоянную окклюзию средней мозговой артерии у лабораторных животных [23]. В некоторых клетках расширение цитоплазмы и набухание ядра наблюдалось уже через 30 минут. Через 3 часа ишемии большинство олигодендроцитов приобретали набухший вид, появлялись признаки распада. Нарушения структуры перикариона олигодендроцитов после индукции ишемии сопровождалась потерей окрашивания миелина. Вакуолизация миелиновых оболочек наблюдалась через 3 часа, а через 6 часов происходило отслоение оболочки от аксолема. Олигодендроциты демонстрировали большую уязвимость, чем нейроны в коре головного мозга и таламусе после преходящей глобальной ишемии у крысы. Олигодендроциты с признаками апоптоза присутствовали в этих двух областях мозга, где повреждение нейронов было минимальным, что позволяет предположить их избирательную уязвимость [23, 25, 55]. Напротив, после преходящей ишемии переднего мозга восприимчивость олигодендроцитов к преходящей ишемии переднего мозга, возможно зависима от тяжести повреждения нейронов в стриатуме по сравнению с корой [52, 58].

После преходящей ишемии переднего мозга в олигодендроцитах происходило множество структурных нарушений, включая изменения морфологии аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума, а также увеличение размеров перикариона. Еще одной заметной особенностью были нарушения микротрубочек [23, 29]. Олигодендроциты

богаты микротрубочками ассоциированными с белком Тау, функция которых заключается в транспортировке необходимых белков миелина к их отросткам [29, 36]. Быстрые изменения иммунореактивности связанного с микротрубочками белка Тау служат дополнительным доказательством того, что олигодендроциты серого и белого вещества остро реагируют на ишемию [43, 44]. В целом, полученные данные подтверждают мнение о том, что олигодендроциты остро реагируют на ишемию и также не устойчивы к ней, как и нейроны.

Гипоксия и предшественники олигодендроцитов в раннем неонатальном периоде

Одним из самых тяжелых последствий гипоксии в неонатальном периоде является гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) представляет собой тяжелое повреждение головного мозга, возникающее вследствие интранатальной асфиксии [3, 15, 42]. Неонатальная ГИЭ является причиной примерно 25% неонатальных смертей в мире [42]. Она составляет ежегодную заболеваемость 1,5 из каждых 1000 новорожденных [15], с большей заболеваемостью в развивающихся странах [3]. Новорожденные с ГИЭ чаще страдают церебральным параличом, когнитивными нарушениями, задержкой роста и эпилепсией [12, 57]. Исследования магнитно-резонансной томографии показывают, что перинатальное гипоксическое повреждение головного мозга характеризуется структурным повреждением серого вещества (например, базальных ганглиев, таламуса и коры) и в меньшей степени инфарктами белого вещества. Обширные структурные повреждения связаны с ухудшением моторных исходов и задержкой развития нервной системы [57].

Во время развития человеческого мозга, между 23-й и 32-й неделями беременности, перивентрикулярное белое вещество головного мозга подвергается повышенному риску повреждения в результате гипоксии, при этом формируется так называемая перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). ПВЛ является наиболее распространенной формой повреждения головного мозга у недоношенных детей и приводит к церебральному параличу у 5–15% выживших, клеточная мишень при перивентрикулярной лейкомаляции неизвестна [47]. Незрелость кровоснабжения головного мозга и склонность к нарушению церебральной ауторегуляции являются основными сосудистыми факторами, связанными с восприимчивостью перивентрикулярной области к ишемии [33]. ПВЛ приводит к хроническому нарушению миелинизации, что позволяет предположить, что предшественники олигодендроцитов являются основными клетками-

мишенями ишемического повреждения при ПВЛ [37].

Гипоксия предположительно влияет на предшественников олигодендроцитов при ПВЛ, вызывая гибель OPC-клеток и ингибируя их способность дифференцироваться в миелинизирующие олигодендроциты, что приводит к потере миелина и уменьшению белого вещества [22]. В исследованиях *in vitro* показано, что гипоксия активирует путь PERK-eIF2 α и подавляет первичную дифференцировку OPC мыши, а дефицит PERK снижает индуцированную гипоксией активацию пути PERK-eIF2 α в OPC и повышает их восприимчивость к гипоксии [52, 57, 63]. Исследования *in vivo* с использованием двух мышечных моделей ПВЛ, легкой хронической гипоксии и тяжелой острой гипоксии демонстрируют, что гипоксия повышает уровень p-eIF2 α , но не изменяет экспрессию его нижестоящих генов ATF4, CHOP и GADD34 в OPCs [57, 67]. Тем не менее, делеция PERK, делеция GADD34 или делеция CHOP не влияют ни на легкую хроническую гипоксию, ни на тяжелую острую гипоксию [67, 68].

Посмертное исследование мозга недоношенных детей с ПВЛ выявило динамические изменения в клетках линии олигодендроцитов. При острых поражениях наблюдалось значительное истощение O4⁺-клеток с дегенерирующими O4⁺-клетками в очаге повреждения и интактными O4⁺-клетками в более поверхностных зонах поражений [57]. При подострых повреждениях наблюдалась регенеративная реакция, приводящая к расширению пула предшественников олигодендроцитов [7, 18, 66], а также увеличению общего количества клеток олигодендроглии, характеризующееся увеличением плотности клеток Olig2⁺. Важно отметить, что значительное увеличение плотности Olig2⁺-клеток наблюдалось внутри очагов некроза и непосредственно рядом с ними, но не в дистальных областях поражения [50, 54, 59]. Однако не было выявлено дифференцировки клеток Olig2⁺ в зрелые миелинизирующие олигодендроциты [51, 64]. Изучение активности предшественников олигодендроцитов в условиях гипоксически-ишемической энцефалопатии является приоритетным направлением исследований, для разработки методов лечения и профилактики этого тяжелого заболевания.

Гипоксия и предшественники олигодендроцитов в эмбриональном периоде

Еще одним важным аспектом изучения олигодендроглии является функционирование предшественников олигодендроцитов в эмбриональном периоде в условиях гипоксии. Состояние, обусловленное хронической гипоксией эмбриона, получило название задержка внутриутробного развития плода. Задержка роста плода (ЗРП) относится к плоду,

который не смог реализовать свой генетически детерминированный потенциал роста и затрагивает до 5–10% беременностей. ЗРП связана с увеличением перинатальной смертности и заболеваемости. Это связано с высокой частотой внутриутробной гибели плода, интранатальным повреждением органических структур и высокой вероятностью оперативных родов в ранних сроках развития. В связи с задержкой внутриутробного развития, ятрогенная недоношенность является актуальной проблемой. Новорожденные с задержкой во внутриутробном периоде, страдают респираторным дистресс синдромом, нарушением метаболизма, внутрижелудочковым кровоизлиянием, а также нарушением функционирования ЦНС [5].

Раннее начало ЗРП связано с задержкой основных этапов нейроразвития плода [18, 57]. Нарушение сердечного ритма и снижение двигательных реакций плода, по которым диагностируется тяжелая гипоксия в клинической практике, может проявляться только после 4–5-й недели, что не может адекватно продемонстрировать всю структуру патологических изменений, связанных с хронической гипоксией [9, 57]. Связь между плацентарной дисфункцией и задержкой нейроразвития плода признана, однако существует ограниченная информация о долгосрочном воздействии задержки нейроразвития на формирование плода [56, 58, 62].

Очень часто нарушение структуры и функций головного мозга обычно наблюдается у детей с задержкой внутриутробного развития. Несмотря на адаптацию к сохранению головного мозга, в ряде исследований сообщается, что младенцы с ЗРП имеют меньшую окружность головы, чем новорожденные без данной патологии [5, 18]. Это клинически важно, так как маленький размер головы в младенчестве является сильным предиктором плохого исхода развития нервной системы [33]. Так же в некоторых исследованиях продемонстрирована связь между ЗРП и снижением общего объема головного мозга и коркового серого вещества впервые проявляющимся в период внутриутробного развития [5, 45, 51]. Эти структурные аномалии сопровождаются нейро-поведенческими нарушениями у новорожденных, в виде нарушения нервно-психического развития и торможения развития двигательных функций в соответствии с возрастом. Посмертные исследования младенцев с ЗРП подтверждают уменьшение общего количества клеток в головном мозге [51] и снижение содержания миелина [57].

В ряде исследований продемонстрировано, что у недоношенных детей с ЗРП при проведении МРТ в доношенном возрасте, также наблюдается задержка миелинизации и уменьшение объема белого вещества [42]. В ряде исследований отмечается уменьшение объема гиппокампа и мозжечка, что возмож-

но говорит о высокой уязвимости этих областей при хронической гипоксии в периоды эмбрионального развития [3].

На экспериментальных моделях показано, что при хронической гипоксии плода наблюдается уменьшение объема белого вещества мозжечка [7] и подкорковых трактов [13], включая (до 20%) снижение плотности миелина в частях белого вещества головного мозга [25]. Кроме того, повреждение аксонов (иммунореактивность β -APP) и перекисное окисление липидов усиливаются в белом веществе у новорожденных овец с ЗРП, а также постнатально наблюдается отек аксонов у крыс с ЗВР [29, 42, 62]. Плоды морских свинок кроме ограничения роста, демонстрируют снижение общего числа и толщины миелинизированных аксонов [42].

Новорожденные с задержкой внутриутробного развития, связанного с хронической гипоксией, рожденные недоношенными и оцененные в доношенном возрасте, демонстрируют при проведении нейро-поведенческой оценки функциональный дефицит внимания и реакции по сравнению с недоношенными детьми, не испытывавшими хроническую гипоксию, при этом объем серого вещества и белого вещества коры головного мозга коррелирует с оценкой внимания-взаимодействия [6, 16, 57]. В возрасте 7 месяцев младенцы с ЗРП хуже справляются с задачами зрительной памяти, чем дети того же возраста без задержки развития [16, 57]. В изученной литературе не найдено исследований, демонстрирующих роль предшественников олигодендроцитов в ремиелинизации в эмбриологическом периоде, хотя, учитывая изложенные выше факты, можно предположить, что при хронической гипоксии в перинатальном периоде роль олигодендроглии в этих процессах велика.

Заключение

Первые два десятилетия с момента открытия NG2⁺ клеток можно считать начальным этапом исследования полидендроцитов, ознаменовавшим существование четвертой основной популяции глиальных клеток, которая еще не изучена. В этот период также было показано, что в зрелой ЦНС содержится большой запас прогениторных клеток, распределенных повсеместно. Исследования полидендроцитов в настоящее время переживает вторую волну повышенного исследовательского интереса, чему способствуют новые знания, полученные в результате изучения стволовых клеток, целью которого является понимание молекулярных и клеточных механизмов. Тем временем, еще остается множество «белых пятен» в знаниях, касающихся влияния олигодендроглии на репарацию нервной ткани в условиях гипоксии и ишемии, и возможностей воздействия на полидендроциты с

целью лечения и профилактики сложных неврологических нарушений.

Список источников / References

- Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *European Respiratory Journal*. 2004;24:980–6. doi: 10.1183/09031936.04.00127603
- Auderset L, Landowski L.M., Foa L., Young K.M. Low density lipoprotein receptor related proteins as regulators of neural stem and progenitor cell function. *Stem Cells International*. 2017;2016:1–16. doi: 10.1155/2016/2108495
- Back SA. Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatric Neurology*. 2015 Sep;53(3):185–92. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.006
- Bailey DM. Oxygen and brain death; back from the brink. *Experimental Physiology*. 2019 Nov 28;104(12):1769–79. doi: 10.1113/EP088005
- Bamfo JEA, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011:1–15. doi: 10.1155/2011/640715
- Barak B, Zhang Z, Liu Y, Nir A, Trangle SS, Ennis M, et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. *Nature Neuroscience*. 2019 Apr 22;22(5):700–8. doi: 10.1038/s41593-019-0380-9
- Baydyuk M, Morrison VE, Gross PS, Huang JK. Extrinsic Factors Driving Oligodendrocyte Lineage Cell Progression in CNS Development and Injury. *Neurochemical Research*. 2020 Jan 29;45(3):630–42. doi: 10.1007/s11064-020-02967-7
- Bignami A, Eng LF, Dahl D, Uyeda CT. Localization of the glial fibrillary acidic protein in astrocytes by immunofluorescence. *Brain Research*. 1972 Aug;43(2):429–35. doi: 10.1016/0006-8993(72)90398-8
- Blair EM, Nelson KB. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 Apr;212(4):520.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1103
- Boshans LL, Factor DC, Singh V, Liu J, Zhao C, Mandoiu I, et al. The Chromatin Environment Around Interneuron Genes in Oligodendrocyte Precursor Cells and Their Potential for Interneuron Reprogramming. *Frontiers in Neuroscience*. 2019 Aug 8;13. doi: 10.3389/fnins.2019.00829
- Chapman H, Waclaw RR, Pei Z, Nakafuku M, Campbell K. The homeobox gene Gsx2 controls the timing of oligodendroglial fate specification in mouse lateral ganglionic eminence progenitors. *Development*. 2013 May 1;140(11):2289–98. doi: 10.1242/dev.091090
- Chen X, Wang F, Gan J, Zhang Z, Liang X, Li T, et al. Myelin Deficits Caused by Olig2 Deficiency Lead to Cognitive Dysfunction and Increase Vulnerability to Social Withdrawal in Adult Mice. *Neuroscience Bulletin*. 2020 Apr 1;36(4):419–26. doi: 10.1007/s12264-019-00449-7
- Curtis WJ, Lindeke LL, Georgieff MK, Nelson CA. Neurobehavioural functioning in neonatal intensive care unit graduates in late childhood and early adolescence. *Brain*. 2002 Jul 1;125(7):1646–59. doi: 10.1093/brain/awf159
- Delcour M, Russier M, Amin M, Baud O, Paban V, Barbe MF, et al. Impact of prenatal ischemia on behavior, cognitive abilities and neuroanatomy in adult rats with white matter damage. *Behavioural Brain Research*. 2012 Jun;232(1):233–44. doi: 10.1016/j.bbr.2012.03.029
- Duerden EG, Halani S, Ng K, Guo T, Foong J, Glass TJA, et al. White matter injury predicts disrupted functional connectivity and microstructure in very preterm born neonates. *NeuroImage: Clinical*. 2019;21:101596. doi: 10.1016/j.nicl.2018.11.006
- Elbaz B, Popko B. Molecular Control of Oligodendrocyte Development. *Trends in Neurosciences*. 2019 Apr;42(4):263–77. doi: 10.1016/j.tins.2019.01.002
- Ferriero DM. Neonatal Brain Injury. *New England Journal of Medicine*. 2004 Nov 4;351(19):1985–95. doi: 10.1056/NEJMra041996
- Forbes TA, Goldstein EZ, Dupree JL, Jablonska B, Scaffidi J, Adams KL, et al. Environmental enrichment ameliorates perinatal brain injury and promotes functional white matter recovery. *Nature Communications*. 2020 Feb 19;11(1). doi: 10.1038/s41467-020-14762-7
- Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (REBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10111):2481–9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32346-2
- Hamashima T, Ishii Y, Nguyen LQ, Okuno N, Sang Y, Matsushima T, et al. Oligodendrogenesis and Myelin Formation in the Forebrain Require Platelet-derived Growth Factor Receptor- α . *Neuroscience*. 2020 Jun;436:11–26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.04.001
- Huang W, Bhaduri A, Velmeshev D, Wang S, Wang L, Rottkamp CA, et al. Origins and Proliferative States of Human Oligodendrocyte Precursor Cells. *Cell*. 2020 Aug;182(3):594–608.e11. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.027
- Hughes EG, Orthmann-Murphy JL, Langseth AJ, Bergles DE. Myelin remodeling through experience-dependent oligodendrogenesis in the adult somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*. 2018 Mar 19;21(5):696–706. doi: 10.1038/s41593-018-0121-5
- Kawamura A, Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, Tokuoka K, Ueta Y, et al. Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Human Molecular Genetics*. 2020 Mar 6;29(8):1274–91. doi: 10.1093/hmg/ddaa036
- Kessarlis N, Fogarty M, Iannarelli P, Grist M, Wegner M, Richardson WD. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nature Neuroscience*. 2006 Feb 1;9(2):173–9. doi: 10.1038/nn1620
- Khuu MA, Pagan CM, Nallamotheu T, Hevner RF, Hodge RD, Ramirez J-M, et al. Intermittent Hypoxia Disrupts Adult Neurogenesis and Synaptic Plasticity in the Dentate Gyrus. *The Journal of Neuroscience*. 2018 Dec 26;39(7):1320–31. doi: 10.1523/jneurosci.1359-18.2018
- Levine J, Stallcup W. Plasticity of developing

- cerebellar cells in vitro studied with antibodies against the NG2 antigen. *The Journal of Neuroscience*. 1987 Sep 1;7(9):2721–31. doi: 10.1523/jneurosci.07-09-02721.1987
27. Li X, Pontén A, Aase K, Karlsson L, Abramsson A, Uutela M, et al. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF α -receptor. *Nature Cell Biology*. 2000 Apr 7;2(5):302–9. doi: 10.1038/35010579
 28. Luo W, Wang X, Kageshita T, Wakasugi S, Karpf AR, Ferrone S. Regulation of high molecular weight-melanoma associated antigen (HMW-MAA) gene expression by promoter DNA methylation in human melanoma cells. *Oncogene*. 2006 Jan 16;25(20):2873–84. doi: 10.1038/sj.onc.1209319
 29. Marisca R, Hoche T, Agirre E, Hoodless LJ, Barkey W, Auer F, et al. Functionally distinct subgroups of oligodendrocyte precursor cells integrate neural activity and execute myelin formation. *Nature Neuroscience*. 2020 Feb 17;23(3):363–74. doi: 10.1038/s41593-019-0581-2
 30. Mei F, Fancy SPJ, Shen Y-AA, Niu J, Zhao C, Presley B, et al. Micropillar arrays as a high-throughput screening platform for therapeutics in multiple sclerosis. *Nature Medicine*. 2014 Jul 6;20(8):954–60. doi: 10.1038/nm.3618
 31. Mei F, Lehmann-Horn K, Shen Y-AA, Rankin KA, Stebbins KJ, Lorrain DS, et al. Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery. *eLife*. 2016 Sep 27;5:10. doi: 10.7554/eLife.18246
 32. Mei F, Wang H, Liu S, Niu J, Wang L, He Y, et al. Stage-Specific Deletion of Olig2 Conveys Opposing Functions on Differentiation and Maturation of Oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience*. 2013 May 8;33(19):8454–62. doi: 10.1523/jneurosci.2453-12.2013
 33. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Physiology*. 2016 Feb 15;594(4):807–23. doi: 10.1113/jp271402
 34. Nishiyama A, Yu M, Drazba JA, Tuohy VK. Normal and reactive NG2+ glial cells are distinct from resting and activated microglia. *Journal of Neuroscience Research*. 1997 May 15;48(4):299–312. doi: 10.1002/(sici)1097-4547(19970515)48:4<299::aid-jnr2>3.0.co;2-6
 35. Orduz D, Benamer N, Ortolani D, Coppola E, Vigier L, Pierani A, et al. Developmental cell death regulates lineage-related interneuron-oligodendroglia functional clusters and oligodendrocyte homeostasis. *Nature Communications*. 2019 Sep 18;10(1). doi: 10.1038/s41467-019-11904-4
 36. Pan S, Mayoral SR, Choi HS, Chan JR, Kheirbek MA. Preservation of a remote fear memory requires new myelin formation. *Nature Neuroscience*. 2020 Feb 10;23(4):487–99. doi: 10.1038/s41593-019-0582-1
 37. Pan Y, Jiang Z, Sun D, Li Z, Pu Y, Wang D, et al. Cyclin-dependent Kinase 18 Promotes Oligodendrocyte Precursor Cell Differentiation through Activating the Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling Pathway. *Neuroscience Bulletin*. 2019 Apr 26;35(5):802–14. doi: 10.1007/s12264-019-00376-7
 38. Pluschke G, Vanek M, Evans A, Dittmar T, Schmid P, Itin P, et al. Molecular cloning of a human melanoma-associated chondroitin sulfate proteoglycan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996 Sep 3;93(18):9710–5. doi: 10.1073/pnas.93.18.9710
 39. Polito A, Reynolds R. NG2-expressing cells as oligodendrocyte progenitors in the normal and demyelinated adult central nervous system. *Journal of Anatomy*. 2005 Dec;207(6):707–16. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00454.x
 40. Raff MC, Miller RH, Noble M. A glial progenitor cell that develops in vitro into an astrocyte or an oligodendrocyte depending on culture medium. *Nature*. 1983 Jun;303(5916):390–6. doi: 10.1038/303390a0
 41. Rankin KA, Mei F, Kim K, Shen Y-AA, Mayoral SR, Desponts C, et al. Selective Estrogen Receptor Modulators Enhance CNS Remyelination Independent of Estrogen Receptors. *The Journal of Neuroscience*. 2019 Jan 29;39(12):2184–94. doi: 10.1523/jneurosci.1530-18.2019
 42. Rantakari K, Rinta-Koski O-P, Metsäranta M, Hollmén J, Särkkä S, Rahkonen P, et al. Early oxygen levels contribute to brain injury in extremely preterm infants. *Pediatric Research*. 2021 Mar 22;90(1):131–9. doi: 10.1038/s41390-021-01460-3
 43. Rash BG, Duque A, Morozov YM, Arellano JI, Micali N, Rakic P. Gliogenesis in the outer subventricular zone promotes enlargement and gyrification of the primate cerebrum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019 Apr 2;116(14):7089–94. doi: 10.1073/pnas.1822169116
 44. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Mar;25(3):538–48. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.036
 45. Ren Z, Xu F, Zhang X, Zhang C, Miao J, Xia X, et al. Autologous cord blood cell infusion in preterm neonates safely reduces respiratory support duration and potentially preterm complications. *Stem Cells Translational Medicine*. 2019 Nov 8;9(2):169–76. doi: 10.1002/sctm.19-0106
 46. Rivers LE, Young KM, Rizzi M, Jamen F, Psachoulia K, Wade A, et al. PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice. *Nature Neuroscience*. 2008 Dec 1;11(12):1392–401. doi:10.1038/nn.2220
 47. Rumajogee P, Bregman T, Miller SP, Yager JY, Fehlings MG. Rodent Hypoxia–Ischemia Models for Cerebral Palsy Research: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*. 2016 Apr 25;7:57. doi: 10.3389/fneur.2016.00057
 48. Shen S, Li J, Casaccia-Bonnel P. Histone modifications affect timing of oligodendrocyte progenitor differentiation in the developing rat brain. *Journal of Cell Biology*. 2005 May 16;169(4):577–89. doi: 10.1083/jcb.200412101
 49. Stallcup W, Beasley L. Bipotential glial precursor cells of the optic nerve express the NG2 proteoglycan. *The Journal of Neuroscience*. 1987 Sep 1;7(9):2737–44. doi: 10.1523/jneurosci.07-09-02737.1987
 50. Steadman PE, Xia F, Ahmed M, Mocle AJ, Penning ARA, Geraghty AC, et al. Disruption of Oligodendrogenesis Impairs Memory Consolidation in Adult Mice. *Neuron*. 2019 Nov;105:150–64.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2019.10.013

51. Streimish IG, Ehrenkranz RA, Allred EN, O’Shea TM, Kuban KCK, Paneth N, et al. Birth weight and fetal weight-growth restriction: Impact on neurodevelopment. *Early Human Development*. 2012 Sep 1;88(9):765–71. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.04.004
52. Tartar JL, Ward CP, McKenna JT, Thakkar M, Arrigoni E, McCarley RW, et al. Hippocampal synaptic plasticity and spatial learning are impaired in a rat model of sleep fragmentation. *European Journal of Neuroscience*. 2006 May;23(10):2739–48. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04808.x
53. Taveggia C, Feltri ML, Wrabetz L. Signals to promote myelin formation and repair. *Nature Reviews Neurology*. 2010 May 1;6(5):276–87. doi: 10.1038/nrneurol.2010.37
54. Terraneo L, Paroni R, Bianciardi P, Giallongo T, Carelli S, Gorio A, et al. Brain adaptation to hypoxia and hyperoxia in mice. *Redox Biology*. 2017 Apr;11:12–20. doi: 10.1016/j.redox.2016.10.018
55. Tummala S, Roy B, Park B, Kang DW, Woo MA, Harper RM, et al. Associations between brain white matter integrity and disease severity in obstructive sleep apnea. *Journal of Neuroscience Research*. 2016 Jun 18;94(10):915–23. doi: 10.1002/jnr.23788
56. Vaes JEG, Vink MA, de Theije CGM, Hoebeek FE, Benders MJNL, Nijboer CHA. The Potential of Stem Cell Therapy to Repair White Matter Injury in Preterm Infants: Lessons Learned From Experimental Models. *Frontiers in Physiology*. 2019 May 9;10:540. doi: 10.3389/fphys.2019.00540
57. van Tilborg E, de Theije CGM, van Hal M, Wagenaar N, de Vries LS, Benders MJ, et al. Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia*. 2017 Nov 14;66(2):221–38. doi: 10.1002/glia.23256
58. Vana AC, Flint NC, Harwood NE, Le TQ, Fruttiger M, Armstrong RC. Platelet-Derived Growth Factor Promotes Repair of Chronically Demyelinated White Matter. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2007 Nov;66(11):975–88. doi: 10.1097/nen.0b013e3181587d46
59. Wang F, Ren S-Y, Chen J-F, Liu K, Li R-X, Li Z-F, et al. Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory. *Nature Neuroscience*. 2020 Apr 1;23(4):481–6. doi: 10.1038/s41593-020-0588-8
60. Wang F, Yang Y-J, Yang N, Chen X-J, Huang N-X, Zhang J, et al. Enhancing Oligodendrocyte Myelination Rescues Synaptic Loss and Improves Functional Recovery after Chronic Hypoxia. *Neuron*. 2018 Aug;99(4):689–701.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.07.017
61. Weng Q, Wang J, Wang J, He D, Cheng Z, Zhang F, et al. Single-Cell Transcriptomics Uncovers Glial Progenitor Diversity and Cell Fate Determinants during Development and Gliomagenesis. *Cell Stem Cell*. 2019 May;24(5):707–723.e8. doi: 10.1016/j.stem.2019.03.006
62. West JB. Physiological Effects of Chronic Hypoxia. Drazen JM, editor. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 18 Jan 24;376(20):1965–71. doi: 10.1056/nejmra1612008
63. Yamazaki Y. Oligodendrocyte Physiology Modulating Axonal Excitability and Nerve Conduction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1190:123–44. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_9
64. Yu Y, Chen Y, Kim B, Wang H, Zhao C, He X, et al. Olig2 Targets Chromatin Remodelers to Enhancers to Initiate Oligodendrocyte Differentiation. *Cell*. 2013 Jan;152(1-2):248–61. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.006
65. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, Bennett ML, Scholze AR, O’Keefe S, et al. An RNA-Sequencing Transcriptome and Splicing Database of Glia, Neurons, and Vascular Cells of the Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*. 2014 Sep 3;34(36):11929–47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014
66. Zhao C, Dong C, Frahm M, Deng Y, Marie C, Zhang F, et al. Dual Requirement of CHD8 for Chromatin Landscape Establishment and Histone Methyltransferase Recruitment to Promote CNS Myelination and Repair. *Developmental Cell*. 2018 Jun 18;45(6):753–768.e8.. doi: 10.1016/j.devcel.2018.05.022
67. Zheng K, Wang C, Yang J, Huang H, Zhao X, Zhang Z, et al. Molecular and Genetic Evidence for the PDGFR α -Independent Population of Oligodendrocyte Progenitor Cells in the Developing Mouse Brain. *The Journal of Neuroscience*. 2018 Sep 21;38(44):9505–13. doi: 10.1523/jneurosci.1510-18.2018
68. Zhou Q, Choi G, Anderson DJ. The bHLH Transcription Factor Olig2 Promotes Oligodendrocyte Differentiation in Collaboration with Nkx2.2. *Neuron*. 2001 Sep;31(5):791–807. doi: 10.1016/S0896-6273(01)00414-7

Статья поступила в редакцию 18.01.2022; одобрена после рецензирования 22.02.2022; принята к публикации 1.03.2022.
The article was submitted 18.01.2022; approved after reviewing 22.02.2022; accepted for publication 1.03.2022.

Информация об авторах

✉ Вихарева Лариса Владимировна – д-р. мед. наук, профессор, кафедра анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии Тюменского государственного медицинского университета. Ул. Одесская, 54, Тюмень, 625023; vikharevalv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>
Новиков Евгений Игоревич, enovikov307@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5931-3648>
Новикова Елизавета Сергеевна, liza.k7979@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8312-0830>
Маргарян Артур Ванушович, vikharevalv@yandex.ru

Information about the authors

✉ Larisa V Vikhareva – Doct. Med. Sci., Prof., department of human anatomy, topographic anatomy and operative surgery of Tyumen State Medical University. Ul. Odesskaya, 54, Tyumen, 625023; vikharevalv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>
Evgenii I Novikov, enovikov307@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5931-3648>
Elizaveta S Novikova, liza.k7979@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8312-0830>
Artur V Margaryan, vikharevalv@yandex.ru