

## Профили астроцитарной дифференцировки переднего мозга человека на внутриутробном этапе онтогенеза

А.С. Харламова<sup>1</sup>, Е.Г. Отлыга<sup>1</sup>, О.С. Годовалова<sup>2</sup>, О.А. Юнеман<sup>1</sup>, С.В. Савельев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

**Резюме.** *Введение.* Функционирование зрелого мозга человека наряду с собственно нервными клетками обеспечивают популяции макроглиальных клеток – астроцитов и олигодендроцитов. При общем дефиците первичных данных о развитии мозга человека тематика глиогенеза в целом является вторичной по сравнению с вопросом кортикального нейрогенеза. Пределы нормы и пространственно-временные паттерны глиальной дифференцировки в случае созревания переднего мозга человека остаются малоизученными. Целью работы является описание общей динамики распределения астроцитарных популяций в развивающемся переднем мозге человека.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на аутопсийном материале плодов человека из коллекции лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына. Для иммуноморфологического исследования были отобраны полушария головного мозга от 37 плодов человека на сроках от 8 недель после оплодотворения до рождения.

*Результаты.* Приведены пилотные данные сравнительного иммуноморфологического исследования переднего мозга плодов человека с астроцитарными маркерами (GFAP, ALDH1L1, FABP-7) на разных этапах внутриутробного развития. Созревание и специфическая дифференцировка астроцитарной популяции переднего мозга человека начинается не позднее рубежа префетального и раннего фетального периода (12–13 недель гестации). Вопрос о полной гомологичности GFAP<sup>+</sup> и ALDH1L1<sup>+</sup> астроцитарных популяций подкорковых и провизорных (транзиторных) корковых структур переднего мозга на пренатальном этапе онтогенеза остается открытым. Распределение GFAP<sup>+</sup> и ALDH1L1<sup>+</sup> глиобластов в провизорных зонах стенок полушарий не исключает происхождение волокнистых астроцитов из дорсальных пролиферативных зон переднего мозга. Сравнительный иммуноморфологический анализ распределения FABP-7<sup>+</sup>нейробластов в переднем мозге плодов человека ставит под вопрос принадлежность FABP-7 клеток к астроцитарной популяции на внутриутробном этапе развития человека.

*Заключение.* Закономерности пространственно-временного распределения исследованных маркеров в развивающемся переднем мозге человека отличаются, что свидетельствует о гетерогенности астроцитарной популяции уже в раннем онтогенезе человека.

**Ключевые слова:** развитие мозга человека, передний мозг, глиальная дифференцировка, астроциты, астроцитарные маркеры, GFAP, ALDH1L1, FABP-7

**Для корреспонденции:** Анастасия Сергеевна Харламова. E-mail: grossulyar@gmail.com

**Для цитирования:** Харламова А.С., Отлыга Е.Г., Годовалова О.С., Юнеман О.А., Савельев С.В. Профили астроцитарной дифференцировки переднего мозга человека на внутриутробном этапе онтогенеза. Клини. эксп. морфология. 2023;12(3):50–63. DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.50-63.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00370.

Статья поступила 18.01.2023. Получена после рецензирования 02.02.2023. Принята в печать 10.04.2023.

## Astrocyte lineage differentiation profiles of the fetal human telencephalon

A.S. Kharlamova<sup>1</sup>, E.G. Otylga<sup>1</sup>, O.S. Godovalova<sup>2</sup>, O.A. Junemann<sup>1</sup>, S.V. Saveliev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

**Abstract.** *Introduction.* Brain functioning is kept by both neuronal cell activity and macroglia, i.e., astrocytes and oligodendrocytes. The current data on the prenatal development of the human brain are scarce, and gliogenesis is less studied than cortical neurogenesis. Normal limits and variations and spatiotemporal patterns of glial differentiation in human brain development remain poorly studied.

*Materials and methods.* We used human fetal autopsy samples from the Collection of the Laboratory of Nervous System Development of Avtsyn Research Institute of Human Morphology. For immune and morphological analysis, samples of 38 fetal cerebral hemispheres at stages from 8 postconceptional weeks to birth were chosen.

*Results.* We provided the results of the pilot comparative immune and morphological study with the panel of markers (GFAP, ALDH1L1, FABP-7) of the fetal human telencephalon in prenatal ontogenesis. Specific differentiation and maturation of the astrocyte population on the telencephalon start before early fetal period (12–13 gestational weeks). GFAP<sup>+</sup> and ALDH1L1<sup>+</sup> astrocyte populations in early human telencephalon are still to be studied for their homology. Analysis of GFAP<sup>+</sup> and ALDH1L1<sup>+</sup> glioblast distribution proposes dorsal proliferative zone as a source for fibrous cortical astrocytes. Comparative immune and morphological analysis of FABP-7<sup>+</sup> neuroblasts in the fetal telencephalon questions whether FABP-7 cells belong to astrocyte population at early prenatal human ontogenesis.

*Conclusion.* In the telencephalon, temporal and/or spatiotemporal translational profiles of these three antigens differ, which indicates that the astrocyte population is heterogeneous in early ontogenesis.

**Keywords:** human brain development, telencephalon, glial differentiation, astrocytes, astrocyte fate lineage, GFAP, ALDH1L1, FABP-7

**Corresponding author:** Anastasia S. Kharlamova. E-mail: grossulyar@gmail.com

**For citation:** Kharlamova A.S., Otyga E.G., Godovalova O.S., Junemann O.A., Saveliev S.V. Astrocyte lineage differentiation profiles of the fetal human telencephalon. Clin. exp. morphology. 2023;12(3):50–63 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.50-63.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-25-00370.

**Received** 18.01.2023. **Received in revised form** 02.02.2023. **Accepted** 10.04.2023.

## Введение

Основными клеточными популяциями мозга человека кроме собственно нервных клеток являются астроциты и олигодендроциты. Астроцитарная глия участвует не только в обменных процессах центральной нервной системы и формировании гематоэнцефалического барьера, но и в синаптогенезе, синаптических перестройках и модуляции синаптической передачи, регулирует направление прорастания аксонов, обеспечивает регенераторный потенциал центральной нервной системы при ишемических и других повреждениях [1–6]. Астроцитарная недостаточность вовлечена в патогенез целого ряда заболеваний нервной системы [7–9]. При этом в ситуации общего дефицита первичных данных о развитии мозга человека тематика глиогенеза в целом остается вторичной по сравнению с вопросом кортикального нейрогенеза [2]. Общие процессы и молекулярные особенности миграции и дифференцировки нейро- и глиобластов изучаются в основном в модельных исследованиях. Однако результаты модельных экспериментов далеко не всегда справедливы для человека и могут серьезно отличаться между видами. Пределы нормы и пространственно-временные паттерны глияльной дифференцировки в случае созревания переднего мозга человека остаются малоизученными. Кроме того, корковые и подкорковые территории переднего мозга неоднородны, и темпы созревания в различных областях переднего мозга также гетерогенны. Вопрос гетерохроний глиогенеза в мозге человека остается открытым. Морфология, профили экспрессии и, соответственно, функциональные особенности астроцитов могут существенно отличаться в зависимости от ло-

кализации как между крупными регионами головного мозга, так и в их пределах [2, 10].

Известно, что у млекопитающих дорсальная популяция клеток-предшественников переднего мозга – радиальные предшественники вентрикулярной и субвентрикулярной зоны – является источником проекционных нейронов и астроцитов коры, а вентральная – клетки-предшественники желудочковых возвышений (или ганглиозных бугров) и интерпедункулярной зоны (септальная прижелудочковая зона – вставочных нейронов коры и олигодендроглии (у грызунов отдельно иногда выделяют подмозолистую зону пролиферации [11]), а также всех популяций клеток подкорковых ядер. При этом функциональные возможности и созревание астроцитарных клеток имеют свои региональные и временные особенности. В переднем мозге млекопитающих принято выделять протоплазматические астроциты серого вещества, волокнистые астроциты белого вещества и наиболее рано дифференцирующуюся популяцию астроцитов маргинальной зоны коры. Для протоплазматических астроцитов коры у млекопитающих показано два глиогенных источника: 1) желудочковые возвышения, 2) вентрикулярная и субвентрикулярная зоны стенки полушарий. На модельных видах выявлено, что астробласты белого вещества и олигодендробласты, как и предшественники интернейронов коры, мигрируют тангенциально из области желудочковых возвышений, пересекая гистогенетические юниты, выделяемые в прозометрической модели развития мозга [12, 13]. Для волокнистых астроцитов происхождение не из подкорковых герминативных зон пока не подтверждено, хотя и не исключается [14], тог-

да как для астробластов и олигодендробластов, а также вставочных нейронов обонятельных луковиц серого вещества предполагается общий источник для поздней дифференцировки (после раннего фетального периода) из когорты промежуточных радиальных клеток [15]. Клетки-предшественники и дифференцирующиеся астробласты выделяют по профилям экспрессии/трансляции. Сложность оценки астроглиальной дифференцировки заключается в том, что не существует универсального панастроцитарного антигена, характерного для всех областей мозга на всех стадиях развития [16–18].

Одним из наиболее распространенных маркеров астроцитов как в модельных исследованиях, так и в работах на аутопсийном и биопсийном материале человека, включая плодный, являются антитела к глиальному кислому фибриллярному белку (GFAP) – маркеру зрелой астроцитарной глии [16, 19]. В мозге взрослых млекопитающих антитела к GFAP выявляют в основном астроциты белого вещества. Антитела к альдегиддегидрогеназе L1 (ALDH1L1) были предложены как более удачный панастроцитарный маркер, специфичный как для волокнистых, так и для протоплазматических астроцитов в мозге взрослых млекопитающих [20]. В развивающемся мозге млекопитающих экспрессия GFAP также отмечается для клеток радиальной глии, однако способность антител выявлять белок зависит от конкретного производителя: используемые в данной работе антитела не выявляют радиальные клетки и их отростки тотально, но могут маркировать поздние радиальные предшественники. Кроме того, для изучения развивающегося мозга человека и особенно для типирования отдельных субпопуляций клеток основных линий дифференцировки нервной системы потенциально могут быть перспективны не только панастроцитарные

маркеры, но и маркеры, идентифицирующие только часть популяции, в данном случае астроцитарной. Антигеном, выявление которого может быть связано с астроцитарной дифференцировкой переднего мозга, является так называемый brain-fatty acid-binding protein (FABP-7) – один из трех белков семейства, связывающих жирные кислоты и, как считается, вовлеченный в раннее развитие мозга человека. Предполагается, что он участвует в формировании специфического распределения радиальной глии и, соответственно, миграции нейробластов, а также есть данные о его участии в пролиферации реактивных астроцитов, но не их миграции [21]. Кроме того, повышение экспрессии FABP-7 наблюдается при синдроме Дауна [22] и шизофрении [23]. По данным BPR (brainproteinatlas.org), белок экспрессируется субпопуляцией глиальных клеток в пределах новой коры, гиппокампа и подкорковых ядрах переднего мозга взрослого человека. В раннем онтогенезе, по данным литературы, FABP-7 считается панастроцитарным маркером, также характерным для радиальных клеток-предшественников, включая предшественники линии олигодендроглии [15, 17].

Целью работы является описание общих закономерностей распределения астроцитарных популяций клеток, выделенных с помощью специфических глиальных маркеров, в развивающемся переднем мозге плодов человека на разных стадиях внутриутробного онтогенеза.

## Материалы и методы

Работа выполнена на аутопсийном материале плодов человека из коллекции лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (табл.).

Таблица | Table

Характеристики использованного материала | Characteristics of the material used

№.	Пол   Sex	Возраст (неделя)*   Age (gw)*	Фиксация   Fixation	Вес (г)   Weight (g)	КТР/рост (мм)   CRL/height (mm)
1	–	9,5 (8 pcw)	Формалин   Formalin	–	23,5
2	–	10 (8 pcw)	Формалин   Formalin	–	30
3	–	10,5 (8,5 pcw)	Формалин   Formalin	–	38
4	–	11 (9 pcw)	Формалин   Formalin	–	45
5	–	11 (9 pcw)	Формалин   Formalin	6,9	45
6	–	11 (9,5 pcw)	Формалин   Formalin	–	48
7	–	11 (9,5 pcw)	Формалин   Formalin	–	49
8	–	11,5 (10 pcw)	Формалин   Formalin	–	59
9	–	13,5	Формалин   Formalin	28	80/–
10	–	14	Формалин   Formalin	36	83/115

Окончание таблицы | Table (ended)

No.	Пол   Sex	Возраст (недель)*   Age (gw)*	Фиксация   Fixation	Вес (г)   Weight (g)	КТР/рост (мм)   CRL/ height (mm)
11	–	14,5	Формалин   Formalin	66	95/135
12	М   М	14	Формалин   Formalin	60	100/140
13	Ж   F	15	Формалин   Formalin	89	107/162
14	–	16	Формалин   Formalin	–	–
15	–	16,5	Формалин   Formalin	127	138/–
16	–	17	Формалин   Formalin	142	145/–
17	Ж   F	18	Формалин   Formalin	170	140/210
18	М   М	18,5	Формалин   Formalin	175	190
19	М   М	19	Формалин   Formalin	240	200
20	–	19,5	Формалин   Formalin	210	220
21	Ж   F	19,5	Формалин   Formalin	316	230
22	Ж   F	20,5	Формалин   Formalin	320	220
23	М   М	21	Формалин   Formalin	–	–
24	М   М	21	Формалин   Formalin	300	240
25	М   М	21,5	Формалин   Formalin	–	250
26	М   М	21,5	Формалин   Formalin	–	–
27	М   М	21,5	Формалин   Formalin	440	260
28	–	21,5	Формалин   Formalin	465	270
29	Ж   F	24	Формалин   Formalin	450	200
30	М   М	24	Формалин   Formalin	550	272
31	Ж   F	26	Жидкость Буэна   Bouin solution	730	310
32	М   М	29,5	Формалин   Formalin	1620	390
33	М   М	30,5	Формалин   Formalin	1800	390
34	М   М	34,5	Жидкость Буэна   Bouin solution	3670	510
35	М   М	38	Формалин   Formalin	2720	490
36	Ж   F	38	Формалин   Formalin	3100	500
37	Ж   F	40	Формалин   Formalin	2760	530
38	Ж   F	4 года 9 месяцев   4 years 9 months	Формалин   Formalin	–	–

КТР – копчиково-теменная длина: для плодов на префетальном этапе развития указаны значения КТР (№ 1–8), в раннем фетальном развитии – значения КТР и длины тела (№ 9–17), в конце раннего фетального периода и позже (№ 18–37) – длина тела; \* – возраст плодов приводится в гестационных неделях (gw – gestational weeks), для плодов на ранних сроках развития дополнительно указан срок в неделях после оплодотворения (pcw – postconceptional weeks); в сравнительных целях был использован аутопсийный материал от ребенка в возрасте 4 лет 9 месяцев (№ 38)

CRL – crown-rump length: for pre-fetal fetuses (No. 1–8) CRL values are provided; for early fetuses (No. 9–17) both CRL and body length are provided; for the fetuses at the end of early fetal period and older (No. 18–37) body length is provided;

\* – ages are provided: as gestational weeks (gw) for fetuses; as postconceptional weeks (pcw) for fetuses at early stages of development; brain autopsy from the child (No. 38) was used for comparison

Материалом для исследования послужили половины полушария переднего мозга от плодов без патологии нервной системы. Гестационный возраст определяли на основе патологоанатомических протоколов и истории болезни (данные ультразвуковых исследований, акушерский срок) с контролем по весовым и размерным (копчиково-теменная длина, длина тела, длина стопы) характеристикам плода. Для периодизации внутриутробного этапа онтогенеза использована классификация А.П. Милованова и С.В. Савельева [24]: префетальный период (8 недель после оплодотворения – 12 недель гестации), ранний фетальный период (13–20 недель гестации), средний фетальный период (21–28 недель гестации) и поздний фетальный период (29–40 недель гестации). Фиксация материала осуществлялась в 10% забуференном формалине (фосфатный буфер, pH 7,2–7,4) либо в жидкости Буэна (хранение в 70% спирте). Для исследования брали полушарие головного мозга. Изготавливались серийные парафиновые срезы (10 мкм). Проводилось рутинное гистологическое окрашивание (крезил-фиолет по Нислю, по Маллори). Всего таким образом мы обработали материал от 37 аутопсий на разных сроках гестации (аутопсию мозга ребенка в возрасте 4 лет 9 месяцев использовали для сравнения).

Серию иммуногистохимических исследований проводили согласно отработанному протоколу [25] с температурным демаскированием антигенов в цитратном буфере (pH 5,9–6,0). Для визуализации иммунопероксидазных реакций использовали систему Ultra Vision LP Detection System HRP Polymer (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии со спецификацией. В качестве антител первого этапа использовались растворы анти-GFAP (1:100–1:200, моноклональные мышинные, Neomarkers (LabVision, Thermo Fisher Scientific, США), анти-GFAP (1:1000, моноклональные кроличьи, Biotium, США), anti-ALDH1L1 (1:2000, поликлональные кроличьи, Sigma-Aldrich, США), anti-FABP7 (1:2000, моноклональные мышинные, Sigma-Aldrich, США) в 0,01 М фосфатно-буферном физиологическом растворе (PBS, pH 7,3–7,5, «Биолот», Россия). Для каждого опыта ставили негативный контроль. Срезы анализировали с помощью светового микроскопа (DM 2500, Leica Microsystems, Германия), оснащенного цифровой камерой (программное обеспечение mcgA-View 7.1.1.2, «Ломо», Россия). Распределение иммунопероксидазной метки оценивали в крупных корковых и подкорковых структурах переднего мозга на срезах целого полушария на уровне обонятельных луковиц и обонятельного бугорка, на уровне передней комиссуры (кзади от обонятельного бугорка), на уровне гиппокампа. Распределение метки описывали отдельно для крупных корковых регионов – новой коры (neocortex), старой коры (archaeocortex) и древней коры (paleocortex), а также переходной островковой (cortex insularis) и энторинальной коры (cortex entorhinalis) и подкорковых ядер (nucleus caudatus, putamen, n. accumbens, globus

pallidus); также отдельно оценивали распределение маркера в составе временных (транзиторных или провизорных) структур развивающегося переднего мозга – транзиторные зоны стенки полушария (вентрикулярная, субвентрикулярные внешняя и внутренняя зоны, интермедиальная зона и подпластинка), латеральная дуга миграции вдоль развивающейся ограды (claustrum), включая пролиферативные зоны переднего мозга – вентрикулярная зона (zona ventricularis) стенки полушария и желудочков обонятельной луковицы, желудочковые возвышения (eminentia ventricularis).

## Результаты

### *Профиль распределения GFAP<sup>+</sup> структур в переднем мозге плодов человека*

Иммунопозитивные с антителами к GFAP (GFAP<sup>+</sup>) клетки и волокна впервые появляются в пределах переднего мозга медиально, в области серого покрова (indusium griseum), свода (fornix) мозга уже в начале раннего фетального периода (13–14 недель гестации). Показано, что астроглия медиальной области переднего мозга (глия indusium griseum, глиальный клин внутренней надмозолистой области, так называемая запирающая глия, расположенная в будущей подмозолистой области) необходима для нормального морфогенеза мозолистого тела [27], начало закладки которого относится к концу префетального периода [28]. Выявление GFAP-антигена в медиальной области полушария, включающей границу закладки археокортекса, является наиболее ранним в пределах переднего мозга и отмечается уже на 16-й гестационной неделе в большинстве опубликованных исследований [16] и даже раньше – на рубеже префетального и раннего фетального периодов [18].

Кроме того, GFAP<sup>+</sup> клетки и волокна в начале–середине раннего фетального периода (15–16 недель гестации) регистрируются в пролиферативных областях дорсальной и вентральной закладок старой коры, свода конечного мозга и септальной зоны пролиферации (интерпедункулярная область), в области базальных ядер переднего мозга, вентральной области латерального пути миграции – по внешней дуге развивающейся ограды (развивающейся наружной капсулы) и субпиальном гранулярном слое маргинальной зоны на границах палеокортикальной области и переходной островковой коры, а также на стыке зон Pr1–Pr2 под нижним краем латеральной дуги миграции (рис. 1), что соответствует полученным ранее результатам по развитию первичной обонятельной коры мозга человека в раннем плодовом периоде (16–21 неделя гестации) [25].

С увеличением срока развития GFAP<sup>+</sup> зоны расширяются от обозначенных первичных областей. На 16 неделях гестационного развития небольшое количество GFAP<sup>+</sup> клеток наблюдается вентрально в области ядер полосатого тела и латерального желудочкового возвышения. Как показано нами ранее, на 17–18-й неделе вся краевая зона маргинального слоя древней

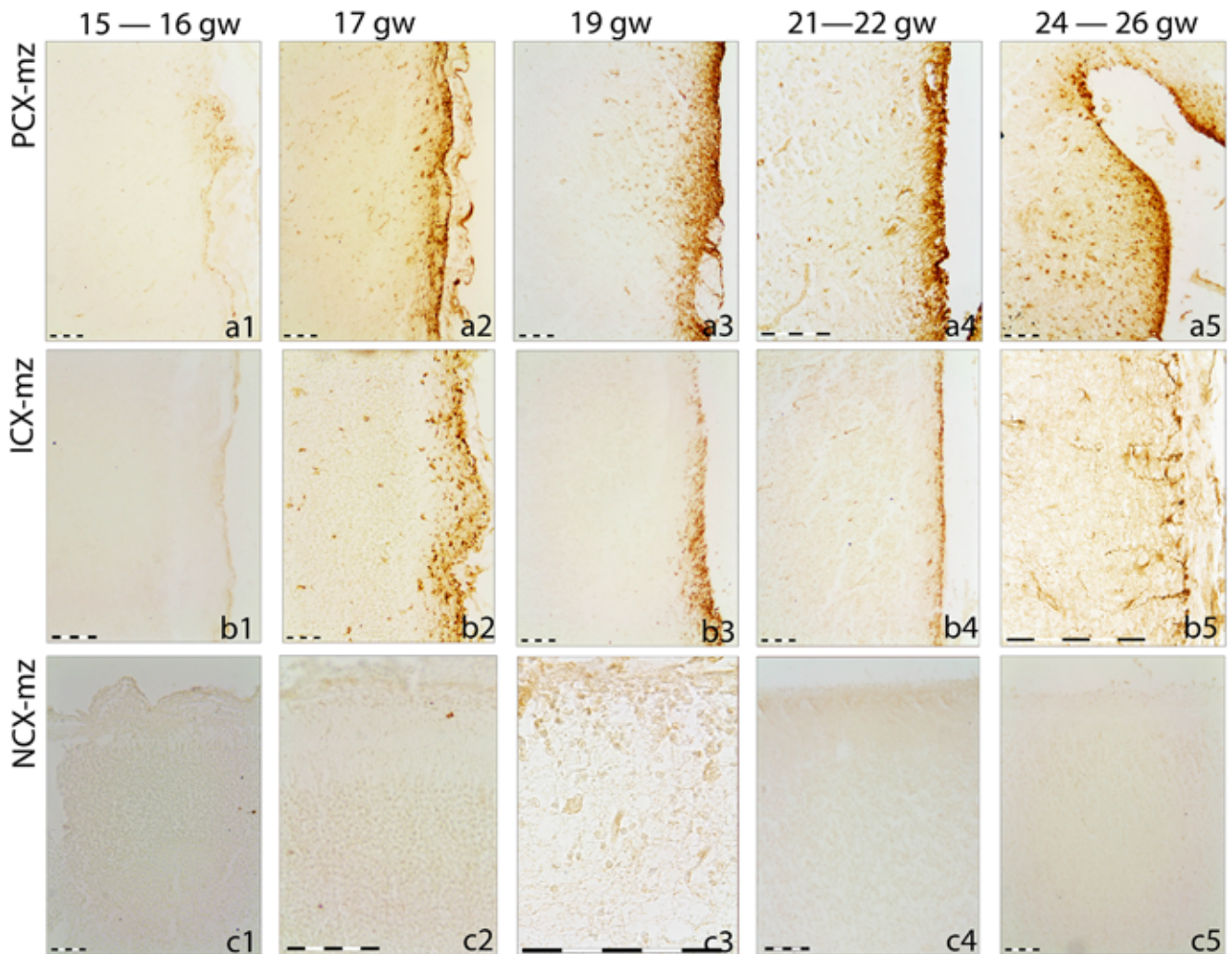


Рис. 1. GFAP<sup>+</sup> клетки и волокна маргинальной зоны (mz) различных областей коры переднего мозга плодов человека, метка – 100 мкм.

GFAP<sup>+</sup> в маргинальной зоне древней коры (PCX) (a1-5); маргинальная зона островковой коры (ICX) в области поля  $ii_0$  (b2), иммунореактивность краевой зоны островковой коры при переходе от области полей перипалеокортикального происхождения к неокортикальным закладкам (b3), маргинальная зона островковой коры в области верхних полей палеокортикального происхождения (b4) и в переходной области (b5); маргинальная зона неокортекса (NCX) остается иммунонегативной вплоть до позднего фетального периода (c1-5): ICX – островковая кора (insula), mz – маргинальная (краевая) зона (zona marginalis, lamina marginalis), NCX – новая кора (неокортекс) (neocortex), PCX – древняя кора (палеокортекс) (paleocortex)

Fig. 1. GFAP-immunoreactivity of the marginal zone (mz) in different cortical areas of human fetuses, scale bar – 100  $\mu$ m. GFAP-immunoreactivity in the paleocortical (PCX) marginal zone (a1-5); marginal zone of the insular cortex (ICX) of the  $ii_0$  area (b2), GFAP-immunoreactivity of the ICX marginal zone between the presumptive areas of peripaleocortical and neocortical origin (b3), marginal zone of the ICX of the upper insular areas of peripaleocortical origin (b4) and transitional area (b5); marginal zone of the neocortex (NCX) remains immunonegative until late fetal period (c1-5): ICX – insular cortex, mz – marginal zone (zona marginalis, lamina marginalis), NCX neocortex, PCX – paleocortex

препириформной коры демонстрирует GFAP<sup>+</sup> клетки и волокна, II и III палеокортикальные слои также содержат единичные GFAP<sup>+</sup> структуры [25]. GFAP<sup>+</sup> структуры в островковой коре на этих сроках не обнаружены.

С увеличением срока развития GFAP<sup>+</sup> зоны продолжают расширяться: в зоне дорсальной закладки старой коры по направлению вверх в области вентрикулярной зоны с последующим вовлечением субвентрикулярных подзон; в области латерального пути миграции и ба-

зальных ядер дорсально. К середине раннего фетального периода GFAP<sup>+</sup> структуры стабильно выявляются в вентрикулярной зоне переднего мозга, также GFAP<sup>+</sup> астроциты появляются в субвентрикулярной зоне (как внешней, так и внутренней). Интермедиальная зона полушарий переднего мозга и подпластинка (подкорковая область) демонстрируют немногочисленные GFAP<sup>+</sup> волокна, но не астроциты, оставаясь практически иммунонегативными с антителами к GFAP (рис. 2).

К середине раннего фетального периода единичные GFAP<sup>+</sup> клетки и волокна появляются в маргинальной зоне островковой коры. Наиболее многочисленны GFAP<sup>+</sup> структуры в области переходного  $ii_0$  поля, непосредственно граничащего с палеокортикальной пластинкой и каудальнее с височным отделом новой коры, их количество сокращается по направлению вверх – к островковым полям неокортикального происхождения и сходит на нет в зоне новой коры, не входящей в островок. Маргинальная зона островковой коры содержит меньше GFAP<sup>+</sup> по сравнению с препириформной зоной в конце раннего фетального периода (рис. 1). GFAP-иммунореактивные элементы выявляются во II и III сло-

ях развивающейся палеокортикальной пластинки, тогда как корковая пластинка островковой коры не содержит GFAP<sup>+</sup> астробласты на этом этапе гестации. Эта разница сохраняется и на более поздних сроках внутриутробного развития – в конце раннего фетального периода и в среднем фетальном периоде. Корковая пластинка новой коры остается GFAP-иммунонегативной (GFAP<sup>-</sup>) на этих сроках и позже – в среднем и позднем фетальном периодах развития.

GFAP<sup>+</sup> элементы четко выявляются в области латерального желудочкового возвышения (ганглиозного бугорка) в середине раннего фетального периода. В желудочковой зоне медиального возвышения GFAP<sup>+</sup>

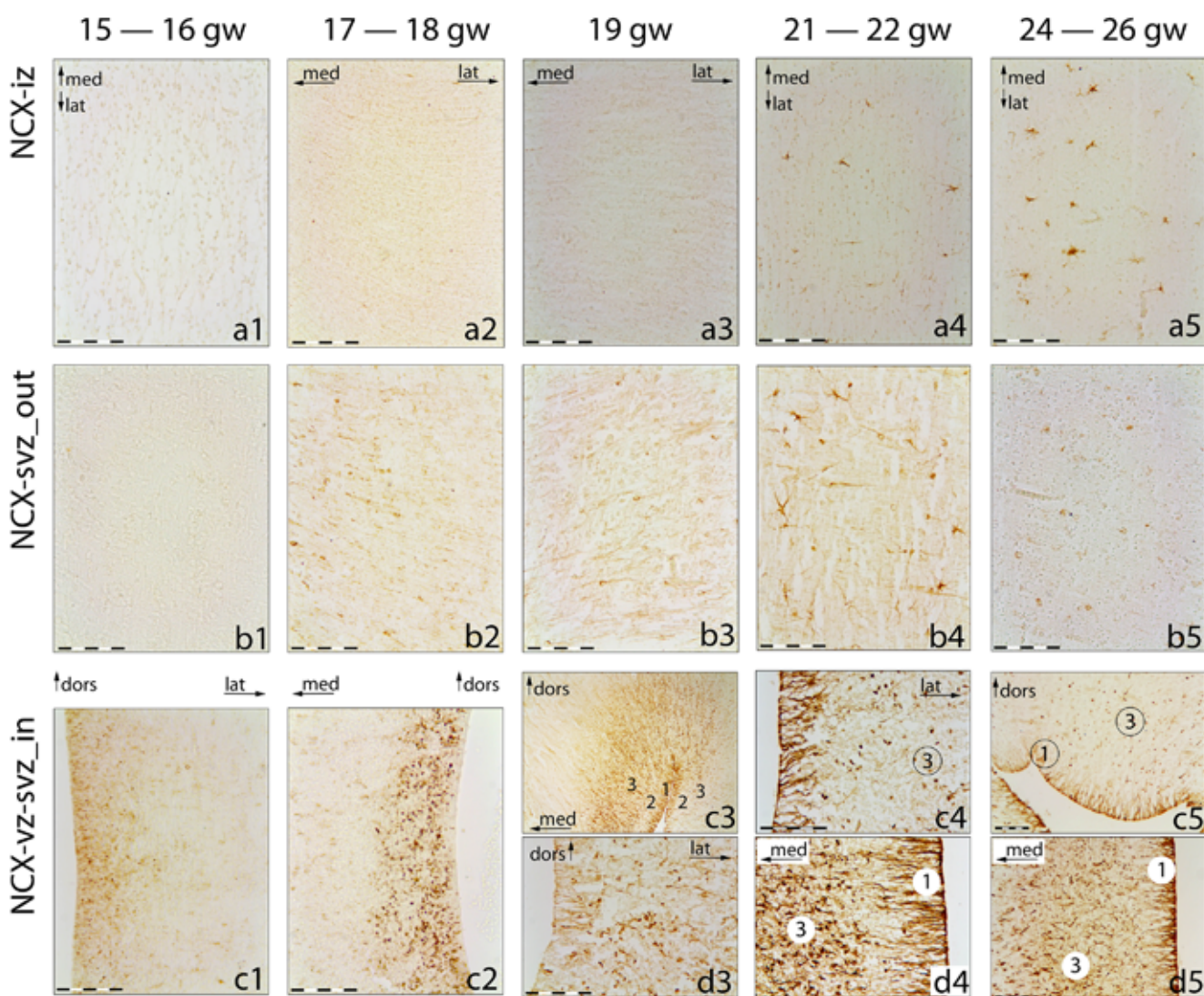


Рис. 2. Распределение GFAP<sup>+</sup> в транзиторных зонах стенки полушарий, метка – 100 мкм.

1 – вентрикулярная зона, 2 – внутренняя субвентрикулярная зона, 3 – наружная субвентрикулярная зона, iz – межзучная (интермедиальная) зона (zona intermedia), NCX – новая кора (неокортекс) (neocortex), sp – подпластинка (zona sublamina), svz – прижелудочковая (субвентрикулярная) зона (zona subventricularis), vz – желудочковая зона (вентрикулярный слой) (zona ventricularis, matrix germinalis)

Fig. 2. GFAP-immunoreactivity distribution of the transitional zones of the hemisphaeria wall, scale bar – 100  $\mu$ m.

1 – ventricular zone, 2 – inner subventricular zone, 3 – outer subventricular zone, iz – intermediate zone (zona intermedia), NCX – neocortex, sp – subplate (zona sublamina), svz – subventricular zone (zona subventricularis), vz – ventricular zone (zona ventricularis, matrix germinalis)

структур меньше, чем в области латерального бугра. Базальные области переднего мозга – зона перегордки, передняя комиссура и зона дорсальнее передней комиссуры, включая ядро терминальной полоски, диагональная связка и безымянная субстанция – демонстрируют GFAP<sup>+</sup> астробласты. GFAP<sup>+</sup> волокна и единичные астробласты обнаружены в структурах полосатого тела, причем вентральные ядра (бледный шар) содержат больше GFAP<sup>+</sup> астробластов по сравнению с неостриатумом – хвостатым ядром и скорлупой.

К концу раннего фетального периода, на 19-й неделе гестационного развития, вентрикулярная и субвентрикулярные зоны стенки полушария, а также интермедиальная зона демонстрируют GFAP<sup>+</sup> структуры. К началу среднего фетального периода (20–21 неделя гестации) все провизорные (транзиторные) зоны стенки полушария, включая зону тангенциальной миграции (рис. 2), имеют GFAP<sup>+</sup> астробласты. При этом медиальная и дорсальная области вентрикулярной и внутренней субвентрикулярной зон неокортекса содержат больше GFAP<sup>+</sup> элементов, чем латеральный участок коры (рис. 2), а зона тангенциальной миграции больше, чем прилежащая внешняя часть интермедиальной зоны и субпластинка, причем разница в распределении GFAP<sup>+</sup> клеток между медиальной/дорсальной и латеральной областями коры тоже сохраняется. Паттерн распределения GFAP<sup>+</sup> структур в маргинальной зоне островковой коры не изменяется – от вентральных областей перипалеокортикального происхождения количество GFAP<sup>+</sup> элементов снижается по направлению к неокортикальной области островка.

В среднем фетальном периоде GFAP<sup>+</sup> волокна и клетки также выявляются на всем протяжении латеральной дуги миграции, в области полосатого тела, внутренней капсулы, базальных ядер переднего мозга. Общие закономерности GFAP<sup>+</sup> распределения в провизорных пролиферативных и интермедиальной зонах коры сохраняются с преобладанием GFAP<sup>+</sup> структур в медиальной области стенки полушарий, количество GFAP<sup>+</sup> астробластов в подпластинке нарастает. Маргинальная зона новой коры начинает демонстрировать GFAP<sup>+</sup> элементы только в позднем фетальном периоде, корковая пластинка остается в основном иммунонегативной (рис. 1).

#### *Профиль распределения ALDH1L1<sup>+</sup> структур в переднем мозге плодов человека*

ALDH1L1<sup>+</sup> клетки и волокна в пределах переднего мозга плодов человека выявляются уже на 13–14-й неделях гестации, в самом начале раннего фетального периода. ALDH1L1<sup>+</sup> астробласты обнаружены в следующих структурах: базальный передний мозг (диагональная связка и безымянная субстанция), вентральная область стриатума (бледный шар, вентральная область скорлупы), вся область латеральной дуги миграции, древняя кора. Единичные иммунореактивные клетки найдены в вентрикулярной области желудочковых возвышений (ганглиозных бугров) и единичные ALDH1L1<sup>+</sup>

элементы в глубине бугра. С увеличением срока развития ALDH1L1<sup>+</sup> клетки регистрируются по всей зоне латерального желудочкового возвышения, по всей области ядер полосатого тела, включая область миндаины.

Распространение ALDH1L1<sup>+</sup> элементов в плащевых структурах переднего мозга начинается во второй половине раннего плодного периода (16 недель гестации) с вентрикулярной и субвентрикулярной зон переднего мозга, которые демонстрируют в основном ALDH1L1<sup>+</sup> волокна, но не ALDH1L1<sup>+</sup> клетки астроцитарной цитоморфологии. Интермедиальная зона полушарий содержит редкие ALDH1L1<sup>+</sup> клетки, подпластинка остается иммунонегативной с антителами к ALDH1L1 (ALDH1L1<sup>-</sup>). К 17–18 неделям гестации вентральная область островковой коры включает отдельные ALDH1L1<sup>+</sup> астробласты, причем как в маргинальной зоне, так и в зоне корковой пластинки переходного перипалеокортикального происхождения. Неокортикальная корковая пластинка остается ALDH1L1<sup>-</sup> до 19 гестационных недель. На 19-й неделе гестации ALDH1L1<sup>+</sup> клетки выявляются уже не только в корковом слое островковой коры – единичные ALDH1L1<sup>+</sup> астробласты видны в области новой коры, включая корковую пластинку и подпластинку (рис. 3). К концу раннего фетального – началу среднего фетального периода (21–22 недели гестации) многочисленные ALDH1L1<sup>+</sup> астробласты обнаруживаются в вентрикулярной, субвентрикулярных и интермедиальной провизорных зонах, включая зону тангенциальной миграции. Подпластинка и собственно корковая пластинка демонстрируют меньше ALDH1L1<sup>+</sup> структур на этом этапе развития. С увеличением срока гестации в среднем и позднем фетальном периоде количество ALDH1L1<sup>+</sup> клеток и волокон в пределах неокортикальной пластинки увеличивается. ALDH1L1<sup>+</sup> структуры в вентрикулярной, субвентрикулярных, интермедиальной зонах коры, а также вентральных пролиферативных зонах переднего мозга (ганглиозные возвышения) выявляются в среднем и позднем фетальных периодах.

#### *Профиль распределения FABP-7<sup>+</sup> структур в переднем мозге плодов человека*

FABP-7<sup>+</sup> нейробласты впервые регистрируются в переднем мозге плодов человека уже на префетальном этапе внутриутробного развития в ограниченной области дорсолатеральной поверхностной зоны латерального желудочкового возвышения (ганглиозного бугра) и прилегающих вентрикулярной и субвентрикулярной зон новой коры, в обонятельных луковицах, септальной желудочковой зоне (интерпедункулярная зона пролиферации). Отдельные FABP-7-иммунореактивные нейробласты обнаруживаются также в области полосатого тела (скорлупа). FABP-7<sup>+</sup> волокна, но не клетки располагаются вентрально в субвентрикулярных областях новой коры, вдоль латерального пути миграции, в области островковой коры и внутренней капсулы. На 14-й неделе гестационного развития FABP-7<sup>+</sup>



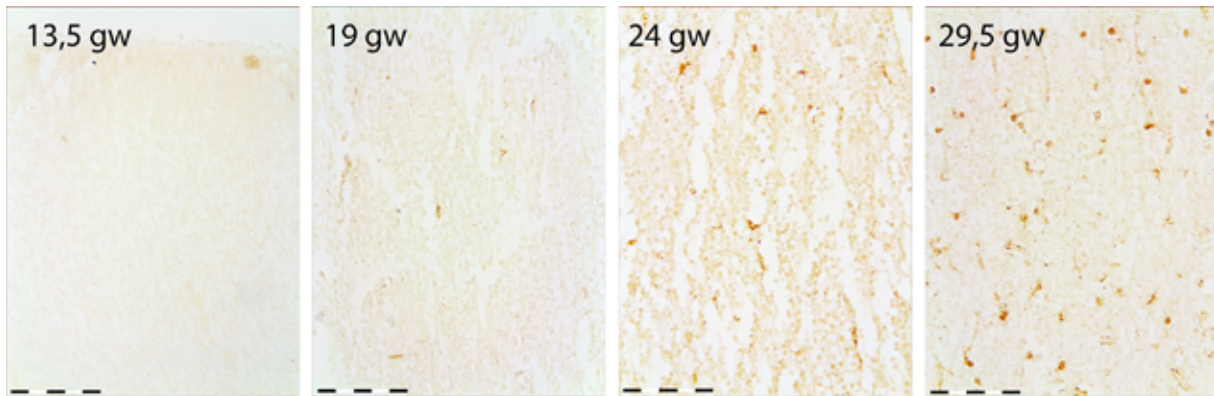


Рис. 3. ALDH1L1<sup>+</sup> в корковой пластинке (lamina corticalis) развивающейся новой коры на разных сроках гестации, метка – 100 мкм  
 Fig. 3. ALDH1L1-immunoreactivity in the cortical plate (lamina corticalis) of human fetuses at different prenatal stages, scale bar – 100 μm

структуры наблюдаются на всем протяжении субвентрикулярной зоны новой коры. FABP-7<sup>+</sup> нейробласты также на этом сроке обнаружены в вентрикулярной области медиального желудочкового возвышения (ганглиозного бугра). Отдельные FABP-7<sup>+</sup> клетки находятся в области базальных ядер переднего мозга (диагональной связки и безымянной субстанции), ядер полосатого тела (хвостатого ядра и скорлупы), палеокортикальной коры. На 15–16-й неделе гестации FABP-7<sup>+</sup> клеток в области желудочковой зоны у плодов человека

практически не обнаружено, субвентрикулярная зона содержит немногочисленные FABP-7 иммунореактивные клетки. Наряду с этим FABP-7 нейробласты выявляются в глубоких областях (субвентрикулярная и мантийная области), но не в пределах желудочкового поверхностного слоя латерального ганглиозного бугра. Желудочковый слой медиального ганглиозного бугра, напротив, демонстрирует FABP-7<sup>+</sup> клетки на этом этапе гестации (рис. 4). В области тангенциальной миграции новой коры, но не в прилегающей интермедиальной

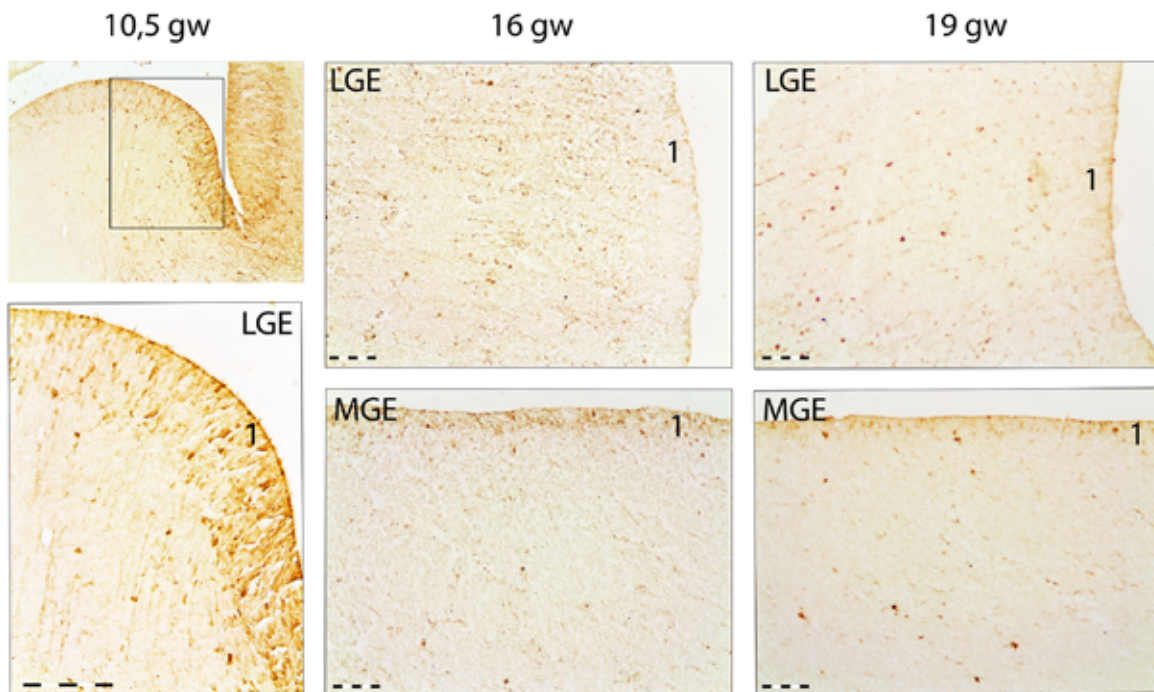


Рис. 4. Изменение распределения FABP-7<sup>+</sup> в вентральных зонах пролиферации переднего мозга на префетальном и в раннем фетальном периодах, метка – 100 мкм.

1 – вентрикулярная зона желудочковых возвышений, LGE – латеральное желудочковое возвышение (ганглиозный бугор) (eminentia ventricularis medialis), MGE – медиальное желудочковое возвышение (ганглиозный бугор) (eminentia ventricularis medialis)

Fig. 4. FABP-7-immunoreactivity distribution changes in the ventral proliferative zone of telencephalon at the prenatal and fetal periods, scale bar – 100 μm .

1 – ventricular zone, LGE – lateral ventricular eminence (eminentia ventricularis medialis), MGE – medial ventricular eminence (eminentia ventricularis medialis)

зоне также обнаруживаются FABP-7<sup>+</sup> нейробласты. Такое перераспределение паттерна иммунореактивности в пределах пролиферативных зон переднего мозга косвенно свидетельствует об участии FABP-7 в ранней пролиферации/миграции нейробластов из соответствующих герминативных зон. FABP-7<sup>+</sup> нейробласты также регистрируются в большом количестве в области ядер полосатого тела, включая миндалевидный комплекс. К 16-й неделе гестации отдельные FABP-7 клетки обнаружены в пределах палеокортикальной пластинки, в основном на границе второго пирамидного слоя и глубокого третьего слоя полиморфных клеток. К 19-й неделе развития FABP-7<sup>+</sup> клетки появляются в области перехода к дорсальной закладке архекортекса. Вентрикулярная зона коры содержит единичные FABP-7<sup>+</sup> волокна и клетки, с увеличением срока гестации их количество также возрастает. В пределах вентрикулярной зоны медиального желудочкового возвышения в конце раннего плодного периода развития обнаружены отдельные FABP-7<sup>+</sup> клетки. Область развивающейся ограды кнаружи от латеральной дуги миграции остается иммунонегативной с антителами к FABP-7 (FABP-7<sup>-</sup>). Такая картина распределения иммунореактивности сохраняется вплоть до конца раннего фетального периода (20-я неделя гестации). Только в среднем фетальном периоде FABP-7<sup>+</sup> нейробласты обнаруживаются в области корковой пластинки новой, островковой и энторинальной коры. Область тангенциальной миграции содержит FABP-7<sup>+</sup> клетки в среднем фетальном периоде, прилежащая внешняя часть интермедиальной зоны и подпластинка остаются FABP-7<sup>-</sup>, в то время как в области ганглиозных возвышений отдельные FABP-7<sup>+</sup> нейробласты наблюдаются лишь в глубоких зонах, на границе с хвостатым ядром.

В позднем фетальном периоде FABP-7<sup>+</sup> клетки многочисленны в пределах древней, островковой, энторинальной и новой коры.

### Обсуждение

Согласно нашим данным, GFAP<sup>+</sup> волокна и клетки появляются в развивающемся переднем мозге человека к началу раннего фетального периода. Начало и середина раннего фетального периода являются ключевой стадией для экспрессии GFAP в переднем мозге плодов человека. Белковый продукт экспрессии GFAP характерен для астроцитов на поздних этапах клеточной дифференцировки, что косвенно свидетельствует о том, что старт астроцитарной дифференцировки относится к более ранним срокам гестации – самому началу раннего фетального периода (13–14 недель гестации) и/или ранее. Ранняя регистрация GFAP<sup>+</sup> астроглии в ключевых зонах переднего мозга свидетельствует о направляющей роли астроцитов в процессе созревания структур переднего мозга. Другие точки ранней локализации GFAP<sup>+</sup> структур также могут являться реперными для

общего морфогенеза и требуют дальнейших исследований для уточнения их морфогенетической активности.

Исследование древней обонятельной коры у плодов человека в раннем фетальном периоде онтогенеза с антителами к GFAP показали опережающее развитие палеокортекса по сравнению с эволюционно более новыми структурами плаща, ведущую экспрессию GFAP в краевой (маргинальной) зоне по сравнению с палеокортикальной пластинкой [26]. Дальнейшие исследования подтвердили опережающую астроцитарную дифференцировку по GFAP в пределах палеокортекса по сравнению с островковой и новой корой и на более поздних этапах внутриутробного онтогенеза. Островковая кора демонстрирует более раннюю дифференцировку по сравнению с новой корой, по направлению от переходных периопалеокортикальных зон дорсально к будущим 14-му и 13-му полям островка неокортикального происхождения. Опережающая астроцитарная дифференцировка островковой коры по сравнению с новой также сохраняется на всех сроках внутриутробного онтогенеза, в среднем и позднем фетальных периодах, до рождения. Более ранняя дифференцировка GFAP<sup>+</sup> структур в маргинальной зоне по сравнению с таковой в корковой пластинке и провизорных зонах коры показана в пределах всех корковых территорий. Кроме того, в переднем мозге плодов человека в позднем фетальном периоде развития так же, как и у взрослых людей, GFAP<sup>+</sup> структуры обнаружены в основном в астроцитах формирующегося белого вещества.

Приведенный здесь профиль трансляции переднего мозга по GFAP соответствует данным транскрипционных карт, полученным методом гибридизации *in situ*, у плодов человека на сроках 15 и 21 недель после оплодотворения, представленным группой Института Аллена <<http://www.brainspan.org/ish/gene/show/2654>>.

Временная динамика распределения иммунопозитивных с антителами к ALDH1L1 (ALDH1L1<sup>+</sup>) клеток в переднем мозге отличается от трансляционного профиля по GFAP-антигену (рис. 5). ALDH1L1-иммунопозитивность выявляется уже на 13–14 неделях гестации, то есть раньше, чем с анти-GFAP. Исходя из сроков регистрации ALDH1L1<sup>+</sup> астроцитов в переднем мозге плодов человека уже в начале раннего фетального периода, можно предположить, что созревание и дифференцировка астроцитарной популяции стартует не позднее 13–14 недель гестации.

Динамика распределения ALDH1L1<sup>+</sup> структур в переднем мозге плодов человека на разных сроках развития отражает экспансию когорты ALDH1L1<sup>+</sup> астроцитов от вентральных зон переднего мозга, включая палеокортекс, к дорсальным подкорковым и плащевым структурам.

Островковая и новая кора демонстрируют ALDH1L1<sup>+</sup> клетки и волокна на более ранних сроках, чем GFAP<sup>+</sup> элементы. Трансляционный профиль в области новой коры для GFAP и ALDH1L1 антигенов на исследованных сроках совпадает только

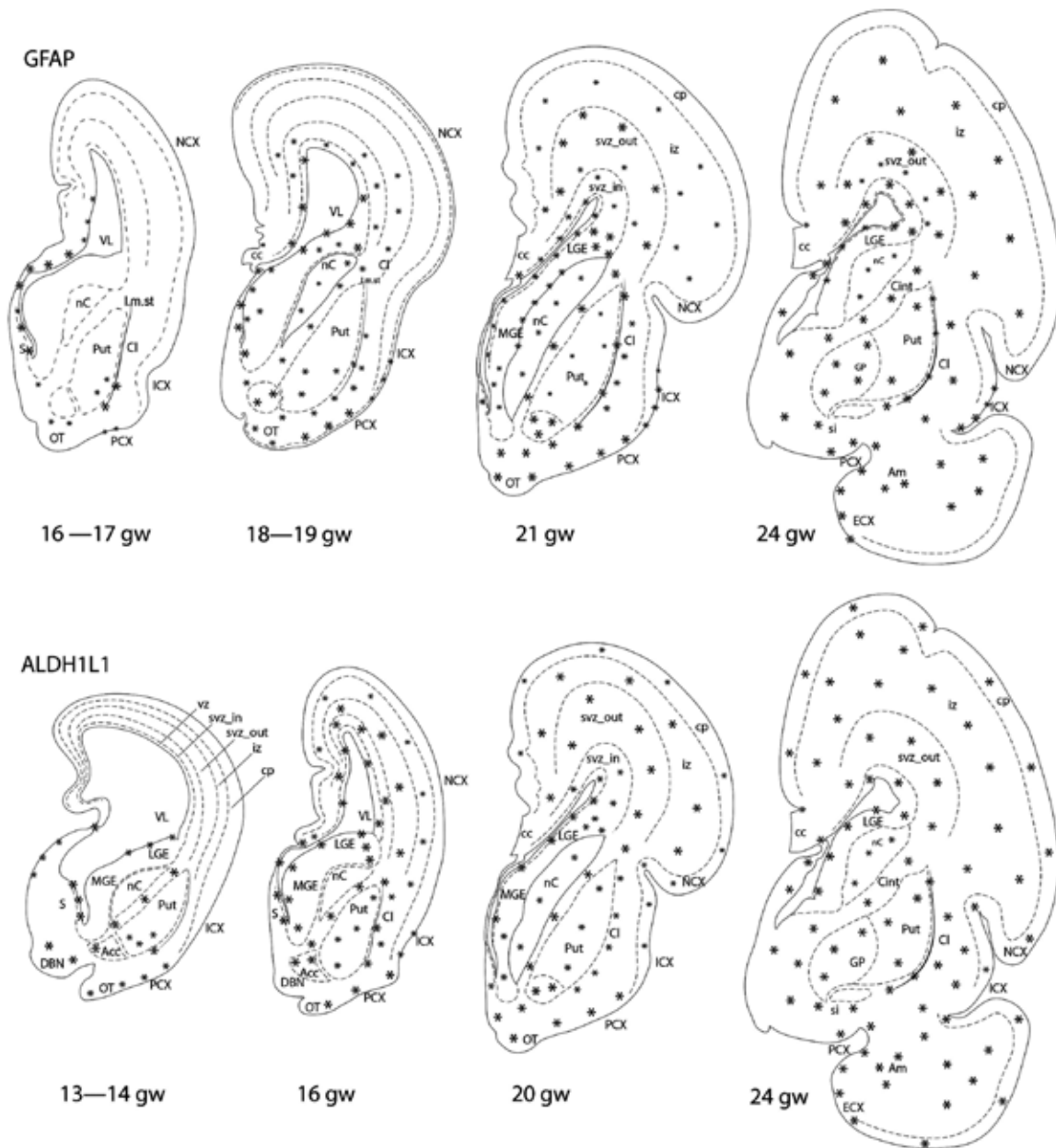


Рис. 5. Общие схемы распределения GFAP и ALDH1L1 метки в переднем мозге плодов человека на разных этапах плодного развития: звездочкой (\*) помечены структуры, демонстрирующие иммунореактивные элементы.

Асс – прилежащее ядро (nucleus accumbens), Am – миндалина (amygdala), cc – мозолистое тело (corpus callosum), CI – ограда (claustrum), cp – корковая пластинка (cortical plate) (подпластинка и маргинальная зоны не обозначены на схемах), DBN – ядро диагональной связки (diagonal band nuclei), ECG – энторинальная кора (cortex entorhinalis), GP – бледный шар (globus pallidus), ICX – островковая кора (insula), nC – хвостатое ядро (nucleus caudatus), NCX – новая кора (неокортекс) (neocortex), iz – междуточная (интермедиальная) зона (zona intermedia), lat. migr. st. – латеральная дуга миграции, LGE – латеральное желудочковое возвышение (ганглиозный бугор) (eminentia ventricularis medialis), MGE – медиальное желудочковое возвышение (ганглиозный бугор) (eminentia ventricularis medialis), PCX – древняя кора (палеокортекс) (paleocortex), Put – скорлупа (putamen), svz\_out – наружная субвентрикулярная зона, svz\_in – внутренняя субвентрикулярная зона, vz – вентрикулярная зона (zona ventricularis), S – перегородка (septum), si – безымянная субстанция (substantia innominata)

Fig. 5. Schemes of GFAP- и ALDH1L1-immunoreactivity distribution in the human fetal telencephalon at different stages:

\* – marked immunoreactivity structures.

Acc – nucleus accumbens, Am – amygdala, cc – corpus callosum, CI – claustrum, cp – cortical plate, DBN – diagonal band nuclei, ECG – entorhinal cortex, GP – globus pallidus, ICX – insula, nC – nucleus caudatus, NCX – neocortex, iz – zona intermedia, lat. migr. st. – lateral migratory stria, LGE – eminentia ventricularis medialis, MGE – eminentia ventricularis medialis, PCX – paleocortex, Put – putamen, svz\_out – outer subventricular zone, svz\_in – inner subventricular zone, vz – zona ventricularis, S – septum, si – substantia innominate

для провизорных зон с небольшим опережением трансляции ALDH1L1 по вентрикулярной, субвентрикулярной, интермедиальной зонам коры. Кортикальная пластинка остается GFAP<sup>-</sup> вплоть до поздних сроков гестации, тогда как ALDH1L1<sup>+</sup> структуры кортикальная пластинка неокортекса демонстрирует уже к концу раннего фетального периода. Вовлечение кортикальной пластинки новой коры в астроцитарную дифференцировку, выявленную с использованием антител к ALDH1L1, уже в конце раннего фетального – начале среднего фетального периодов и отсутствие на этих сроках гестации GFAP<sup>+</sup> структур в пределах кортикальной пластинки новой коры может отвечать данным о большей универсальности ALDH1L1 как панастроцитарного маркера в отношении кортикальной пластинки мозга плодов человека, отмеченной для взрослых млекопитающих, но не для провизорных зон коры. Кроме того, распределение GFAP<sup>+</sup> и ALDH1L1<sup>+</sup> клеток и волокон включает герминативную вентрикулярную и вышележащие провизорные зоны новой коры в среднем фетальном периоде, что не исключает желудочковое происхождение волокнистых астроцитов коры [14]. Результаты иммуноморфологического исследования коры переднего мозга с антителами к GFAP и ALDH1L1 также свидетельствуют об активном глиогенезе в коре плодов человека на более ранних сроках, чем описано для EGFR<sup>+</sup> (рецептор эпидермального фактора роста) сцепленного глиогенеза [29].

Распределение FABP-7<sup>+</sup> нейробластов в пределах переднего мозга человека на разных сроках гестации не совпадает с трансляционными профилями по GFAP и ALDH1L1-антигенам, что ставит под сомнение принадлежность FABP-7<sup>+</sup> клеток к астроцитарной популяции на этапе внутриутробного онтогенеза. Вопрос о принадлежности FABP-7<sup>+</sup> клеток исключительно к астроцитарной субпопуляции требует дальнейшего сравнительного исследования с применением методов двойного и тройного иммунофлуоресцентного мечения, а также с нейрональными маркерами, маркерами олигодендроглии.

Кроме того, наши результаты распределения FABP-7<sup>+</sup> в развивающемся мозге человека отличаются от опубликованных данных, полученных на модельных видах. Раннее распределение FABP-7 иммунореактивности связано с нейроэпителиальными и радиальными клетками вентрикулярной и субвентрикулярной зон у млекопитающих [30–31]. Вентрикулярная зона плодов человека в середине раннего фетального периода не содержала FABP-иммунореактивных элементов. Перераспределение иммунореактивности в зависимости от срока гестации в пролиферативных зонах переднего мозга также описано впервые и может свидетельствовать об участии FABP-7 в механизмах созревания и миграции одной из когорт клеток вентрального происхождения. Локализация FABP-7<sup>+</sup> нейробластов в среднем фетальном периоде в зоне тангенциальной миграции переднего мозга, но не в прилегающей интер-

медиальной зоне и зоне субластинки в раннем и среднем фетальных периодах косвенно свидетельствует об участии антигена в созревании популяции клеток коры вентрального происхождения, мигрирующих тангенциально, но не дорсального происхождения, мигрирующих радиально.

### Заключение

Общие данные сравнительного иммуноморфологического исследования мозга плодов человека на ранних стадиях внутриутробного развития с антителами к GFAP, ALDH1L1, FABP-7 показали, что динамика распределения маркеров в развивающемся переднем мозге человека отличается, что свидетельствует о гетерогенности астроцитарной популяции уже в раннем онтогенезе человека.

Локализация распределения GFAP<sup>+</sup> структур в раннем плодном развитии включает морфогенетически активные зоны переднего мозга. Динамика распространения GFAP<sup>+</sup> волокон и клеток в переднем мозге плодов человека свидетельствует о наличии стартовых зон GFAP-экспансии на ранних сроках гестации.

Распределение GFAP<sup>+</sup> и ALDH1L1<sup>+</sup> астробластов в переднем мозге плодов человека на разных стадиях гестации отражает некоторое опережение распространения ALDH1L1-метки по провизорным зонам переднего мозга. Полученные данные поддерживают более универсальный характер ALDH1L1-антигена как панастроцитарного маркера для кортикальной пластинки, однако не для провизорных зон коры. Вопрос о полной гомологичности GFAP<sup>+</sup> и ALDH1L1<sup>+</sup> астроцитарных популяций подкорковых и провизорных корковых структур переднего мозга на пренатальном этапе онтогенеза остается открытым, что требует дальнейших исследований с использованием двойного иммунофлуоресцентного мечения.

Сроки регистрации GFAP<sup>+</sup> и ALDH1L1<sup>+</sup> структур в переднем мозге плодов человека косвенно свидетельствуют, что созревание и дифференцировка астроцитарной популяции переднего мозга человека стартует не позднее начала раннего фетального периода (13 недель гестации). Распределение GFAP и ALDH1L1 глиобластов в провизорных зонах стенок полушарий, включая вентрикулярную и субвентрикулярные зоны, интермедиальную зону, не исключает происхождение волокнистых астроцитов из дорсальных пролиферативных зон переднего мозга.

Сравнительный анализ динамики распределения FABP-7<sup>+</sup> нейробластов в переднем мозге плодов человека ставит под вопрос принадлежность FABP-7<sup>+</sup> исключительно к астроцитарной популяции на внутриутробном этапе развития человека. Данные о динамике перераспределения FABP-7<sup>+</sup> нейробластов в зависимости от срока гестации в вентральных пролиферативных и других провизорных зонах переднего мозга косвенно указывают на участие FABP-7 в созревании и миграции клеток вентрального происхождения.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования – А.С. Харламова, С.В. Савельев.  
Сбор и обработка материала – А.С. Харламова, Е.Г. Отлыга, О.С. Годовалова, О.А. Юнеман.  
Написание текста – А.С. Харламова.  
Редактирование – Е.Г. Отлыга, О.С. Годовалова, О.А. Юнеман, С.В. Савельев.

**Author contributions**

Conceived the study and designed the experiment – A.S. Kharlamova, S.V. Saveliev.  
Collected the data and performed the analysis – A.S. Kharlamova, E.G. Otylga, O.S. Godovalova, O.A. Junemann.  
Wrote the paper – A.S. Kharlamova.  
Edited the manuscript – E.G. Otylga, O.S. Godovalova, O.A. Junemann, S.V. Saveliev.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

**Литература/References**

1. *Barres BA.* The mystery and magic of glia: A perspective on their roles in health and disease. *Neuron.* 2008;60(3):430–40. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.10.013.
2. *Zhang Y, Barres BA.* Astrocyte heterogeneity: An underappreciated topic in neurobiology. *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20(5):588–94. DOI: 10.1016/j.conb.2010.06.005.
3. *Gallo V, Deneen B.* Glial development: the crossroads of regeneration and repair in the CNS. *Neuron.* 2014;83(2):283–308. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.06.010.
4. *Zuchero JB, Barres BA.* Glia in mammalian development and disease. *Development.* 2015;142(22):3805–9. DOI: 10.1242/dev.129304.
5. *Colombo E, Farina C.* Astrocytes: Key regulators of neuroinflammation. *Trends Immunol.* 2016;37(9):608–20. DOI: 10.1016/j.it.2016.06.006.
6. *Pavlou MAS, Grandbarbe L, Buckley NJ, Niclou SP, Michelucci A.* Transcriptional and epigenetic mechanisms underlying astrocyte identity. *Prog Neurobiol.* 2019;174:36–52. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.007.
7. *Molofsky AV, Krencik R, Ullian EM, Tsai HH, Deneen B, Richardson WD et al.* Astrocytes and disease: A neurodevelopmental perspective. *Genes Dev.* 2012;26(9):891–907. DOI: 10.1101/gad.188326.112.
8. *Burda JE, Sofroniew MV.* Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron.* 2014;81(2):229–48. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.12.034.
9. *Sloan SA, Barres BA.* Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;27:75–81. DOI: 10.1016/j.conb.2014.03.005.
10. *Westergard T, Rothstein JD.* Astrocyte diversity: Current insights and future directions. *Neurochem Res.* 2020;45(6):1298–305. DOI: 10.1007/s11064-020-02959-7.
11. *Seri B, Herrera DG, Gritti A, Ferron S, Collado L, Vescovi A et al.* Composition and organization of the SCZ: A large germinal layer containing neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cereb Cortex.* 2006;16 Suppl 1:i103–11. DOI: 10.1093/cercor/bhk027.
12. *Rubenstein JLR, Martinez S, Shimamura K, Puelles L.* The embryonic vertebrate forebrain: The prosomeric model. *Science.* 1994;266(5185):578–80. DOI: 10.1126/science.7939711.
13. *Puelles L, Harrison M, Paxinos G, Watson C.* A developmental ontology for the mammalian brain based on the prosomeric model. *Trends Neurosci.* 2013;36(10):570–8. DOI: 10.1016/j.tins.2013.06.004.
14. *Tabata H.* Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis. *Front Neurosci.* 2015;9:114. DOI: 10.3389/fnins.2015.00114.
15. *Yang L, Li Z, Liu G, Li X, Yang Z.* Developmental origins of human cortical oligodendrocytes and astrocytes. *Neurosci Bull.* 2022;38(1):47–68. DOI: 10.1007/s12264-021-00759-9.
16. *Holst CB, Bröchner CB, Vitting-Seerup K, Møllgaard K.* Astroglialogenesis in human fetal brain: complex spatiotemporal immunoreactivity patterns of GFAP, S100, AQP4 and YKL-40. *J Anat.* 2019; 235(3):590–615. DOI: 10.1111/joa.12948.
17. *Huang H, He W, Tang T, Qiu M.* Immunological markers for central nervous system glia. *Neurosci Bull.* 2023;39(3):379–92. DOI: 10.1007/s12264-022-00938-2.
18. *Clavreul S, Dumas L, Loulier K.* Astrocyte development in the cerebral cortex: Complexity of their origin, genesis, and maturation. *Front Neurosci.* 2022;16:916055. DOI: 10.3389/fnins.2022.916055.
19. *Stagaard Janas M, Nowakowski RS, Terkelsen OB, Møllgård K.* Glial cell differentiation in neuron-free and neuron-rich regions I. Selective appearance of S-100 protein in radial glial cells of the hippocampal fimbria in human fetuses. *Anat Embryol (Berl).* 1991;184(6):549–58. DOI: 10.1007/BF00942577.
20. *Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, Foo LC, Zamanian JL, Christopherson KS et al.* A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: A new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci.* 2008;28(1):264–78. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4178-07.2008.
21. *Hara T, Abdulaziz Umaru B, Sharifi K, Yoshikawa T, Owada Y, Kagawa Y.* Fatty acid binding protein 7 is involved in the proliferation of reactive astrocytes, but not in cell migration and polarity. *Acta Histochem Cytochem.* 2020;53(4):73–81. DOI: 10.1267/ahc.20001.
22. *Sánchez-Font MF, Bosch-Comas A, González-Duarte R, Marfany G.* Overexpression of FABP7 in Down syndrome fetal brains is associated with PKNOX1 gene-dosage imbalance. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(11):2769–77. DOI: 10.1093/nar/gkg396.
23. *Watanabe A, Toyota T, Owada Y, Hayashi T, Iwayama Y, Matsumata M et al.* Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype. *PLoS Biol.* 2007;5(11):e297. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050297.
24. А.П. Милованов, С.В. Савельев (ред.). Внутритробное развитие человека: Руководство для врачей. Москва: Группа МДВ, 2006. 384 с. Доступно по адресу: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_002877603](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_002877603) (получено 10.01.2023). AP Milovanov, SV Saveliev (eds.). Intrauterine human development: Guide for physicians. Moscow: Gruppya MDV, 2006. 384 p. (In Russ.). Available from: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_002877603](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_002877603) (accessed 10.01.2023).
25. Харламова А.С., Годовалова О.С. Характеристика глиогенеза в препириформной коре человека в раннем фетальном

- онтогенезе. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018;1(25):34–41. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32768891> (получено 10.01.2023).
- Kharlamova AS, Godovalova OS.* Characteristics of gliogenesis in prepiriform cortex in early human fetuses. *Clinical and experimental morphology.* 2018;1(25):34–41 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32768891> (accessed 10.01.2023).
26. *Kharlamova AS, Godovalova OS, Junemann OI, Saveliev SV.* Developmental dynamics of prepiriform cortex in prenatal human ontogenesis. *J Chem Neuroanat.* 2018;92:61–70. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2018.06.002.
27. *Ren T, Anderson A, Shen WB, Huang H, Plachez C, Zhang J et al.* Imaging, anatomical, and molecular analysis of callosal formation in the developing human fetal brain. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(2):191–204. DOI: 10.1002/ar.a.20282.
28. *Jovanov-Milosević N, Culjat M, Kostović I.* Growth of the human corpus callosum: Modular and laminar morphogenetic zones. *Font Neuroanat.* 2009;3:6. DOI: 10.3389/neuro.05.006.2009.
29. *Fu Y, Yang M, Yu H, Wang Y, Wu X, Yong J et al.* Heterogeneity of glial progenitor cells during the neurogenesis-to-gliogenesis switch in the developing human cerebral cortex. *Cell Rep.* 2021;34(9):108788. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108788.
30. *Feng L, Hatten ME, Heintz N.* Brain lipid-binding protein (BLBP): a novel signaling system in the developing mammalian CNS. *Neuron.* 1994;12(4):895–908. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90341-7.
31. *Owada Y, Yoshimoto T, Kondo H.* Spatio-temporally differential expression of genes for three members of fatty acid binding proteins in developing and mature rat brains. *J Chem Neuroanat.* 1996;12(2):113–22. DOI: 10.1016/s0891-0618(96)00192-5.

### Информация об авторах

Анастасия Сергеевна Харламова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Екатерина Глебовна Отлыга – младший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ольга Сергеевна Годовалова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.

Ольга Андреевна Юнеман – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Сергей Вячеславович Савельев – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

### Author information

Anastasia S. Kharlamova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-1163-4132>

Ekaterina G. Otlyga – Junior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-7943-7760>

Olga S. Godovalova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.  
<https://orcid.org/0000-0002-9285-7241>

Olga A. Junemann – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0001-5828-5393>

Sergey V. Saveliev – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-1447-7198>