

АСТРОЦИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КЛАССИФИКАЦИЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Туманова У.Н., Савва О.В., Щеголев А.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: patan777@gmail.com

Астроциты, являясь компонентом нейроглии, не только обеспечивают каркас для клеток и структур головного мозга, но и активно участвуют в регуляции функций центральной нервной системы. Цель работы – анализ данных литературы о морфофункциональных особенностях астроцитов головного мозга. Поиск осуществляли по терминам: головной мозг (brain), астроглия (astroglia), астроциты (astrocytes) по базам данных eLibrary, PubMed и PubMed Central за период с января 1966 г. по январь 2024 г., а также из списков литературы анализируемых статей. Всего проанализировано 67 источников. Имеющиеся в литературе научные данные свидетельствуют о прогрессирующем увеличении количества исследований морфофункциональных характеристик астроцитов головного мозга в норме и при патологии. В настоящее время в головном мозге человека выделяют протоплазматические и фиброзные (фибриллярные, волокнистые), а также интерламнарные, с варикозными расширениями отростков (варикозные астроциты) и поляризованные астроциты, отличающиеся локализацией, строением и взаимосвязями с другими клетками головного мозга. Информативным методом морфофункционального изучения астроцитов закономерно считается иммуногистохимический, основанный на применении специфических антител. К белкам, специфичным для астроцитов, относятся глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), S100B белок, аквапорин, виментин, десмин и синемин, коннексины, а также глутаминсинтетаза и альдегиддегидрогеназа. Отмечено, что существование межвидовых различий в строении головного мозга вообще и астроцитов в частности не позволяет провести прямую экстраполяцию полученных в эксперименте на животных данных на человека. Использование же аутопсийного материала головного мозга умерших больных сопряжено с необходимостью дифференцировки прижизненно возникших поражений от неспецифических посмертных изменений.

Ключевые слова: головной мозг, нейроглия, астроциты, иммуногистохимия, глиальный фибриллярный кислый белок

BRAIN ASTROCYTES: CLASSIFICATION, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS

Tumanova U.N., Savva O.V., Schegolev A.I.

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, e-mail: patan777@gmail.com

Astrocytes are a component of neuroglia. They provide a framework for brain cells and structures and are actively involved in regulating the functions of the central nervous system. The purpose of the work is to analyze the literature data on the morphofunctional features of brain astrocytes. The search was carried out in the databases eLibrary, PubMed and PubMed Central for the period from January 1966 to January 2024, as well as from the literature lists of the analyzed articles on the terms: brain, astroglia, astrocytes. A total of 67 sources were analyzed. The scientific data available in the literature indicate a progressive increase in the number of studies of the morphofunctional characteristics of brain astrocytes in normal and pathological conditions. Currently, protoplasmic and fibrous (fibrillar, fibrous), as well as interlaminar, varicose process extensions (varicose astrocytes) and polarized astrocytes, differing in localization, structure and relationships with other brain cells are isolated in the human brain. The immunohistochemical method, which is based on the use of specific antibodies, is naturally considered an informative method of morpho-functional study of astrocytes. Specific proteins for astrocytes include glial fibrillar acid protein (GFAP), S100B protein, aquaporin, vimentin, desmin and sinemin, connexins, as well as glutaminesynthetase and aldehydedehydrogenase. It is noted that the existence of interspecific differences in the structure of the brain in general and astrocytes in particular does not allow for direct extrapolation of the data obtained in an animal experiment to humans. The use of autopsy material of the brain of deceased patients is associated with the need to differentiate lifetime lesions from non-specific postmortem changes.

Keywords: brain, neuroglia, astrocytes, immunohistochemistry, glial fibrillar acid protein

Мозг человека содержит более чем 200 млрд клеток, включающих в основном нейроны и нейроглию. В последней в зависимости от происхождения выделяют макроглию (клетки эктодермального, нейроэпителиального происхождения) и микроглию (клетки мезодермального, миелоидного происхождения), осуществляющие главным образом гомеостатические и защитные функции. Макроглия представлена тремя основными типами клеток: астроглией (или астроцитами), олигодендроглией (или олигодендроцитами) и NG2-глией (или глиоцитами, экспрессирующими нейроно-глиальный антиген 2, NG2) [1].

Цель работы – анализ данных литературы о морфофункциональных особенностях астроцитов головного мозга.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ научных публикаций, представленных в базах данных eLibrary и National Center for Biotechnology Information (PubMed и PubMed Central) за период с января 1966 г. по январь 2024 г. Поиск осуществляли по терминам головной мозг (brain), астроглия (astroglia), астроциты (astrocytes). Всего проанализировано 67 источников. В обзоре представлены основные данные о классификации, структурных и иммуногистохимических особенностях астроцитов головного мозга, полученные из 31 проанализированного литературного источника.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве автора термина «нейроглия» и основ развития представлений о роли нейроглии указывают на Rudolf Virchow, который в 1846 г. написал о соединительной субстанции головного и спинного мозга, которая в виде специальной замазки (клеевидного вещества, нейроглии) удерживает нервные элементы [1]. Авторство термина «астроциты» приписывают Michal von Lenhossék, который в 1895 г. при описании наиболее крупных клеток глии предложил их называть астроцитами за звездчатую форму [1]. Примерно в это же время астроциты были подразделены на протоплазматические и фиброзные (фибриллярные, волокнистые) клетки.

Говоря о морфологических особенностях глиоцитов вообще и астроцитов в частности, необходимо отметить наличие существенных межвидовых отличий. Прежде всего, речь идет о разнице соотношений глиоцитов и нейронов. Так, во всем мозге взрослого человека отношение количества глиоцитов к числу нейронов равняется примерно 1 [2], в коре головного мозга человека – 1,4 [3], тогда как в коре головного мозга крысы среднее отношение глии и нейронов составляет 0,4 [3].

Во-вторых, астроциты головного мозга человека намного крупнее и имеют более сложное и полиморфное строение по сравнению с астроцитами мозга грызунов. Так, протоплазматические астроциты мозга человека имеют примерно в 10 раз больше первичных

отростков и более сложный характер вторичного ветвления, в результате чего средний их объем в 16,5 раз превышает аналогичный домен в мозге крысы [4]. Соответственно этому, протоплазматические астроциты головного мозга человека более широко контактируют с нейронами, образуя с ними в среднем до двух миллионов синапсов, тогда как астроциты мозга грызунов (крыс) имеют порядка 20000–120000 синапсов [5]. Более того, астроциты характеризуются не только видовой специфичностью, но и региональной гетерогенностью. В частности, в исследованиях *in vitro* установлены особенности экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и глутаминсинтетазы в астроцитах, выделенных из различных отделов головного мозга крыс [6].

И в-третьих, в новой коре (неокортексе) мозга человека имеется несколько типов астроцитов, которые отсутствуют у низших животных: интерламинарные, астроциты с варикозными расширениями отростков (варикозные астроциты) и поляризованные [3, 7]. К сожалению, в изданном в 2009 г. списке международных цитологических и гистологических терминов с официальным списком русских эквивалентов отсутствует терминология последних типов астроцитов, что приводит к необходимости использования оригинальных авторских переводов.

Интерламинарные (межслойные, *interlaminar*) астроциты, названные так J.A. Colombo, составляют довольно значительную субпопуляцию клеток коры головного мозга человека [8]. Установлено увеличение в 2 раза их количества с момента рождения до зрелого возраста. Тела интерламинарных астроцитов сферической формы диаметром около 10 мкм расположены в I кортикальном (супрагранулярном) слое, а отростки (несколько коротких и один или два длинных до 1 мм) проходят параллельно друг другу через кору, в том числе иногда соприкасаясь с кровеносными сосудами [9]. Короткие отростки, простираясь к поверхности мозга, формируют поверхностную глиальную пограничную мембрану. Конечные участки более длинных отростков заканчиваются во II–IV слоях коры в виде своеобразных бутоноподобных структур, обозначаемых также как терминальные образования или концевые луковицы. При электронно-микроскопическом исследовании конечные участки отростков характеризуются многослойным строением и наличием митохондрий. Следует также добавить, что интерламинарные астроциты развиваются постнатально, в конце первого месяца после рождения, и достигают своей конечной конфигурации ко второму месяцу жизни новорожденного [10].

Вторым типом астроцитов, свойственных мозгу человека, являются астроциты с варикозными расширениями отростков (астроциты с варикозным выступом, *varicose projection astroglia*), которые впервые были описаны в 2009 г. [4]. Такие астроциты локализируются в V–VI слоях (пластинках) коры в виде отдельных крупных клеток, имеющих

округлое тело и отростки (множественные короткие и 1–5 длинных до 1 мм с варикозными утолщениями, расположенными на расстоянии порядка 10 мкм друг от друга. При этом короткие отростки таких астроцитов, в отличие от аналогичных отростков других типов астроцитов, расходятся во всех направлениях и заканчиваются острым концом. Они имеют меньшие размеры, меньше разветвлений и не имеют астроцитарных ножек. Длинные с варикозными утолщениями отростки проходят в вышележащие I–II слои коры, где переплетаются с отростками интерламнарных клеток, а также простираются в глубину, заканчиваясь в нейропиле или на кровеносных сосудах, включая капилляры [4]. На основании подобной локализации отростков предполагается, что астроциты с варикозными расширениями отростков участвуют в регуляции внутримозгового кровотока и обеспечивают как внутрикортикальные связи, так и взаимодействие серого и белого вещества головного мозга [9].

Третью (самую малочисленную) разновидность астроцитов головного мозга человека образуют поляризованные (*polarized*) астроциты, расположенные в VI слое коры больших полушарий. Данные астроциты имеют маленькие округлые клеточные тела и малочисленные полярно расходящиеся отростки, в том числе длинный прямой отросток, проходящий в вышерасположенные слои коры головного мозга [11].

Можно также указать на специфические типы астроцитов головного мозга: велатные (*velate*) астроциты, окружающие гранулярные нейроны в мозжечке и обонятельной луковице; танициты, локализующиеся в третьем желудочке и на дне четвертого желудочка; питуициты гипоталамуса; глию Мюллера (Müller) в сетчатке глазного яблока [1].

Самым же распространенным типом астроцитов в головном мозге человека являются протоплазматические астроциты, располагающиеся в II–VI слоях коры [12]. Как выше было указано, строение астроцитов головного мозга человека отличается от такового мозга животных. Хотя размеры тел клеток примерно сопоставимы у человека и грызунов, количество и длина отростков существенно отличаются. У протоплазматических астроцитов головного мозга человека имеется в среднем $37,5 \pm 5,17$ равномерно расположенных отростков, у грызунов же среднее их количество составляет $3,75 \pm 0,015$ с полярным положением. Средняя длина отростков астроцитов головного мозга человека и грызунов составляет $97,9 \pm 2,5$ мкм и $37,2 \pm 2,0$ мкм соответственно. Из-за подобных размеров и количества отростков средний диаметр протоплазматических астроцитов мозга человека ($142,6 \pm 5,8$ мкм) значительно превышает диаметр астроцитов грызунов ($56,0 \pm 2,0$ мкм) [4]. На основании особенностей анализа иммуногистохимических реакций протоплазматических астроцитов головного мозга человека с антителами к GFAP отростки последних были охарактеризованы как луковичные [4]. Площадь пространственного распространения отростков протоплазматических астроцитов,

обозначаемая как домен, более обширна в головном мозге человека по сравнению с мозгом грызунов: $204,7 \pm 44,1$ мкм² с суммарной длиной перекрывающихся отростков $53,0 \pm 10,7$ мкм против $11,8 \pm 2,2$ мкм² и $4,2 \pm 0,7$ мкм соответственно [4]. При этом конечные участки отростков протоплазматических астроцитов головного мозга человека полностью покрывают стенки кровеносных сосудов, образуя вокруг последних своеобразные периваскулярные «рукава», а у грызунов – только по типу розеток.

Фиброзные астроциты располагаются в основном параллельно ходу радиальных путей в белом веществе головного мозга. По сравнению с протоплазматическими астроцитами они имеют меньшие размеры клеточных тел, но более прямые и длинные отростки. При помощи щелевых соединений, расположенных на периферии их отростков, они широко контактируют с отростками других клеток. Фиброзные астроциты характеризуются также тонкими периферическими ответвлениями (перисинаптическими астроцитарными отростками, формирующими структурно-функциональные взаимосвязи с синапсами и мембранами нейронов [12]. При этом количество контактов между фиброзными астроцитами в белом веществе головного мозга меньше, чем между протоплазматическими астроцитами в сером веществе. Встречаются даже отдельные астроциты, не имеющие контактов с другими клетками [5]. Вместе с тем отростки фиброзных астроцитов в отличие от протоплазматических не имеют выраженных концевых расширений, но контактируют со стенкой кровеносных сосудов, участвуя тем самым в регуляции метаболического гомеостаза белого вещества головного мозга. А выявляемое на гистологических препаратах равноудаленное друг от друга расположение фиброзных астроцитов указывает на их роль в поддержании аксонов нейронов.

Размеры фиброзных астроцитов, локализующихся в белом веществе головного мозга человека, более чем в 2 раза превышают таковые в мозге грызунов ($183,2 \pm 6,1$ мкм против $85,6 \pm 2,7$ мкм в диаметре соответственно) [4].

Информативным методом морфофункционального изучения клеток и тканей справедливо считается иммуногистохимический, основанный на применении специфических антител. Данное заключение правомочно и в отношении клеток головного мозга, в частности астроцитов.

Соответственно, к белкам, специфичным для астроцитов, относятся глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), S100B белок, аквапорин, а также виментин, десмин и синемин, определяющие структурную целостность клеток. Поскольку промежуточные филаменты астроцитов состоят из GFAP, то он считается наиболее признанным маркером для изучения их морфологических особенностей. Положительная экспрессия GFAP (реакция) определяется как в перикарионе, так и в отростках астроцитов, более выраженная в фиброзных астроцитах по сравнению с протоплазматическими [13]. Следует уточнить, что GFAP

достаточно хорошо визуализируется в более крупных отростках и не определяется в мелких (менее 8 мкм) и пресинаптических отростках [14]. Для анализа последних необходимо проведение электронно-микроскопического исследования. Примечательно, что в культуре клеток астроциты почти всегда являются GFAP-положительными, а при исследовании *in situ* и *in vivo* количество окрашенных астроцитов значительно меньше [11]. Иммуногистохимическими методами установлено, что экспрессия GFAP в астроцитах головного мозга человека увеличивается с возрастом [3].

При анализе иммуногистохимических препаратов головного мозга новорожденных и плодов человека установлено связанное с гестационным возрастом увеличение количества и размеров GFAP-позитивных астроцитов и их отростков, а также появление таких клеток не только в глубоких слоях (в наблюдениях плодов на сроке гестации 28 недель), но по всему белому веществу (на сроке гестации 40 недель) [15]. Важным дополнением иммуногистохимического исследования GFAP следует рассматривать возможность проведения фрактального анализа с получением количественных показателей астроцитов: площади и формы распределения их отростков [16].

Другим широко используемым иммуногистохимическим маркером клеток головного мозга является кальций-связывающий белок S100B. По данным А. Verkhatsky и соавт. использование антител к S100B белку выявляло в головном мозге крыс в три раза больше астроцитов по сравнению с GFAP [1]. В гиппокампе же грызунов только 80 % S100B-позитивных астроцитов выявлялись на препаратах с GFAP. Одной из возможных причин подобных различий может являться возможность экспрессии S100B не только в астроцитах, но и в других типах клеток головного мозга, в частности в олигодендроцитах, эпендимоцитах, эндотелиоцитах кровеносных сосудов и в небольшом количестве нейронов переднего мозга, ствола и мозжечка [1]. К положительным моментам применения S100B следует отнести возможность определения повышенного его уровня в спинномозговой жидкости и сыворотке крови при ряде поражений, в том числе астроцитов [17].

К специфическим маркерам астроцитов относят антитела к транспортерам глутамата EAAT-1 (GLAST) и EAAT2 (GLT-1), а также к глутаминсинтетазе, характеризующие процессы выработки глутамата в клетках головного мозга. Соответственно EAAT-1 определяется в фиброзных и протоплазматических астроцитах, радиальной глии, глии Бергмана мозжечка как в развивающемся, так и в зрелом головном мозге [11]. Вместе с тем положительная экспрессия EAAT2 может наблюдаться в нейронах коры и базальных ганглиях головного мозга плодов [18].

Реакция на глутаминсинтетазу определяется во всех типах астроцитов, включая глию Бергмана, глию Мюллера, эпендимоциты, а также в клетках со слабо положительной окраской

на GFAP. Примечательно, что поскольку глутаминсинтетаза является цитозольным ферментом, то на препаратах с соответствующими антителами визуализируется вся цитоплазма, включая тонкие пресинаптические отростки [1]. Уровень же ее экспрессии коррелирует с количеством фермента и таким образом отражает функциональную активность клетки.

К относительно специфичным маркерам астроцитов относят виментин, аквапорин водного канала 4 (AQP4), коннексины Cx43 и Cx30, альдегиддегидрогеназа (семейство 1, член L1, Aldh1L1).

Виментин, как и GFAP, является промежуточным филаментом, вследствие чего его положительная экспрессия наблюдается не только в различных мезенхимальных клетках, но и в астроцитах, особенно в незрелых астроцитах головного мозга плодов. После рождения экспрессия виментина прогрессивно снижается, но тем не менее отмечается в протоплазматических и фиброзных астроцитах гиппокампа и мозолистого тела, а также в глии Бергмана и таницитах. Также, по-видимому, виментин присутствует в нервных стволовых клетках с фенотипом, подобным астроглии, в нейрогенных нишах, при этом уровень его экспрессии повышается в реактивной астроглии [19].

Важным моментом изучения астроцитов явилось изучение аквапорина водного канала 4 (AQP4), являющегося трансмембранным белком, участвующего в регуляции проницаемости воды через клеточную оболочку и, соответственно, в поддержании водного баланса в ткани головного мозга. Проведение иммуногистохимических реакций с антителами к AQP4 позволяет визуализировать астроциты и эпендимоциты. При этом в астроцитах положительная реакция отмечается преимущественно в отростках, в том числе в их концевых отделах, что указывает на использование AQP4 как маркера контактов астроцитов с другими клетками головного мозга [20].

Астроциты головного мозга также характеризуются положительной реакцией в виде мелкоочечного окрашивания с антителами к белкам щелевых контактов коннексинам (Cx43 и Cx30). Характерной особенностью иммуногистохимических препаратов с Cx30 является его экспрессия в отростках астроцитов серого вещества и отсутствие реакции в астроцитах белого вещества головного мозга [21].

Применение антител к альдегиддегидрогеназе (семейство 1, член L1, Aldh1L1) – ферменту метаболизма фолиевой кислоты также позволяет визуализировать астроциты с наличием продукта реакции в цитоплазме и отростках [22], но в меньшем количестве клеток по сравнению с классическим маркером GFAP. Кроме того, ряд исследователей отметили относительно слабую экспрессию Aldh1L1 в астроцитах белого вещества при одновременной положительной реакции в олигодендроцитах [1].

Проведение иммуногистохимических исследований образцов ткани головного мозга стало в настоящее время необходимым методом анализа морфофункциональных изменений при поражениях и заболеваниях головного мозга в целом и отдельных типов клеток, включая астроциты, в частности. Получение образцов ткани головного мозга возможно при экспериментальном моделировании поражений и заболеваний головного мозга на животных, либо при патологоанатомическом исследовании биопсийно-операционного материала больных и аутопсийного материала умерших пациентов. Однако сосуществование межвидовых различий в строении головного мозга вообще и астроцитов в частности не позволяет провести прямую экстраполяцию полученных в эксперименте результатов на человека. Основной причиной взятия и, соответственно, направления на морфологическое исследование биопсийно-операционного материала головного мозга у больных является, как правило, необходимость определения типа опухолевого поражения. Соответственно, комплексное морфологическое исследование структур и клеток головного мозга при неопухолевых его поражениях проводится как обязательный этап патологоанатомического вскрытия.

Вместе с тем важным фактором, ограничивающим проведение морфологического исследования ткани головного мозга человека и особенно анализа его результатов, является длительность посмертного периода. Действительно, все вскрытия тел умерших пациентов проводятся через тот или иной промежуток времени после наступления смерти, то есть на фоне развивающихся неспецифических посмертных изменений. Наиболее ранние проявления посмертных изменений были отмечены через 5–15 мин после эвтаназии крыс при электронно-микроскопическом исследовании ультраструктур нейронов, микроскопические признаки фрагментации телец Ниссля установлены через 30 мин [23]. Существенным моментом развивающихся посмертных изменений является их однотипность с прижизненно развивающимися патологическими процессами, в частности с отеком мозга [24]. Так, в результате морфометрического анализа препаратов головного мозга умерших новорожденных авторами работы установлено увеличение размеров вокруг клеточных (перипеллюлярных) и вокруг сосудистых (периваскулярных) просветлений при увеличении длительности посмертного периода, симулирующих признаки перипеллюлярного и периваскулярного отека [25]. Другим подтверждением развития посмертного аутолиза являются результаты посмертных лучевых исследований о снижении выраженности борозд, извилин и исчезновении градиента сигнала между серым и белым веществом [26], при этом выраженность изменений возрастает по мере увеличения давности смерти [27].

В этой связи критическая оценка и интерпретация выявленных изменений структур и иммуногистохимических показателей аутопсийного материала ткани головного мозга

человека должна всегда проводиться с учетом особенностей динамики развития посмертных изменений и результатов других методов исследования. Перспективным же методом патологоанатомического исследования может служить проведение ранних вскрытий тел умерших больных с полноценным иммуногистохимическим анализом клеток и тканей [28].

Тем не менее закономерным результатом прогрессирующего увеличения числа гистологических и иммуногистохимических исследований астроцитов головного мозга явился пересмотр суждения об астроцитах как о своеобразной второстепенной массе, обеспечивающей опорный каркас нейронам. К настоящему времени установлено, что астроциты отвечают за широкий спектр сложных функций головного мозга, включая основную роль в синаптической передаче и обработке информации нейронными цепями, регуляции внутримозгового кровотока и гематоэнцефалического барьера, поддержании метаболизма других типов клеток. Уточняется роль и особенности формирования реактивного астроглиоза при травмах, инфекциях, цереброваскулярных заболеваниях, эпилепсии, нейродегенеративных заболеваниях [29–31], что, несомненно, должно служить темой отдельных специальных обобщений.

Заключение

Имеющиеся в литературе научные данные свидетельствуют о прогрессирующем увеличении количества исследований о морфофункциональных характеристиках астроцитов головного мозга в норме и при патологии. В настоящее время в головном мозге человека выделяют протоплазматические и фиброзные (фибрилярные, волокнистые) астроциты, а также интерламнарные, астроциты с варикозными расширениями отростков (варикозные астроциты) и поляризованные, отличающиеся локализацией, строением и взаимосвязями с другими клетками головного мозга. Информативным методом морфофункционального изучения астроцитов закономерно считается иммуногистохимический, основанный на применении специфических антител. К белкам, специфичным для астроцитов, относятся глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), S100B белок, аквапорин, виментин, десмин и синемин, коннексины, а также глутаминсинтетазу и альдегиддегидрогеназу. Отмечено, что сосуществование межвидовых различий в строении головного мозга вообще и астроцитов в частности не позволяет провести прямую экстраполяцию полученных в эксперименте данных на человека. Использование же аутопсийного материала головного мозга умерших больных сопряжено с необходимостью дифференцировки прижизненно возникших поражений от неспецифических посмертных изменений.

Список литературы

1. Verkhatsky A., Nedergaard M. Physiology of astroglia // *Physiol Rev.* 2018. Vol. 98, Is. 1. P. 239–389. DOI: 10.1152/physrev.00042.2016.
2. Azevedo F.A., Carvalho L.R., Grinberg L.T., Farfel J.M., Ferretti R.E., Leite R.E., Jacob Filho W., Lent R., Herculano-Houzel S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain // *J. Comp. Neurol.* 2009. Vol. 513, Is. 5. P. 532–541. DOI: 10.1002/cne.21974.
3. Vasile F., Dossi E., Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain // *Brain Struct Funct.* 2017. Vol. 222, Is. 5. P. 2017–2029. DOI: 10.1007/s00429-017-1383-5.
4. Oberheim N.A., Takano T., Han X., He W., Lin J.H., Wang F., Xu Q., Wyatt J.D., Pilcher W., Ojemann J.G., Ransom B.R., Goldman S.A., Nedergaard M. Uniquely hominid features of adult human astrocytes // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29, Is. 10. P. 3276–3287. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4707-08.2009.
5. Mihailova V., Stoyanova I.I., Tonchev A.B. Glial populations in the human brain following ischemic injury // *Biomedicines.* 2023. Vol. 11, Is. 9. P. 2332. DOI: 10.3390/biomedicines11092332.
6. Тучина О.П., Адамовская С.С. Региональная гетерогенность астроцитов в отношении экспрессии глиального фибриллярного кислого белка и синтетазы глутаминa *in vitro* // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 2.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29751> (дата обращения: 03.05.2024). DOI: 10.17513/spno.29751.
7. Dossi E., Vasile F., Rouach N. Human astrocytes in the diseased brain // *Brain Res. Bull.* 2018. Vol. 136. P. 139–156. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.02.001.
8. Colombo J.A. Interlaminar glia and other glial themes revisited: Pending answers following three decades of glial research // *Neuroglia.* 2018. Vol. 1, Is. 1. P. 3. DOI: 10.3390/neuroglia1010003.
9. Рябцева С.Н., Семёник И.А., Корнеева М.А., Чеботарь А.О., Гузов С.А., Недзведь М.К. Астроциты головного мозга человека: морфология и функции // *Медицинский журнал.* 2023. № 1. С. 33–43. DOI: 10.51922/1818-426X.2023.1.33.
10. Colombo J.A., Reisin H.D., Jones M., Bentham C. Development of interlaminar astroglial processes in the cerebral cortex of control and Down’s syndrome human cases // *Exp. Neurol.* 2005. Vol. 193, Is. 1. P. 207–217. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.11.024.
11. Verkhatsky A., Ho M.S., Zorec R., Parpura V. *Neuroglia in neurodegenerative diseases.* Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019. – 405 p. DOI: 10.1007/978-981-13-9913-8.
12. Oberheim N.A., Goldman S.A., Nedergaard M. Heterogeneity of astrocytic form and function // *Methods Mol. Biol.* 2012. Vol. 814. P. 23–45. DOI: 10.1007/978-1-61779-452-0_3.
13. Messing A., Brenner M. GFAP at 50 // *ASN Neuro.* 2020. Vol. 12. DOI: 10.1177/1759091420949680.
14. Yang Z., Wang K.K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and

gliosis to neurobiomarker // Trends Neurosci. 2015. Vol. 38, Is. 6. P. 364–374. DOI: 10.1016/j.tins.2015.04.003.

15. Takashima S., Becker L.E. Developmental changes of glial fibrillary acidic protein in cerebral white matter // Arch. Neurol. 1983. Vol. 40, Is. 1. P. 14–18. DOI: 10.1001/archneur.1983.04050010034008.

16. Макарьева Л.М., Степанов С.С., Акулинин В.А. Структурно-функциональные изменения астроцитов сенсомоторной коры белых крыс после перевязки общих сонных артерий // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2022. № 9. С. 12–18.

17. Goswami D., Anuradha U., Angati A., Kumari N., Singh R.K. Pharmacological and pathological relevance of S100 proteins in neurological disorders // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2023. Vol. 22, Is. 10. P. 1403–1416. DOI: 10.2174/1871527322666221128160653.

18. Northington F.J., Traystman R.J., Koehler R.C., Rothstein J.D., Martin L.J. Regional and cellular expression of glial (GLT1) and neuronal (EAAC1) glutamate transporter proteins in ovine fetal brain // Neuroscience. 1998. Vol. 85, Is. 4. P. 1183–1194. DOI: 10.1016/S0306-4522(97)00673-8.

19. Götz M., Sirko S., Beckers J., Irmeler M. Reactive astrocytes as neural stem or progenitor cells: in vivo lineage, in vitro potential, and genome-wide expression analysis // Glia. 2015. Vol. 63, Is. 8. P. 1452–1468. DOI: 10.1002/glia.22850.

20. Jorgačevski J., Zorec R., Potokar M. Insights into cell surface expression, supramolecular organization, and functions of aquaporin 4 isoforms in astrocytes // Cells. 2020. Vol. 9, Is. 12. P. 2622. DOI: 10.3390/cells9122622.

21. Nielsen B.S., Hansen D.B., Ransom B.R., Nielsen M.S., MacAulay N. Connexin hemichannels in astrocytes: an assessment of controversies regarding their functional characteristics // Neurochem. Res. 2017. Vol. 42, Is. 9. P. 2537–2550. DOI: 10.1007/s11064-017-2243-7.

22. Magaki S., Haeri M., Szymanski L.J., Chen Z., Diaz R., Williams C.K. Hyaline protoplasmic astrocytopathy in epilepsy // Neuropathology. 2023. Vol. 43, Is. 6. P. 441–456. DOI: 10.1111/neup.12909.

23. Karlsson U., Schultz R.L. Fixation of the central nervous system for electron microscopy by aldehyde perfusion. III. Structural changes after exsanguination and delayed perfusion // J Ultrastruct. Res. 1966. Vol. 14, Is. 1–2. P. 47–63.

24. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В. Посмертная оценка отека головного мозга // Архив патологии. 2022. № 6. С. 74–80. DOI: 10.17116/patol20228406174.

25. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В., Сухих Г.Т. Морфометрическая характеристика посмертных изменений головного мозга новорожденных в зависимости от

давности смерти // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. № 4. С. 506–511. DOI: 10.47056/0365-9615-2024-177-4-506-511.

26. Туманова У.Н., Серова Н.С., Щеголев А.И. Применение посмертной МРТ для диагностики поражений головного мозга у плодов и новорожденных // REJR. 2017. № 3. С. 8–22. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-8-22.

27. Туманова У.Н., Савва О.В., Быченко В.Г., Намлылар И.Х., Серова Н.С., Щеголев А.И. Посмертная лучевая характеристика динамики развития неспецифических посмертных изменений тела новорожденного // REJR. 2022. № 2. С. 35–54. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-35-549.

28. Lysova N.L., Gurevich L.E., Trusov O.A., Schegolev A.I., Mishnev O.D. Immunohistochemical characteristics of the liver in patients with peritonitis (early autopsy) // Bull. Exp. Biol. Med. 2001. Vol. 132, Is. 5. P. 1125–1129. DOI: 10.1023/a:1017993214196.

29. Кушнирева Л.А., Коркотян Э.А. Нарушение передачи кальциевых сигналов в астроцитах при болезни Альцгеймера (обзор) // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27945> (дата обращения: 12.05.2024).

30. Lee H.G., Wheeler M.A., Quintana F.J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases // Nat. Rev. Drug. Discov. 2022. Vol. 21, Is. 5. P. 339–358. DOI: 10.1038/s41573-022-00390-x.

31. Vezzani A., Ravizza T., Bedner P., Aronica E., Steinhäuser C., Boison D. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy // Nat. Rev. Neurol. 2022. Vol. 18, Is. 12. P. 707–722. DOI: 10.1038/s41582-022-00727-5.