

УДК 591.885

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ШВАННОВСКИХ КЛЕТКАХ: РАЗВИТИЕ, ПЛАСТИЧНОСТЬ, ФУНКЦИИ

© 2019 г. Е. С. Петрова

ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: iemtmorphol@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.12.2018 г.

После доработки 19.03.2019 г.

Принята к публикации 03.04.2019 г.

В обзоре представлены данные о происхождении шванновских клеток, приведена фенотипическая характеристика их предшественников на разных стадиях онтогенеза, описаны функции шванновских клеток (SCs) согласно современным представлениям. Необходимость глубоких фундаментальных исследований SCs связана с разработкой новых способов стимуляции восстановления периферических нервных проводников, включая клеточную и генную терапию. Именно SCs, являясь основным структурным компонентом нерва, оказывают определяющее влияние на дегенеративные и репаративные процессы в нерве. Подчеркивается недостаток знаний о молекулярных механизмах, регулирующих дифференцировку SCs на разных этапах онтогенеза, и пластичность этих клеток при патологии нервных проводников.

Ключевые слова: шванновские клетки, эволюция, онтогенез, миелинизация, пластичность, дедифференцировка

DOI: 10.1134/S0044452919060068

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследований морфофункциональных особенностей шванновских клеток (SCs) объясняется двумя причинами. Во-первых, в общепроцессуальном плане невозможно переоценить значение этих миелинообразующих клеток и самого процесса миелинизации для развития нервной системы. Во-вторых, необходимость глубоких фундаментальных знаний о закономерностях развития и механизмах функционирования SCs связана с разрабатываемыми в настоящее время способами стимуляции регенерации поврежденных нервных проводников.

Важное значение шванновских клеток, как клеток, осуществляющих миелинизацию нервных волокон, обусловлено высокой значимостью возникновения миелина в эволюции [1]. С его возникновением упростилась синхронизация мышечных сокращений, нервная система стала более компактной, появилась возможность более быстрой обработки сложной информации [2, 3]. Salzer и Zalc рассматривают миелинизацию аксонов как возникшую в эволюции адаптивную реакцию, способствующую развитию быстрой проводимости [4].

Одной из важнейших функций шванновских клеток является разделение (изоляция) соседних нервных волокон.

Вторая причина, обуславливающая важность изучения шванновских клеток, связана с необходимостью понимания молекулярно-клеточных механизмов восстановления поврежденных нервов. Изучению строения и регенерации периферических нервных проводников посвящено множество работ как отечественных, так и зарубежных авторов. Начало таким исследованиям было положено в XIX веке английским нейрофизиологом Августом Валлером (1816–1870) [5]. Комплекс процессов, которые происходят в дистальном конце нервного ствола после травмы нерва, был назван его именем — валлеровская дегенерация. Впоследствии многие исследователи, используя нейроморфологические, гистохимические, иммуногистохимические методы и электронную микроскопию, изучали клеточные взаимоотношения в поврежденном нерве. В классических исследованиях зарубежных и отечественных нейроморфологов показано, что основными структурными элементами, которые участвуют в дегенеративных и репаративных процессах в поврежденном нерве, являются моторные, вегетативные и чувствительные нейроны, отростки которых и составляют периферический нерв, шванновские клетки, макрофаги, клетки кровеносных сосудов и соединительнотканые элементы оболочек нерва [5–8].

Особый интерес к проблеме, касающейся молекулярных механизмов клеточных взаимоотношений структурных элементов периферических нервов в норме и после повреждения, возник в последние десятилетия. Это связано с разработкой клеточных и генных технологий, которые, как показано во многих работах и обобщено в нескольких обзорах [9–16], могут способствовать регенерации периферических нервных проводников после повреждения. Актуальность таких исследований связана с тем, что применяемые в микрохирургической практике способы лечения поврежденных нервов не всегда приводят к их полному функциональному восстановлению. Одной из причин является недостаток фундаментальных нейробиологических знаний, касающихся молекулярных механизмов регенерации нерва. Также нет полной ясности, каковы механизмы влияния пересаженных клеток (в том числе генетически модифицированных клеток со сверхэкспрессией ростовых факторов) на репаративные процессы в поврежденном нерве.

Учитывая важную эволюционную роль шванновских клеток, а также их значение для регенерации поврежденных нервных проводников, представляется важным обобщить имеющиеся в настоящее время данные о происхождении этих клеток, их морфофункциональных особенностях, развитии и дифференцировке, что и явилось целью настоящего обзора.

ШВАННОВСКИЕ КЛЕТКИ: МИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ И НЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ

В середине XIX века немецкий физиолог Теодор Шванн впервые описал клетки, “обернутые вокруг аксонов периферической нервной системы” [17]. Эти клетки были названы его именем [18]. Следует отметить, что в ряде работ применяется еще один термин, обозначающий шванновские клетки, — “леммоциты”, введенный шведским невропатологом Nils Ragnar Eugene Antoni (1887–1968), изучавшим опухоли, характерные для оболочек нерва [19]. В трудах S. Ramon y Cajal глиальные элементы, описываемые автором в поврежденном нерве, называются “клетками Шванна” и “леммообластами” [6]. Термины “леммоцит” и “леммообласт” и сейчас используются отдельными авторами [8, 20]. По мнению Ноздрачева и Чумасова [8], леммообласты являются одной из стадий развития шванновских клеток и отличаются от более ранних предшественников способностью образовывать базальную пластинку. Следует отметить, что в современной отечественной гистологической номенклатуре в качестве синонима “шванновской клетки” предложен термин “нейролеммоцит” [21].

Шванновские клетки (SCs) делятся на две группы: миелинизирующие и немиелинизирующие

клетки. И те, и другие играют ключевую роль в поддержании трофики и регенерации аксонов нейронов в ПНС. Большинство периферических нервных проводников позвоночных животных миелинизированы. Немиелинизированными являются аксоны малого калибра. Следует отметить, что и в ЦНС, где в качестве миелинизирующих клеток выступают олигодендроциты, аксоны некоторых нейронов остаются немиелинизированными, например, тонкие аксоны клеток-зерен мозжечка, поднимающиеся в молекулярный слой коры мозжечка и ветвящиеся в нем [22].

Вопрос о том, к какой группе будут относиться шванновские клетки: к миелинизирующим или немиелинизирующим, определяется в эмбриогенезе на стадии незрелых шванновских клеток [23]. В настоящее время многие сигнальные пути, регулирующие развитие SCs и процесс миелинизации, изучены [1]. Считается, что вопрос о том, будет ли аксон миелинизироваться, зависит от типа аксона, с которым соседствуют предшественники, а также от микроокружения (белков экстрацеллюлярного матрикса, главным образом, ламинина). Основная роль отводится нейрегулину I третьего типа (NRG1-III). Аксонами большого диаметра вырабатывается высокий уровень NRG1-III, что способствует дифференцировке предшественников в миелинизирующие шванновские клетки. При этом одна клетка миелинизирует одно волокно. Для аксонов малого диаметра характерен низкий уровень секреции нейрегулина, это приводит к тому, что клетки-предшественники дифференцируются в направлении немиелинизирующих шванновских клеток [23–26]. В то же время NRG1-III необходим для дифференцировки как миелинизирующих, так и немиелинизирующих SCs [27]. Таким образом, в дальнейшем предстоит выяснить, какие другие внешние сигналы управляют процессами развития SCs и миелинизации. Неизвестно, имеются ли негативные сигналы на немиелинизированных нервных волокнах, которые препятствуют миелинизации [27]. Еще предстоит выяснить, каково влияние не только аксональных сигналов, но и влияние других типов клеток (эндотелия, фибробластов) на дифференцировку SCs в онтогенезе [27].

Немиелинизирующие шванновские клетки имеют ряд отличительных морфологических особенностей по сравнению с миелинизирующими. Во-первых, они располагаются вдоль аксонов на более близком расстоянии друг от друга, во-вторых, они, как правило, находятся в контакте более чем с одним аксоном [27, 28]. Такие клетки окружают несколько тонких (диаметром менее 1 мкм) аксонов (без формирования миелиновой оболочки), образуя структуру, называемую пучок Ремака (“Remak bundle”). В ПНС имеется несколько классов немиелинизированных нервных волокон: ноцицепторные C-волокна, постганглионарные сим-

патические и парасимпатические волокна и терминальные окончания двигательных нервов в нервно-мышечных синапсах [27, 29]. Немиелинизирующие шванновские клетки входят в состав телец Пачини и чувствительных телец Мейснера [29]. Немиелинизирующие шванновские клетки, которые связаны с аксонами малого калибра, называют ремаковскими (“Remak SC” [30]). При иннервации кожи, когда ремаковские нервные волокна доходят до эпидермиса, их SCs достигают соотношения 1 шванновская клетка: 1 аксон. В дальнейшем эти волокна теряют контакт со шванновскими клетками, и только аксоны проникают в эпидермис. В отличие от миелинизированных аксонов, эти волокна характеризуются непрерывным ростом, который находится под контролем фактора роста нервов, выделяемого немиелинизирующими шванновскими клетками [30].

Немиелинизирующие шванновские клетки, которые связаны с аксонами в нервно-мышечных контактах, называют терминальными или перисинаптическими шванновскими клетками [31, 32]. Осуществляют ли терминальные шванновские клетки трофическую функцию по отношению к аксонам, как это делают ремаковские SCs, неизвестно. Предположительно они участвуют в процессе синаптогенеза во время развития, а также в реиннервации нервных волокон после травмы [27, 33, 34].

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Шванновские клетки происходят в эмбриогенезе из нервного гребня, закладки, которая образуется во время замыкания нервной трубки и располагается в виде тяжей с двух сторон от нее. Из мигрирующих мультипотентных клеток нервного гребня, наряду со шванновскими клетками, образуются периферические нейроны, меланоциты, нейроэндокринные клетки и др. [обзоры: 18, 25, 23, 35, 36].

После процесса миграции клетки нервного гребня проходят несколько стадий дифференцировки в направлении шванновских клеток: предшественники (SCPs), незрелые шванновские клетки (iSCs), немиелинизирующие шванновские клетки (pro-mSCs) и, наконец, дифференцированные, среди которых одни миелинизируют аксоны, другие нет (mSCs и nmSCs) [23, 25]. Описание особенностей шванновских клеток и их фенотипа на разных этапах развития обобщены в табл. 1.

Предшественники шванновских клеток отличаются от клеток нервного гребня тем, что уже находятся в тесной связи с аксонами. Есть данные, что они являются мультипотентными клетками и способны дифференцироваться не только в шванновские клетки, но и в эндоневральные фибробласты и ряд других типов клеток [23, 25]. Описывая эти

клетки, авторы [23, 25] проводят параллель с клетками радиальной глии в развивающейся ЦНС, которые, являясь нейральными стволовыми клетками, мультипотентны и дают начало нейронам, астроцитам, эпендимным клеткам и олигодендроцитам. Молекулярный механизм дифференцировки клеток нервного гребня в предшественники шванновских клеток мало изучен. Имеются лишь отдельные данные о том, что в этом процессе участвует сигнальная система Notch [23]. Описана интересная особенность предшественников шванновских клеток при их культивировании: в отсутствие аксонов они погибают.

Фенотипические характеристики шванновских клеток различаются в зависимости от стадии их развития в онтогенезе. Маркеры шванновских клеток на разных этапах развития изучены не только *in vivo*, но и *in vitro*. Liu et al. (2015) [37] с помощью иммунофлуоресценции, вестерн-блот анализа и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени изучали специфические маркеры шванновских клеток новорожденных мышей. Исследования проводились на культуре шванновских клеток. Были выявлены десять маркеров, свойственных шванновским клеткам *in vivo*: S100, p75NTR, Sox10, Sox2, GAP43, NCAM, Krox20, Oct6, MBP и MPZ. На всех стадиях развития были обнаружены только транскрипционные факторы Sox10 и Sox2. Через 8 сут культивирования появлялись все маркеры, кроме GAP43 и Oct6. Было обнаружено, что широко используемые маркеры S100 и P75NTR не были выражены на ранней стадии культивируемых SCs.

Механизмы, контролирующие дифференцировку незрелых шванновских клеток в немиелинизирующие, мало изучены. Есть данные, что в этом процессе участвует белок внеклеточного матрикса – ламинин. Используя линию мутантных мышей, лишенных ламинина, Yu et al. (2009) [27, 28] показали, что необходимым стимулом для дифференцировки шванновских клеток является именно этот белок.

Незрелые шванновские клетки (iSCs) выполняют важные гистогенетические функции. Во-первых, они отделяют аксоны большого калибра, которые впоследствии станут миелинизированными, от немиелинизированных волокон малого калибра. Во-вторых, они вырабатывают трофические факторы, стимулирующие дифференцировку таких структурных элементов нерва, как периневральные клетки, клетки кровеносных сосудов, фибробласты эндоневрия и эпинеуря [27].

Таблица 1. Характеристика шванновских клеток на разных стадиях дифференцировки

Стадия дифференцировки	Характеристика	Маркеры	Источник
Предшественник шванновской клетки, Schwann cell precursor (SCP)	Как и клетки нервного гребня, являются мигрирующими и способны к пролиферации. Их жизнеспособность зависит от сигналов, исходящих от растущих аксонов. SCP перемещаются вместе с развивающимися аксонами. Регулятор развития NRG1. Активация NRG1 ErbB2/3 имеет важное значение как для пролиферации SCP, так и для направленной миграции.	Sox10, GAP43, Oct6, Sox2, MPZ	[23, 27, 37]
Незрелая шванновская клетка, immature Schwann cell (iSC)	Образуются из SCP и перестают мигрировать. Формируют базальную мембрану. Выживание iSC не зависит от аксональных факторов. В период их дифференцировки в нервах начинают формироваться сосуды и фибробласты, в экстрацеллюлярном матриксе появляется коллаген. <i>Возникает периневральная оболочка.</i> Механизмы, регулирующие этот этап дифференцировки, не вполне изучены, предполагается участие сигнального пути Notch.	Sox10, S100, GAP43, P75NTR, NCAM, Sox2, Oct6, MPZ GFAP, O4	[23, 27, 37]
Стадия промиелинизации, pro-myelin Schwann cell (pro-mSC)	Возникают на стадии, когда достигается соотношение 1 шванновская клетка: 1 аксон. Когда все аксоны большого калибра отделены. Pro-mSC образуют собственную базальную мембрану. Те незрелые SCs, которые охватывают оставшиеся аксоны небольшого калибра, дифференцируются в Remak SCs.	Sox10, S100, Krox20, Oct6	[27, 37]
Немиелинизирующая шванновская клетка, non-myelinating Schwann cell (nmSC)	Немиелинизирующие шванновские клетки окружают малые сенсорные и вегетативные аксоны ПНС, формируя классическое ремаковское волокно. Они сохраняют свои пролиферативные потенции. Терминальные шванновские клетки. Шванновские клетки телец Пачини и Мейснера.	Sox10, S100, GAP43, P75NTR, NCAM, Oct6 Egr-1, GFAP и AN2/NG2	[27, 28, 37]
Миелинизирующая шванновская клетка, myelinating Schwann cell (mSC)	Шванновские клетки, образующие миелиновые оболочки нервных волокон большинства нервов.	Sox10, S100, Krox20, Oct6, MBP, MPZ P0/Pmp22/MAG/MBR	[18, 37]

ФУНКЦИИ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Миелинизация периферических нервных волокон

В процессе эволюции для увеличения скорости проводимости нервного импульса развивалось два механизма: первый связан с увеличением диаметра аксона, второй – с возникновением миелиновой оболочки [38]. Миелинизация позволила увеличить скорость проводимости аксонов малого калибра. Миелиновые нервные волокна имеются у большинства позвоночных животных. Они появляются в филогенезе у хрящевых рыб. Миелин акул и скатов устроен, как и у других позвоночных: нервные волокна покрыты базальной пластинкой, окружены коллагеном, имеют много насечек Штидта–Лантермана и перехваты Ранвье. Установлено, что как и у других позвоночных, для миелиновых оболочек хрящевых рыб свойственны миелин-

протеины P0, MPZ и основной белок миелина (MBP) [39].

Что касается беспозвоночных животных, у представителей различных таксонов описан миелин разного уровня развития. У одних – плотные миелиновые оболочки, у других – “голые” нейриты, обернутые несколькими мембранами глиальных клеток [38, 40]. Так, у отдельных представителей ракообразных (крабы и омары), а также у моллюсков и насекомых миелиновые оболочки не описаны. Изолирующую аксоны функцию здесь выполняют немиелинизирующие глиальные клетки и соединительнотканые элементы. У тех представителей ракообразных, которым свойственны миелиновые оболочки, например, у планктонных рачков *Soropoda*, миелин имеет сходную структуру с таковой у позвоночных животных [41]. Их миелин характеризуется концентрически расположенными слоями мембраны вокруг аксона. Количе-

ство слоев в оболочке изменяется для каждого аксона, варьируя от одного до пятидесяти и более. Высокоорганизованные пластинки плотно обернуты вокруг заполненного микротрубочками аксона. Оболочка состоит из электронноплотных слоев одинаковой толщины, которые чередуются с менее плотными слоями большей толщины [41]. Такое сходство миелина позвоночных и беспозвоночных животных связано с идентичной функцией миелинизирующих клеток.

Вопрос о том, какие именно условия среды привели к появлению миелина у беспозвоночных животных, до сих пор не находит четкого объяснения [38]. Предположительно увеличение скорости проведения нервного импульса актуально для тех животных, которым необходимо, скрываясь от хищников, или, наоборот, догоняя жертву, развивать большую скорость движения [4, 38]. Подтверждением этой гипотезы является тот факт, что ареал обитания копепод, обладающих миелинизированными волокнами, занимает большую территорию, чем ареал обитания копепод, не имеющих миелинизированных волокон. Дискуссионным до сих пор является вопрос о том, где первоначально в филогенезе появился миелин и миелинообразующие клетки: в центральной или периферической нервной системе [42]. Некоторые исследователи считают, что SCs ПНС и олигодендроглия ЦНС имеют в эволюции общего предшественника [2]. Однако между этими типами клеток множество различий. Например, различное эмбриональное происхождение: олигодендроциты в эмбриогенезе происходят из нейроэктодермы, а шванновские клетки – из нервного гребня. Между процессами миелинизации, проходящими по центральному и периферическому типу, также много отличий. Их регулируют различные транскрипционные каскады: Sox10, Olig1/2, MYRF для олигодендроглии и Sox10, Pou3F1, Egr2 для шванновских клеток. Кроме того, как известно, у миелинизирующих клеток ЦНС и ПНС разные механизмы “упаковки” миелина. Предполагается, что появление миелиновых структур в центральной и периферической нервной системе происходило параллельно. Высказывается также мнение, что миелин появлялся в эволюции несколько раз [4]. Имеются палеонтологические данные о том, что первыми позвоночными животными, которые имели миелиновые нервные волокна, были панцирные рыбы [2, 3, 38].

В настоящее время активно изучаются молекулярные механизмы регуляции процесса миелинизации периферических нервных проводников с применением различных моделей исследования. Среди них культивирование нейронов и шванновских клеток *in vitro*, модели с применением трансгенных животных, модели повреждения нервов и др. [43].

Считается, что толщина миелиновой оболочки нервного волокна зависит от его диаметра [8, 22]. В процессе формирования миелиновой оболочки необходима толщина ключевую роль играет передача сигналов NRG1 через рецепторы ErbB [43–45]. NRG1-сигнализация необходима шванновским клеткам для экспрессии структурных компонентов цитоплазматической мембраны и осуществления нужного количества оберток вокруг аксона. На моделях с применением трансгенных животных показано, что в отсутствие NRG1-III миелинизации не происходит [18]. Доказательством значения NRG1 для осуществления миелинизации служит тот факт, что немиелинизирующиеся в норме отростки симпатических нейронов становятся миелинизированными в условиях *in vitro*, если такие нейроны обладают сверхэкспрессией NRG1 [24].

Трофическая функция шванновских клеток

Осуществление трофической функции миелинизирующих клеток (олигодендроцитов или SCs) по отношению к нервной клетке и ее аксону ранее отмечалось многими авторами [1, 8, 22, 46], однако в наши дни при использовании современных методов исследования получены дополнительные данные о влиянии глиальных клеток как ЦНС, так и ПНС, на метаболизм аксонов. Так, показано, что олигодендроциты синтезируют лактат для аксонов и тем самым предотвращают их дегенерацию [47]. Установлено, что нарушение функции митохондрий в SCs вызывает прогрессирующую дегенерацию миелинизированных аксонов [48]. Важная роль в метаболизме аксонов отводится и немиелинизирующим шванновским клеткам [27, 48].

Исследования взаимоотношений шванновских клеток и аксонов показали, что между ними может осуществляться обмен органоидами. Имеются данные о том, что рибосомы могут переноситься от SC к аксону при повреждении и в процессе развития [1]. Эксперименты, доказывающие перенос полирибосом из SCs в аксоны, были выполнены с использованием зеленого флуоресцентного белка на моделях *in vitro* и *in vivo*. Рибосомы SCs были помечены зеленым флуоресцентным белком. После проникновения в аксон меченые рибосомы можно было наблюдать в течение нескольких недель, где они предположительно участвовали в местном синтезе белка [49]. Высказывается также мнение, что в нервах в области перехватов Ранвье или насечек Шмидта-Лантермана может осуществляться процесс переноса РНК от SCs в аксоны [50].

Для ПНС трофическая функция глиальных клеток имеет особое значение, поскольку периферические нервы достигают значительной длины, а транспорт метаболитов из тела нейрона осуществ-

ляется медленно (по сравнению с транспортом везикул), их скорость составляет 300 мкм в час [4].

*Обмен генетической информацией
с аксоном путем высвобождения экзосом*

Экзосомы и микровезикулы представляют собой внеклеточные нанопузырьки, высвобождаемые многими клетками [51]. С их помощью осуществляются межклеточные взаимодействия путем передачи генетической информации, включая передачу как кодирующих, так и некодирующих РНК, в клетки-реципиенты. Экзосомы достигают размеров 10–100 нм. Показано, что экзосомы способны переносить фрагменты матричной РНК (мРНК) и микроРНК (miRNA) из клетки в клетку [15, 51]. Изучая взаимоотношения между шванновской клеткой и аксоном, многие авторы показали, что экзосомы, высвобождаемые SCs, влияют на регенерацию поврежденных аксонов. В обзорах [50] и [52] дана характеристика экзосом и описаны механизмы их образования и значение в аксон-глиальных взаимоотношениях.

В модельных экспериментах, выполненных *in vitro*, показано, что экзосомы шванновских клеток усваиваются аксонами периферических нервов, и это приводит к стимуляции роста нейритов [52]. Установлено, что этот эффект специфичен для экзосом, полученных именно из шванновских клеток. Доказательством служит тот факт, что экзосомы, синтезируемые не SCs, а фибробластами, не оказывают такого влияния. Стимулирующее влияние экзосом шванновских клеток на рост аксонов подтверждено и в экспериментах *in vivo*. Показано, что ежедневные инъекции экзосом в дистальный сегмент поврежденного нерва приводят к двукратному увеличению скорости роста аксонов.

Предполагается, что экзосомы могут участвовать в регуляции валлеровской дегенерации [50]. Известно, что экзосомы способны модулировать фенотип клеток путем переноса мРНК, miRNAs и факторов транскрипции белков в различных органах [51]. Это позволяет предполагать, что с их помощью осуществляется переключение фенотипа SCs с миелинизирующего зрелого на немиелинизирующий при дедифференцировке.

Синтез биологически активных веществ

Шванновские клетки оказывают влияние на нервные клетки, вырабатывая нейротрофические факторы, цитокины и белки экстрацеллюлярного матрикса. Установлено, что они оказывают поддерживающее влияние на развивающиеся нейроны, пока их аксоны еще не достигли органов-мишеней [44]. Так, у трансгенных мышей с дефицитом ErbB3 (т.е. в отсутствие предшественников SCs) двигательные нейроны спинного мозга и чув-

ствительные нейроны спинномозговых ганглиев погибают по механизму апоптоза [44].

После травмирования периферического нервного проводника и повреждения аксона SCs оказывают поддерживающее влияние на нейроны, вырабатывая ряд биологически активных веществ: фактор роста нервов (NGF), фактор роста фибробластов (FGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), нейротрофин 4/5, нейротрофин 3 (NT-3), цилиарный нейротрофический фактор, нейрональный белок клеточной адгезии (NCAM) и др. [15, 53–56]. Доказательства необходимости этих факторов для сохранения жизнеспособности нейронов и их дифференцировки были получены на моделях с использованием трансгенных животных. Нарушение синтеза этих биологически активных веществ шванновскими клетками может приводить к неврологическим заболеваниям и нарушению регенерации нервов.

Известно, что после повреждения нерва наблюдается дедифференцировка шванновских клеток. Дедифференцированные SCs обретают свойство синтезировать ряд белков внеклеточного матрикса (ламинина, фибронектина, тенасцина и др.), которые участвуют в стимуляции регенерации аксонов [15, 27, 55]. Они секретируют также хемокины и цитокины, необходимые для привлечения в нерв моноцитов/макрофагов. Среди них MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), LIF (leukemia inhibitory factor), PAP-III (панкреатит-ассоциированный белок III) и интерлейкины IL-1 α и IL-1 β [57–59].

Шванновские клетки способны синтезировать вещества, участвующие в регуляции морфогенетических процессов, происходящих в нерве. Во-первых, они вырабатывают белок, который контролирует образование периневрия – dhh (“desert hedgehog”) во время развития нерва [60]. Периневрий – одна из оболочек нервного ствола, которая обеспечивает периневральный барьер, предотвращающий доступ в эндоневрий инфекционных агентов. Во-вторых, предшественники шванновских клеток, ассоциированные с определенными нервами в период эмбриогенеза, способны секретировать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), способствуя тем самым процессам васкуло- и ангиогенеза в развивающемся нерве [61].

Таким образом, благодаря способности вырабатывать ряд биологически активных веществ SCs оказывают трофическую поддержку развивающимся нейронам, пока их аксоны еще не достигли мишеней, поддерживают жизнеспособность нервных клеток и целостность нервного ствола после травмы нерва, а также участвуют в морфогенезе.

Участие в фагоцитозе продуктов распада миелина при валлеровской дегенерации

Процесс валлеровской дегенерации развивается в дистальном сегменте поврежденного нервного ствола и включает в себя разрушение аксона и миелиновой оболочки. Считается, что валлеровская дегенерация возникает в результате механической травмы нервных стволов, однако она описана и при токсических или метаболических поражениях нервов [62]. Дегенерация осевого цилиндра нервного волокна приводит к нарушению его связи с миелиновой оболочкой и вызывает разрушение миелина. Для осуществления нормальной регенерации нервных волокон необходимо очищение нерва от продуктов распада аксонов и миелина. Вопрос о том, какие клетки участвуют в уборке продуктов распада миелина, долгое время считался дискуссионным [62, 8]. Роль фагоцитов, участвующих в уборке продуктов распада миелина в поврежденном нерве, отводилась не только макрофагам, но и SCs. Существовало мнение, что шванновские клетки миелинизированных волокон при повреждении освобождаются от миелина, и часть из них участвует в фагоцитозе продуктов его распада. Доказательством этого служили результаты электронномикроскопических исследований, в которых показано, что в цитоплазме SCs после повреждения нерва наблюдаются миелин-ламеллярные структуры. Имелись также данные, исключающие роль SCs в этом процессе. Например, на модели перерыва фрагментов нерва в диффузионной камере было установлено, что в условиях изоляции нерва от экзогенных моноцитов/макрофагов фагоцитоз миелина не осуществляется [63]. В дальнейшем многими исследователями была доказана важная роль моноцитов/макрофагов в устранении продуктов распада аксонов и миелина в поврежденных нервных проводниках [22, 64, 65].

С появлением иммуногистохимических методов идентификации шванновских клеток и макрофагов удалось установить, что в удалении продуктов распада миелина участвуют и одни, и другие клетки [62]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в течение первых суток после травмы нерва функцию уборки продуктов распада миелина в его дистальном конце выполняют шванновские клетки, а для окончательного очищения эндоневрия от миелина необходимо подключение макрофагов [22, 62, 66]. В современных работах механизм устранения продуктов распада миелина шванновскими клетками пересматривается. Высказывается мнение, что этим механизмом не может быть фагоцитоз, поскольку при фагоцитозе поглощаются вещества, находящиеся вне клетки-фагоцита. Миелиновая оболочка же является внутренним компонентом SC, ее частью. В связи с этим предполагается, что механизм поглощения продуктов распада миелина шванновскими клет-

ками – макроавтофагия [67, 68]. Макроавтофагия является системой деградации, при которой клетки разрушают свои собственные органеллы и крупные макромолекулы. Gomez-Sanchez et al. (2015) [67] показали, что после повреждения нервного ствола в нем наблюдается активация аутофагии SCs, формируются аутофагосомы, содержащие продукты распада миелина. Авторы, наблюдая аутофагию миелиновой оболочки SC, предложили для этого процесса термин “миелинофагия”. На экспериментальных моделях показано, что генетическое и фармакологическое ингибирование аутофагии приводит к ингибированию разрушения белков и липидов миелина в поврежденном нерве.

ПЛАСТИЧНОСТЬ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК

О проявлении фенотипической пластичности шванновских клеток принято говорить, когда происходит нарушение взаимодействия SCs с аксоном вследствие повреждения. Это нарушение приводит к дедифференцировке как миелинизирующих, так и немиелинизирующих шванновских клеток в незрелые формы.

После травмирования нерва зрелые шванновские клетки получают сигнал от поврежденного аксона через систему NRG/Erg2 и меняют свой фенотип [22]. Показано, что Erg2 активируется в течение нескольких минут после травмы нервного волокна, а в течение последующих двух суток после потери контакта с аксоном шванновские клетки дедифференцируются [22]. Дедифференцированные клетки способны к миграции и пролиферации. Вследствие своего деления они формируют в дистальном сегменте травмированного нерва так называемые “бюнгнеровские ленты” – пути, по которым осуществляется рост регенерирующих аксонов. Кроме того, они начинают синтезировать противовоспалительные цитокины и хемокины, стимулирующие инфильтрацию макрофагов [59, 69]. Когда вследствие регенерации контакт с аксоном восстанавливается, эти клетки вновь становятся миелинирующими или немиелинирующими в зависимости от сигнала, исходящего от регенерирующего аксона [18]. В регуляции процессов дедифференцировки, пролиферации SCs и последующей ремиелинизации регенерирующих аксонов участвуют белки внеклеточного матрикса, нейтрофические факторы и гормоны [55]. Дедифференцированные шванновские клетки (клетки, формирующие “бюнгнеровские ленты” в дистальном конце травмированного нерва) приобретают свойства незрелых SCs [70]. В исследованиях 2017 г. показано, что у них также имеются специфические черты, отличные от других клеток в линии SCs. Gomez-Sanchez с коллегами [71] показали, что повреждение седалищных нервов у мышей приводит к изменению как структуры, так и функции SCs. Эти клетки принимают удлинненную форму и образуют

отростки. Показано, что образующие “бюнгнеровские ленты” клетки в 2–3 раза длиннее миелинизирующих и ремаковских шванновских клеток и в 7–10 раз больше незрелых форм [71]. Примечательно, что когда эти клетки трансформируются обратно в миелинирующие клетки, их размер уменьшается. Еще одной особенностью дедифференцированных шванновских клеток является их способность оказывать стимулирующее влияние на репаративные процессы в разных тканях [72].

Недавно показано, что предшественники шванновских клеток и клетки, формирующие “бюнгнеровские ленты”, проявляют свойство мультипотентности. Так, в исследовании, выполненном на модели восстановления резцов у мышей, установлено, что SCs генерируют клетки, из которых образуются клетки пульпы и одонтобласты [73]. Экспериментально подтверждена возможность дифференцировки предшественников шванновских клеток в меланоциты, клетки парасимпатических ганглиев нервной системы, мезенхимальные стволовые клетки пульпы зуба [74]. Было продемонстрировано, что предшественники шванновских клеток в условиях *in vitro* в присутствии FGF-2 и эпидермального фактора роста могут быть перепрограммированы в мультипотентные клетки, которые способны генерировать клетки, подобные нейронам, глиоцитам и гладкомышечным клеткам [75]. Uesaka et al. (2015) [76] показали, что вегетативные нейроны энтеральной нервной системы могут формироваться не только из клеток нервного гребня, но и из клеток-предшественников шванновских клеток.

РЕГЕНЕРАЦИЯ НЕРВА, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ

Изучение патологии нервных проводников, связанные с участием шванновских клеток (травма нерва, демиелинизирующие расстройства, опухоли и др.), может пролить свет на молекулярные механизмы регуляции дифференцировки SCs и их взаимоотношения с окружающими тканями. После механической травмы нерва, которая может наступать при переломах, ушибах, сдавливании близлежащей опухолью и др., SCs дедифференцируются и участвуют в репаративных процессах и ремиелинизации. Однако часто нарушение последовательности и стройности этих процессов приводит к необратимым изменениям, которые необходимо учитывать при хирургическом лечении [15, 20]. В результате травмы периферического нервного проводника нередко возникает неврома, которая препятствует нормальной репаративной регенерации нерва. Показано, что невромы различных размеров могут возникать на проксимальном конце поврежденного нервного ствола, сбоку от него и внутри ствола [7, 8]. Неврома состоит из большого

числа миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, периневральных футляров, эндоневральных фибробластов, шванновских клеток, коллагеновых пучков соединительной ткани, нередко в ней встречаются кровоизлияния и воспалительные инфильтраты [8]. Показано, что в невроме длительное время продолжают процессы роста аксонов, миелинизации, ангиогенеза, а также пролиферация шванновских клеток и фибробластов, увеличение числа макрофагов и тучных клеток [22]. Надо отметить, что морфофункциональные особенности шванновских клеток невромы сходны с нормальными SCs в регенерирующем нерве. Неврому в эксперименте можно использовать для изучения взаимоотношений клеточных элементов, составляющих нерв.

К демиелинизирующим заболеваниям относятся рассеянный склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута и синдром Гийена-Барре [18]. Болезнь Шарко-Мари-Тута является наследственным заболеванием и связана с дефектами ключевых миелинизирующих генов. Синдром Гийена-Барре по своим проявлениям является аутоиммунным расстройством. Демиелинизацию в нервной системе вызывает также *Mycobacterium leprae*, которые заражают SCs при прокаже. Рецептор шванновских клеток альфа-дистрогликан является сайтом связывания для *M. leprae*. Как только бактерии проникают внутрь клетки, *M. leprae* включаются в MAPK-cascade для демиелинизации нервов и способствуют пролиферации SCs. В результате наблюдается увеличение количества инфицированных клеток [77].

Среди опухолей нервных проводников различают доброкачественные (шваннома, нейрофиброма, периневрома, травматическая неврома) и злокачественные (злокачественная опухоль периферической нервной оболочки (malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)) [78]. Шванномы возникают из миелинизирующих шванновских клеток и практически полностью состоят из этих клеток. Нейрофибромы содержат все клеточные элементы периферического нерва, включая SCs, фибробласты, периневриальные клетки и аксоны [78]. Различают нейрофиброматоз 1 типа (синдром Реклингхаузена) (NF1) и нейрофиброматоз 2 типа (NF2). Это аутосомно-доминантные наследственные заболевания. Опухоли в NF1 являются нейрофибромами и состоят из смеси фибробластов, шванновских клеток, периневриальных клеток и тучных клеток [18]. Нейрофибромы иногда перерождаются в злокачественные опухоли периферических нервных оболочек (MPNSTs или нейрофибросаркомы) [18].

Исследование патологии нервных стволов, в частности формирующихся в них опухолей, позволяет изучать молекулярные механизмы регуляции тканевого гомеостаза в нерве. Так, было выявлено, что одна из изоформ нейрегулина участвует в раз-

витии нейрофибромы [79]. В отличие от нейрегулина III-1a, который ответственен за формирование миелиновых волокон и за толщину миелиновой оболочки, тип нейрегулина III-3 не влияет на толщину миелиновой оболочки. Используя трансгенных животных, показано, что сверхэкспрессия этого белка у мышей приводит к увеличению размеров ганглиев и нервов. При этом они приобретают признаки нейрофиброматоза I типа, о чем свидетельствует увеличение коллагеновых волокон и количества шванновских клеток. При этом отмечается резкое изменение ремаковских пучков: ремаковские шванновские клетки перестают отделять аксоны малого калибра друг от друга. Вместо этого аксоны плотно упакованы, и весь пучок обернут SCs как единое целое. Гиперпролиферация SCs и нарушение разделения аксонов в цитоплазме ремаковских шванновских клеток также являются ранними признаками NF1 [79]. Полученные данные, по мнению авторов, подтверждают тот факт, что устойчивая активация немиелинизирующих шванновских клеток нейрегулином, вырабатываемым аксоном, может способствовать возникновению опухолей в ремаковских комплексах. Это указывает на то, что ингибирование сигнальной передачи аксонов может служить в качестве предполагаемой терапии для лечения опухолей ПНС [79].

В трех заболеваниях, связанных с пролиферацией SCs: проказа, NF1 и NF2, участвует MAP-киназный каскад. Предполагается, что этот сигнальный путь играет центральную роль в распространении заболевания по организму, поэтому некоторые исследователи считают, что именно в этом направлении следует осуществлять поиск терапии этих заболеваний [18] (наряду с антимикробной терапией, если это касается проказы). Из плексиформной нейрофибромы, реже из шванномы [80], может развиваться MPNST. Клеточные и молекулярные особенности шванномы были описаны в 1920 г. шведским невропатологом Nils Ragnar Eugene Antoni [78]. Он описал два типа шванномы, отличающихся по своей гистологии. В обзоре Wippold et al. (2007) [78] охарактеризованы оба типа опухолевой ткани, носящие название Antoni A и B. Ткань типа A является многоклеточной и содержит ламинин, ткань типа B состоит из большого числа кистозных образований, кровеносных сосудов, областей некроза. Для шванномы типа A характерно высокое содержание белков базальных мембран: ламинина и коллагена IV. Как известно, высокомолекулярный гликопротеин ламинин вырабатывается шванновскими клетками на всех стадиях развития. Именно он является маркером, с помощью которого можно дифференцировать опухоли, полученные из SCs, и отличать их от гистиоцитомы и фибросаркомы [78]. Второй, свойственный SCs маркер, белок S100. Он также применяется для диагностики опухолей. В шванномах он содержится

практически во всех клетках, в нейрофибромах – в некоторых, в MPNST – в единичных [78].

Исследование морфофункциональных особенностей SCs при различных заболеваниях позволяет выявлять их гистобластические потенции в условиях измененного микроокружения. Исследование молекулярных механизмов дифференцировки и уникальной пластичности этих клеток в опухолях и при других заболеваниях нерва, а также изучение изменения сигнальных путей, регулирующих эти процессы, имеет как общебиологическую значимость, так и большое практическое значение для разработки подходов к лечению этих заболеваний.

ШВАННОВСКИЕ КЛЕТКИ И СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВОВ

В литературе, посвященной разработке способов улучшения регенерации органов нервной системы, шванновским клеткам уделяется значительное внимание. Это касается экспериментальных работ, целью которых является восстановление спинного мозга или периферического нерва после травмы.

Анализируя различные клеточные технологии, используемые для восстановления поврежденного спинного мозга, Чельшев и Викторов [81] обращают внимание на то, что после травмы спинного мозга в области его повреждения появляются SCs. То есть в травмированном спинном мозге в процессе ремиелинизации аксонов принимают участие SCs, а не только олигодендроциты (миелинообразующие клетки ЦНС). Шванновские клетки мигрируют в область травмы спинного мозга из периферических нервных структур при нарушении целостности барьера в результате повреждения. Высказываются также предположения об участии резидентных нейтральных клеток-предшественников спинного мозга, дифференцирующихся в SCs, или о возможности олигодендроцитов спинного мозга экспрессировать маркеры SCs при патологии. Главной целью применения клеточной терапии при травме спинного мозга является восстановление или поддержание структуры и функции именно белого вещества [81]. Здесь, в месте, где сосредоточены нервные волокна, использование трансплантации SCs кажется уместным, ведь эти клетки формируют миелин в нервных проводниках. В оригинальных исследованиях, выполненных десять лет назад как *in vivo* так и *in vitro*, установлено, что SCs способны миелинизировать аксоны ЦНС и улучшать их регенерацию.

В 90-е годы прошлого века были проведены первые работы по трансплантации экзогенных шванновских клеток в поврежденные нервные стволы с целью улучшения их регенерации [82]. Первоначально в искусственный кондуит, соединяющий концы перерезанного седалищного нерва крыс линии с иммунодефицитом, наполненный

матригелем, пересаживали SCs человека. Используя антитела против клеток приматов, было установлено, что половина пересаженных SCs выживает в течение 4 нед. Количество миелинизированных аксонов в кондуите было значительно выше после применения клеточной терапии по сравнению с контролем. Некоторые из трансплантированных человеческих шванновских клеток оказались способными миелинизировать регенерирующие аксоны крысы. В то же время улучшение регенерации нерва было показано после введения SCs в коллагеновый конduit аллогенного животного [83]. Гистологический анализ показал, что SCs сохраняли свою жизнеспособность длительное время (120 сут) и после трансплантации мигрировали на значительное расстояние от места имплантации.

Позднее кондуиты, соединяющие проксимальный и дистальный сегменты нервов, становились более совершенными [84]. Hadlock et al. [85] вводили SCs в конduit из биodeградируемого материала (из высокомолекулярного сополимера молочной и гликолевой кислот) с внутренними поверхностями, которые способствовали прилипанию донорских SCs. Присутствие в такой конструкции шванновских клеток оказывало стимулирующее влияние на рост аксонов. В дальнейшем исследовании в этом направлении проводились с использованием в качестве доноров животных, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок (GFP), что позволило наблюдать за судьбой пересаженных клеток [86, 87].

Как отмечалось ранее, шванновские клетки являются источником большого числа ростовых и нейротрофических факторов, белков экстрацеллюлярного матрикса, цитокинов. Учитывая эту особенность и необходимость биологически активных веществ, вырабатываемых SCs, для восстановления поврежденных нервных волокон, появились экспериментальные работы, в которых для трансплантации применялись не обычные SCs, а генетически модифицированные по NGF, BDNF, FGF-2, GDNF или NT-3 [88–91]. Генная модификация SCs осуществляется с помощью плазмидного или вирусного векторов [92]. В настоящее время в эксперименте применяется инъекция в поврежденный спинной мозг животного непосредственно плазмиды или аденовируса с генами определенных факторов роста (FRF2, VEGF, NDNF) [93, 94]. По данным некоторых авторов такой способ оказывается более эффективным для сохранения нервных проводников спинного мозга, чем трансплантация генетически модифицированных клеток [93, 94].

После того, как было установлено, что наполнение различного рода кондуитов (синтетических и биологических) шванновскими клетками оказывает стимулирующее влияние на рост аксонов, нача-

лись исследования по применению в качестве клеточной терапии различных стволовых клеток, в частности мезенхимных стволовых клеток (MSCs) [обзоры: 9–16]. В течение многих лет обсуждался вопрос о возможности MSCs или других используемых для пересадки в нерв стволовых клеток дифференцироваться в SCs и миелинировать регенерирующие нервные волокна. С помощью иммуногистохимических маркеров и электронной микроскопии в ряде работ было показано, что это возможно. Проводятся эксперименты по предифференцировке MSCs, полученных из разных источников, в шванновские клетки в условиях *in vitro* перед тем, как вводить их в конduit или непосредственно в поврежденный нерв.

Применение генной и клеточной терапии для восстановления нервных проводников в настоящее время продолжает активно разрабатываться. Здесь хочется подчеркнуть, что не менее важным направлением исследований является изучение реакции эндогенных шванновских клеток нервных стволов на повреждение и применение клеточной терапии. Исследования в этом направлении малочисленны. Есть данные о том, что повышение пролиферативной активности SCs после применения экспериментальной клеточной терапии коррелирует с улучшением роста аксонов [95]. Какие именно факторы, вырабатываемые пересаженными нейрогенными предшественниками, являются митогенами для SCs, неясно. Не изучено также, увеличивается ли пролиферация эндоневральных фибробластов при таких воздействиях. Предполагается, что ангиогенные факторы, вырабатываемые MSCs, могут улучшать васкуляризацию нервных стволов [96]. Васкуляризация нерва имеет не только важное трофическое значение для его регенерации, но способствует поступлению цитокинов и гормонов из кровеносного русла, которые оказывают влияние на эндогенные клетки и на репаративные процессы в поврежденном нерве. Высказывается мнение, что такие факторы роста как FGF или NGF, могут стимулировать пролиферацию шванновских клеток. Учитывая роль SCs для регенерации аксонов, стимуляция именно эндогенных шванновских клеток (а также других клеточных элементов нерва), на наш взгляд, может быть новой терапевтической стратегией восстановления поврежденных нервных проводников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре обобщены имеющиеся в современной литературе данные о происхождении шванновских клеток периферических нервных проводников в фило- и онтогенезе, а также об их уникальной фенотипической пластичности. Описаны функции SCs, проявляющиеся на разных стадиях их развития и после повреждения. Отмечены особенности SCs, выявляющиеся при патологии

периферических нервных проводников. В настоящее время на улучшение микроокружения регенерирующих аксонов направлены новые стратегии применения биоинженерных конструкций, соединяющих проксимальный и дистальный сегменты поврежденного нерва. Для этого используется сочетание добавочных компонентов внеклеточного матрикса, нейротрофических факторов и экзогенных стволовых и генетически модифицированных клеток, которые могут способствовать росту и регенерации аксонов. Для применения новых клеточных и генных технологий в качестве терапии поврежденного нерва необходимо более полное понимание молекулярно-клеточных процессов, происходящих в регенерирующем нервном стволе. Малоизученными остаются молекулярные факторы и сигнальные пути, участвующие в регенерации нервных волокон.

Дальнейшие исследования помогут понять, в каком направлении следует совершенствовать клеточные и генные технологии восстановления нервных проводников, а также разобраться в этиологии и патогенезе неврологических расстройств, связанных с дисфункцией шванновских клеток.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с использованием животных или людей в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Salzer J.L.* Schwann cell myelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 7 (8): a020529. 2015. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020529>
2. *Zalc B.* The acquisition of myelin: a success story. *Novartis Found Symp.* 276: 15–21. 2006.
3. *Zalc B., Goujet D., Colman D.* The origin of the myelination program in vertebrates. *Curr. Biol.* 18 (12): R511–512. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.04.010>
4. *Salzer J.L., Zalc B.* Myelination. *Curr. Biol.* 26 (20): R971–R975. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.074>
5. *Waller A.* New method for the study of the nervous system. *Lond. J. Med.* 4 (43): 609–625. 1852.
6. *Ramon y Cajal, S.* Degeneration and regeneration of the nervous system. 1–2. L.: Oxf. H. Milford. 1928.
7. *Дойников Б.С.* Избранные труды по нейроморфологии и невропатологии. М. 1955. [*Doynikov B.S.* Izbrannye trudy po nejomorfologii i nevropatologii. [The chosen works on neuromorphology and neuropathology]. M. 1955 (in Russ)].
8. *Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И.* Периферическая нервная система. СПб. 1999. [*Nozdrachev A.D., Chumasov E.I.* Perifericheskaya nervnaya sistema [Peripheral nervous system]. SPb. 1999 (in Russ)].
9. *Walsh S., Midha R.* Use of stem cells to augment nerve injury repair. *Neurosurgery.* 65: 80–86. 2009.
10. *Петрова Е. С.* Изучение гистогенетических и нейродегенеративных процессов в нервной системе с помощью гетеротопической нейротрансплантации. *Морфология.* 136 (6): 8–19. 2009. [*Petrova E. S.* Studies of the histogenetic and neurodegenerative processes in the nervous system using heterotopic neurotransplantation. *Morphology.* 136 (6): 8–19. 2009 (in Russ)].
11. *Челышев Ю.А.* Регенерация в нервной системе. Руководство по гистологии / Под ред. Р.К. Данилова. С. 656–665. СПб.: СпецЛит. 2011. [*Chelyshev Yu.A.* Regeneraciya v nervnoj sisteme. *Rukovodstvo po gistologii* [Regeneration in nervous system. The guide on histology] / Ed. R.K. Danilov. P. 656–665. SPb.: SpecLit. 2011 (in Russ)].
12. *Петрова Е.С.* Применение стволовых клеток для стимуляции регенерации поврежденного нерва. *Цитология.* 54: 525–540. 2012. [*Petrova E.S.* The use of stem cells to stimulate regeneration of damaged nerve. *Cytology.* 54: 525–540. 2012 (in Russ)].
13. *Петрова Е.С.* Восстановление поврежденного нерва с помощью клеточной терапии (фундаментальные аспекты). *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 7 (3 (26)): 42–53. 2015. [*Petrova E.S.* Injured nerve regeneration using cell-based therapies: current challenges. *Acta Naturae* 7 (3 (26)): 42–53. 2015 (in Russ)].
14. *Fairbairn N.G., Meppelink A.M., Ng-Glazier J., Randolph M.A., Winograd J.M.* Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World J. Stem Cells.* 7 (1): 11–26. 2015.
15. *Щаницын И.Н., Иванов А.Н., Бажанов С.П., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Норкин И.А.* Стимуляция регенерации периферического нерва: современное состояние, проблемы и перспективы. *Успехи физиол. наук.* 48 (3): 92–112. 2017. [*Shchanitsyn I.N., Ivanov A.N., Bazhanov S.P., Ninel' V.G., Puchin'jan D.M., Norkin I.A.* Stimulation of Peripheral Nerve Regeneration: Current Status, Problems and Perspectives. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* [Progress in the Physiological Sciences] 48 (3): 92–112. 2017 (in Russ)].
16. *Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К., Стамбольский Д.В., Калинина Н.И., Парфенова Е.В.* Современные подходы к регенерации периферических нервов: перспективы генной и клеточной терапии. *Гены и клетки.* 12 (1): 6–14. 2017. [*Karagyaour M.N., Makarevich P.I., Shevchenko E.K., Stambolsky D.V., Kalinina N.I., Parfyonova Ye.V.* Modern approaches to peripheral nerve regeneration after injury: the prospects of gene and cell therapy. *Genes and Cells.* 12 (1): 6–14. 2017 (in Russ)].
17. *Шванн Т.* Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений. М.–Л. 1939. [*Schwann T.* Microscopical researches into the accordance in the structure and growth of animals and plants. London. 1847. (Russ Ed.: *Schwann T.* Mikroskopicheskie issledovaniya o sootvetstvii v strukture i roste zhivotnyh i rastenij. M-L. 1939)].

18. *Bhatheja K., Field J.* Schwann cells: origins and role in axonal maintenance and regeneration. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38: 1995–1999. 2006.
19. *Pineda A.* The “lemmocyte” in peripheral-nerve tumors. *J. Neurosurg.* 22: 594–601. 1965.
20. *Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н.* Особенности развития дегенерационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 4 (20): 130–140. 2007. [*Odinak M.M., Zhivolupov S.A., Rashidov N.A., Samartsev I.N.* Peculiarities of development of denervation-reinnervation process in traumatic neuropathies and plexopathies. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 4 (20): 130–140. 2007. (in Russ)].
21. *Terminologia histologica.* Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / Под ред. В. В. Банина, В. Л. Быкова. М. Из-во: ГЭОТАР-Медиа. 2009. [Terminologia histologica. Mezhdunarodnye terminy po citologii i gistologii cheloveka s oficial'nym spiskom russkih ekvivalentov [Terminologia histologica. The international terms of the human cytology and histology with the official list of the Russian equivalents] / Eds. V.V. Banin, V. L. Bykov. M.: GEOTAR-Media. 2009 (in Russ)].
22. *Zochodne D. W.* Neurobiology of peripheral nerve regeneration. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, Sao Paulo, 2008.
23. *Jessen K.R., Mirsky R., Lloyd A.C.* Schwann cells: development and role in nerve repair. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7 (7): a020487. 2015. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020487>
24. *Taveggia C., Zanazzi G., Petrylak A., Yano H., Rosenbluth J., Einheber S., Xu X., Esper R.M., Loeb J.A., Shrager P., Chao M.V., Falls D.L., Role L., Salzer J.L.* Neuregulin-1 type III determines the ensheathment fate of axons. *Neuron.* 47: 681–694. 2005.
25. *Jessen K.R., Mirsky R., Lloyd A.C.* Schwann cells: development and role in nerve repair. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. 7 (7): a020487. *Michailov G.V., Sereda M.W., Brinkmann B.G., Fischer T.M., Haug B., Birchmeier C., Role L., Lai C., Schwab M.H., Nave K.A.* Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness. *Science.* 304: 700–703. 2004. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020487>
26. *Zalc B.* The acquisition of myelin: An evolutionary perspective. *Brain Research.* 1641 (Pt A): 4–10. 2016.
27. *Monk K.R., Feltri M.L., Taveggia C.* New insights on Schwann cell development. *Glia.* 63: 1376–1393. 2015.
28. *Yu W.M., Yu H., Chen Z.L., Strickland S.* Disruption of laminin in the peripheral nervous system impedes non-myelinating Schwann cell development and impairs nociceptive sensory function. *Glia.* 57: 850–859. 2009.
29. *Griffin J.W., Thompson W.J.* Biology and pathology of nonmyelinating Schwann cells. *Glia.* 56: 1518–1531. 2008.
30. *Diamond J., Holmes M., Coughlin M.* Endogenous NGF and nerve impulses regulate the collateral sprouting of sensory axons in the skin of the adult rat. *J. Neurosci.* 12: 1454–1466. 1992.
31. *Young P., Nie J., Wang X., McGlade C.J., Rich M.M., Feng G.* LNX1 is a perisynaptic Schwann cell specific E3 ubiquitin ligase that interacts with ErbB2. *Mol. Cell. Neurosci.* 30: 238–248. 2005.
32. *Zuo Y., Lubischer J.L., Kang H., Tian L., Mikesh M., Marks A., Scofield V.L., Maika S., Newman C., Krieg P., Thompson W.J.* Fluorescent proteins expressed in mouse transgenic lines mark subsets of glia, neurons, macrophages, and dendritic cells for vital examination. *J. Neurosci.* 24: 10999–11009. 2004.
33. *Smith I.W., Mikesh M., Lee Y., Thompson W.J.* Terminal Schwann cells participate in the competition underlying neuromuscular synapse elimination. *J. Neurosci.* 33: 17724–17736. 2013.
34. *Kang H., Tian L., Mikesh M., Lichtman J.W., Thompson W.J.* Terminal Schwann cells participate in neuromuscular synapse remodeling during reinnervation following nerve injury. *J. Neurosci.* 34: 6323–6333. 2014.
35. *Le Douarin N.M.* Cell line segregation during peripheral nervous system ontogeny. *Science.* 231: 1515–1522. 1986.
36. *Kidd G.J., Ohno N., Trapp B.D.* Biology of Schwann cells. *Handb. Clin. Neurol.* 115: 55–79. 2013.
37. *Liu Z., Jin Y.Q., Chen L., Wang Y., Yang X., Cheng J., Wu W., Qi Z., Shen Z.* Specific marker expression and cell state of Schwann cells during culture in vitro. *PLoS One.* 10 (4): e0123278. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123278>
38. *Hartline D.K., Colman D.R.* Rapid conduction and the evolution of giant axons and myelinated fibers. *Curr Biol.* 17 (1): R29–35. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.11.042>
39. *De Bellard M.E.* Myelin in cartilaginous fish. *Brain Res.* 1641 (Pt A): 34–42. 2016.
40. *Hartline D.K.* The evolutionary origins of glia. *Glia.* 59: 1215–1236. 2011.
41. *Davis A.D., Weatherby T.M., Hartline D.K., Lenz P.H.* Myelin-like sheaths in copepod axons. *Nature.* 398: 571. 1999.
42. *Kastriti M.E., Adameyko I.* Specification, plasticity and evolutionary origin of peripheral glial cells. *Curr. Opin. Neurobiol.* 47: 196–202. 2017.
43. *Birchmeier C.* ErbB receptors and the development of the nervous system. *Exp. Cell Res.* 315: 611–618. 2009.
44. *Riethmacher D., Sonnenberg-Riethmacher E., Brinkmann V., Yamaai T., Lewin G.R., Birchmeier C.* Severe neuropathies in mice with targeted mutations in the ErbB3 receptor. *Nature.* 389: 725–730. 1997.
45. *Nave K.-A., Trapp B.D.* Axon-glia signaling and the glial support of axon function. *Annu. ReNeurosci.* 31: 535–561. 2008.
46. *Varon S.S., Bunge R.P.* Trophic mechanisms in the peripheral nervous system. *Annu. ReNeurosci.* 1: 327–361. 1978.
47. *Morrison B.M., Lee Y., Rothstein J.D.* Oligodendroglia: metabolic supporters of axons. *Trends Cell Biol.* 23: 644–651. 2013.
48. *Viader A., Sasaki Y., Kim S., Strickland A., Workman C.S., Yang K., Gross R.W., Milbrandt J.* Aberrant Schwann cell lipid metabolism linked to mitochondrial deficits leads to axon degeneration and neuropathy. *Neuron.* 77: 886–898. 2013.

49. Court F.A., Midha R., Cisterna B.A., Grochmal J., Shakhbazov A., Hendriks W.T., Van Minnen J. Morphological evidence for a transport of ribosomes from Schwann cells to regenerating axons. *Glia*. 59: 1529–1539. 2011.
50. Ching R.C., Kingham P.J. The role of exosomes in peripheral nerve regeneration. *Neural Regen. Res.* 10: 743–747. 2015.
51. Lee Y., El Andaloussi S., Wood M.J. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Human Molecular Genetics*. 21 (R1): R125–134. 2012. <https://doi.org/10.1093/hmg/dd3317>
52. Lopez-Leal R., Court F.A. Schwann cell exosomes mediate neuron-glia communication and enhance axonal regeneration. *Cell Mol. Neurobiol.* 36: 429–436. 2016.
53. Heumann R. Regulation of the synthesis of nerve growth factor. *J. Exp. Biol.* 132: 133–150. 1987.
54. Lewin G.R., Barde Y.A. Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 19: 289–317. 1996.
55. Chen Z.L., Yu W.M., Strickland S. Peripheral regeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* 30: 209–233. 2007.
56. Jiang X., Liu L., Zhang B., Lu Z., Qiao L., Feng X., Yu W. Effects of Angelica extract on schwann cell proliferation and expressions of related proteins. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017: 6358392. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6358392>
57. Shamash S., Reichert F., Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , and interleukin-1 β . *J. Neurosci.* 22: 3052–3060. 2002.
58. Tofaris G.K., Patterson P.H., Jessen K.R., Mirsky R. Denervated Schwann cells attract macrophages by secretion of leukemia inhibitory factor (LIF) and monocyte chemoattractant protein-1 in a process regulated by interleukin-6 and LIF. *J. Neurosci.* 22: 6696–6703. 2002.
59. Chen P., Piao X., Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta Neuropathol.* 130: 605–618. 2015.
60. Jung J., Frump D., Su J., Wang W., Mozaffar T., Gupta R. Desert hedgehog is a mediator of demyelination in compression neuropathies. *Exp. Neurol.* 271: 84–94. 2015.
61. Li W., Kohara H., Uchida Y., James J.M., Soneji K., Cronshaw D.G., Zou Y.R., Nagasawa T., Mukoyama Y.S. Peripheral nerve-derived CXCL12 and VEGF-A regulate the patterning of arterial vessel branching in developing limb skin. *DeCell*. 24: 359–371. 2013.
62. Hirata K., Kawabuchi M. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during Wallerian degeneration. *Microsc. Res. Tech.* 57: 541–547. 2002.
63. Beuche W., Friede R.L. The role of non-resident cells in Wallerian degeneration. *J. Neurocytol.* 13: 767–796. 1984.
64. Чумасов Е.И., Светикова К.М. Строение и природа макрофагов, участвующих в процессе уоллеровской дегенерации нервных волокон. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Т. 100. № 5. С. 13–21. 1991. [Chumasov E.I., Svetikova K.M. The structure and nature of the macrophages participating in Wallerian degeneration of nerve fibers. *Arkh Anat Gistol Embriol.* 100 (5): 13–21. 1991 (in Russ)].
65. Brosius Lutz A., Barres B.A. Contrasting the glial response to axon injury in the central and peripheral nervous systems. *DeCell*. 28: 7–17. 2014.
66. Perry V.H., Tsao J.W., Fearn S., Brown M.C. Radiation-induced reductions in macrophage recruitment have only slight effects on myelin degeneration in sectioned peripheral nerves of mice. *Eur. J. Neurosci.* 7: 271–280. 1995.
67. Gomez-Sanchez J.A., Carty L., Iruarizaga-Lejarreta M., Palomo-Irigoyen M., Varela-Rey M., Griffith M., Hantke J., Macias-Camara N., Azkargorta M., Aurrekoetxea I., De Juan V.G., Jefferies H.B., Aspichuea P., Elortza F., Aransay A.M., Martnez-Chantar M.L., Baas F., Mato J.M., Mirsky R., Woodhoo A., Jessen K.R. Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves. *J. Cell Biol.* 210: 153–168. 2015.
68. Brosius Lutz A., Chung W.S., Sloan S.A., Carson G.A., Zhou L., Lovelett E., Posada S., Zuchero J.B., Barres B.A. Schwann cells use TAM receptor-mediated phagocytosis in addition to autophagy to clear myelin in a mouse model of nerve injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 114 (38): E8072–E8080. 2017. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710566114>
69. Cámara-Lemarroy C.R., Guzmán-de la Garza F.J., Fernández-Garza N.E. Molecular inflammatory mediators in peripheral nerve degeneration and regeneration. *Neuroimmunomodulation.* 17: 314–324. 2010.
70. Arthur-Farraj P.J., Latouche M., Wilton D.K., Quintes S., Chabrol E., Banerjee A., Woodhoo A., Jenkins B., Rahman M., Turmaine M., Wicher G.K., Mitter R., Green-Smith L., Behrens A., Raivich G., Mirsky R., Jessen K.R. C-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration. *Neuron.* 75: 633–647. 2012.
71. Gomez-Sanchez J.A., Pilch K.S., van der Lans M., Fazal S.V., Benito C., Wagstaff L.J., Mirsky R., Jessen K.R. After Nerve Injury, Lineage Tracing Shows That Myelin and Remak Schwann Cells Elongate Extensively and Branch to Form Repair Schwann Cells, Which Shorten Radically on Remyelination. *J. Neurosci.* 37: 9086–9099. 2017.
72. Carr M.J., Johnston A.P. Schwann cells as drivers of tissue repair and regeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 47: 52–57. 2017.
73. Kaukua N., Shahidi M.K., Konstantinidou C., Dyachuk V., Kaucka M., Furlan A., An Z., Wang L., Hultman I., Ahrlund-Richter L., Blom H., Brismar H., Lopes N.A., Pachnis V., Suter U., Clevers H., Thesleff I., Sharpe P., Ernfors P., Fried K., Adameyko I. Glial origin of mesenchymal stem cells in a tooth model system. *Nature.* 513: 551–554. 2014.
74. Adameyko I., Lallemand F., Aquino J.B., Pereira J.A., Topilko P., Müller T., Fritz N., Beljajeva A., Mochii M., Liste I., Usoskin D., Suter U., Birchmeier C., Ernfors P. Schwann cell precursors from nerve innervation are a cellular origin of melanocytes in skin. *Cell.* 139: 366–379. 2009.
75. Widera D., Heimann P., Zander C., Imielski Y., Heidebreder M., Heilemann M., Kaltschmidt C., Kaltschmidt B. Schwann cells can be reprogrammed to multipotency by culture. *Stem Cells Dev.* 20: 2053–2064. 2011.

76. Uesaka T., Nagashimada M., Enomoto H. Neuronal Differentiation in Schwann cell lineage underlies postnatal neurogenesis in the enteric nervous system. *J. Neurosci.* 35: 9879–9888. 2015.
77. Tapinos N., Rambukkana A. Insights into regulation of human Schwann cell proliferation by Erk1/2 via a MEK-independent and p56Lck-dependent pathway from leprosy bacilli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 102: 9188–9193. 2005.
78. Wippold F.J. 2nd, Lubner M., Perrin R.J., Lömmler M., Perry A. Neuropathology for the neuroradiologist: Antoni A and Antoni B tissue patterns. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28 (9): 1633–1638. 2007.
79. Gomez-Sanchez J.A., Lopez de Armentia M., Lujan R., Kessarlis N., Richardson W.D., Cabedo H. Sustained axonal signaling induces Schwann cell hyperproliferation, Remak bundle myelination, and tumorigenesis. *J. Neurosci.* 29: 11304–11315. 2009.
80. Ненашев Е.А., Черкаев В.А., Кадашева А.Б., Козлов А.В., Ротин Д.Л., Степанян М.А. Трансформация нейрофибромы первой ветви тройничного нерва в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 76 (5): 58–62. 2012. [Nenashev E.A., Cherekaev V.A., Kadashcheva A.B., Kozlov A.V., Rotin D.L., Stepanian M.A. Transformation of trigeminal nerve tumor into malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). *Problems of Neurosurgery* 76 (5): 58–62. 2012. (in Russ)].
81. Чельшев Ю.А., Викторов И.В. Клеточные технологии ремиелинизации при травме спинного мозга. Неврологический вестник. 41 (1): 49–55. 2009. [Chelishchev J.A., Victorov I.V. Cellular technologies of remyelination at spinal cord trauma. *Nevrologicheskiy vestnik [Neurologic bulletin]* 41 (1): 49–55. 2009 (in Russ)].
82. Levi A.D., Gunard V., Aebischer P., Bunge R.P. The functional characteristics of Schwann cells cultured from human peripheral nerve after transplantation into a gap within the rat sciatic nerve. *J. Neurosci.* 14 (3 Pt 1): 1309–1319. 1994.
83. Kim D.H., Connolly S.E., Kline D.G., Voorhies R.M., Smith A., Powell M., Yoes T., Daniloff J.K. Labeled Schwann cell transplants versus sural nerve grafts in nerve repair. *J. Neurosurg.* 80: 254–260. 1994.
84. Rajangam T., An S.S. Fibrinogen and fibrin based micro and nano scaffolds incorporated with drugs, proteins, cells and genes for therapeutic biomedical applications. *Int. J. Nanomedicine.* 8: 3641–3662. 2013.
85. Hadlock T., Sundback C., Hunter D., Cheney M., Vacanti J.P. A polymer foam conduit seeded with Schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng.* 6: 119–127. 2000.
86. Radtke C., Akiyama Y., Lankford K.L., Vogt P.M., Krause D.S., Kocsis J.D. Integration of engrafted Schwann cells into injured peripheral nerve: axonal association and nodal formation on regenerated axons. *Neurosci Lett.* 387: 85–89. 2005.
87. Schmitte R., Tipold A., Stein V.M., Schenk H., Flieshardt C., Grothe C., Haastert K. Genetically modified canine Schwann cells—In vitro and in vivo evaluation of their suitability for peripheral nerve tissue engineering. *J. Neurosci. Methods.* 186: 202–208. 2010.
88. Timmer M., Robben S., Müller-Ostermeyer F., Nikkha G., Grothe C. Axonal regeneration across long gaps in silicone chambers filled with Schwann cells overexpressing high molecular weight FGF-2. *Cell Transplant.* 12: 265–277. 2003.
89. Haastert K., Lipokatic E., Fischer M., Timmer M., Grothe C. Differentially promoted peripheral nerve regeneration by grafted Schwann cells over-expressing different FGF-2 isoforms. *Neurobiol. Dis.* 21: 138–53. 2006.
90. Li Q., Ping P., Jiang H., Liu K. Nerve conduit filled with GDNF gene-modified Schwann cells enhances regeneration of the peripheral nerve. *Microsurgery.* 26: 116–121. 2006.
91. Pettingill L.N., Minter R.L., Shepherd R.K. Schwann cells genetically modified to express neurotrophins promote spiral ganglion neuron survival in vitro. *Neuroscience.* 152: 821–818. 2008.
92. Madduri S., Gander B. Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 15: 93–103. 2010.
93. Шаймарданова Г.Ф., Башанкаев С.Д., Измайлов А.А., Фадеев Ф.О., Соколов М.Е., Исламов Р.Р. Стимуляция регенерации спинного мозга крысы аденовирусами, содержащими гены, кодирующие GDNF, NCAM1, VEGF165. Морфология. 151 (3): 115. 2017. [Shaymardanova G.F., Bashankayev S.D., Izmaylov A.A., Fadeyev F.O., Sokolov M. Ye., Islamov R.R. Stimulation of regeneration of rat spinal cord by adenoviruses carrying genes encoding GDNF, NCAM1 AND VEGF165. *Morphology.* 151 (3): 115. 2017 (in Russ)].
94. Шаймарданова Г.Ф., Мухамедшина Я.О., Чельшев Ю.А. Оценка эффективности путей локальной доставки терапевтических генов при травме спинного мозга крысы: корреляции параметров структуры и функции. Современные технологии в медицине. 5 (3): 16–22. 2013. [Shaymardanova G.F., Mukhamedshina Y.O., Chelyshev Y.A. The Assessment of Efficiency of Local Delivery Pathways of Therapeutic Genes in Murine Spinal Cord Injury: Correlation of Structure and Function Parameters. *Sovremennye tehnologii v medicine [Modern Technologies in Medicine]*. 5 (3): 16–22. 2013. (in Russ)].
95. Петрова Е.С. Изучение регенерации передавленно-го седалищного нерва крысы после применения экспериментальной клеточной терапии. Международный научно-исследовательский журнал. 4 (70): 42–45. 2018. [Petrova E.S. Study on regeneration of crushed sciatic nerve of rat after use of experimental cell therapy. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skiy zhurnal [International scientific research journal]*. 4 (70): 42–45. 2018. (in Russ)].
96. Петрова Е.С., Исаева Е.Н., Колос Е.А., Коржевский Д.Э. Вазкуляризация поврежденного нерва крысы после применения экспериментальной клеточной терапии. Клеточные технологии в биологии и медицине. 1: 53–57. 2018. [Petrova E.S., Isaeva E.N., Kolos E.A., Korzhevskii D.E. Vascularization of the Damaged Nerve under the Effect of Experimental Cell Therapy. *Cell Technologies in Biology and Medicine.* 1: 53–57. 2018. (in Russ)].

MODERN VIEWS ON SCHWANN CELLS: DEVELOPMENT, PLASTICITY, FUNCTIONS

E. S. Petrova

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

e-mail: iemmorphol@yandex.ru

This review addresses modern concepts on the origin and functions of Schwann cells (SCs) as well as phenotypic characterization of their precursors at different ontogenetic stages. The necessity of versatile fundamental exploring SCs is dictated by searching for novel ways to stimulate the recovery of peripheral nerve fibers, including cell and gene therapy. Being a major structural component of the nerve, SCs have a decisive influence on degenerative and reparative processes therein. Particularly accentuated is the lack of knowledge of the molecular mechanisms that regulate SCs differentiation at different ontogenetic stages and their plasticity in the pathology of nerve conduction.

Keywords: Schwann cells, evolution, ontogenesis, myelination, plasticity, dedifferentiation