

С.В. Савельев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, Москва

Патология эмбрионального морфогенеза головного мозга человека

Исследованы механизмы развития ранней эмбриональной патологии нервной системы у человека и экспериментальных животных. Установлены биомеханические принципы кодирования позиционной информации нейроэпителиальными клетками. Экспериментальное обратимое изменение тангенциальных межклеточных взаимодействий в нейроэпителии животных приводило к прогнозируемым аномалиям развития нервной системы. Изменение проницаемости механозависимых ионных каналов является основным способом считывания позиционной информации и детерминации клеточной дифференцировки. Было проведено сравнение экспериментальных аномалий мозга у животных с уникальными аутопсиями патологического развития мозга человека, начиная от нейруляции и заканчивая 6-м мес внутриутробного развития. Полученные результаты позволили установить, что при задержке движения постнейропорной волны замыкания нервной трубки формируются аномалии переднего мозга и этмоидной части лица. Обнаружено, что при остановке движения постнейропорной волны нейруляции формируются аномалии промежуточного и среднего мозга, а при нарушении каудальной волны — аномалии заднего и спинного мозга. Показано, что аномалии развития, диагностируемые на поздних сроках онтогенеза и после рождения, являются последствиями компенсаторных реакций нейроэпителии на изменение ранних позиционных сигналов в период формирования нервной трубки.

Ключевые слова: развитие мозга, нейруляция, аномалии.

40

Введение

Основная проблема исследования возникновения социально значимых патологий мозга человека обусловлена ранними сроками их развития. Наиболее критичный период начинается с момента имплантации зародыша и продолжается до 9-й нед после оплодотворения. В это время манифестирует максимальное количество и разнообразие патологий, приводящих к гибели зародышей и спонтанным абортam. Отклонения в развитии головного мозга имеют различное происхождение. Выделяют патологии, возникшие в результате генетических изменений, под влиянием радиационных, токсикологических или инфекционных воздействий. Клинические наблюдения показали, что, несмотря на разнообразие причин патологии развития, структурные изменения зародышей носят сходный характер. Однотипные морфогенетические реакции клеток ранних зародышей человека говорят о существовании универсальных механизмов

рецепции различных типов патогенетических воздействий. К примеру, было неоднократно описано большое разнообразие аномалий при одном генетическом дефекте и одинаковые аномалии при изменении различных хромосом [1–4]. По этой причине старая работа Ч. Стокарда и выводы, сделанные в ней, до сих пор остаются актуальными [5]. Он сформулировал несколько положений, характеризующих степень незнания механизмов тератогенеза.

1. Все известные типы аномалий развития могут быть вызваны одним и тем же веществом.

2. Любые аномалии могут быть вызваны большим набором различных веществ.

3. Начальное действие любого тератогенного влияния сводится к снижению скорости развития, что может привести к возникновению аномалии.

4. Тип аномалии определяется периодом развития, в течение которого было произведено воздействие.

Эти выводы были сделаны на основании клинических данных и результатов многочисленных экспериментов на

S.V. Saveliev

Institute of Human morphology Russian academy of medical science, Moscow

The early embryonal anomalies of human brain

The mechanisms of early embryonic pathology of the brain in man and animals were studied. Analysis of the biomechanical properties of development of nervous tissue and embryonal experiments demonstrated that tangential neuroepithelial intention is the major source of positional information. Experimental changes in the neuroepithelial intention system resulted in various types of embryonal anomalies of the nervous system. Mechanical-dependent ion channels that have marked periods of sensitivity and determine the histogenetic direction of neuroblast cell differentiation were found to underline the mechanosensitivity of the neuroepithelium. Experimental findings were compared with unique autopsy data on early development of the human brain. Human embryos were examined from neurulation to month 6 of development. Different types of human embryonal brain anomalies were shown to occur with 3 types of neurulation disorders: 1) an open preneuropore is responsible for anomalies of the forebrain and etmoidal area; 2) arrested neurulation in the postneuropore leads to anomalies of the diencephalons, midbrain, and occipital region; 3) impaired neurulation in the caudal region is a cause of spinal cord anomalies. The above anomalies resulted from local compensatory responses of the neuroepithelium due to the lack of intentions that are characteristic of normal development of the neural tube.

Key words: brain development, neurulation, anomalies.

животных. По сути, в данных закономерностях прослеживается указание на необходимость поиска наиболее уязвимого и универсального механизма возникновения ранних отклонений в развитии нервной системы, которые обусловлены нарушением морфогенетических процессов и крайне плохо изучены.

Целью настоящей работы является поиск ранних эмбриональных межклеточных взаимодействий, детерминирующих формирование головного мозга, нарушение которых вызывает необратимые anomalies развития человека. Для достижения этой цели были осуществлены два параллельных подхода: изучение клинических случаев ранних эмбриональных патологий нервной системы человека и экспериментально-эмбриологический подход по моделированию наиболее распространенных anomalies развития.

Исследования ранних эмбриональных нарушений развития человека

Значительная доля случаев гибели ранних оплодотворенных яйцеклеток происходит при миграции в матку и на ранних сроках после имплантации. По предварительным данным, реальная гибель зародышей человека в первые 10–14 дней после оплодотворения может составлять до 80%. Столь высокий уровень гибели обусловлен морфогенетической уязвимостью мигрирующего зародыша, нарушением имплантационных процессов и механизмов формообразования [6–8]. В проведенном цикле исследований самая ранняя anomaly развития нервной системы (темя-копчиковая) была зафиксирована у эмбриона темя-копчиковой длиной 3,2 мм на 22–23-й день после оплодотворения [9, 10]. Anomaly возникла к концу нейруляции. На это указывает эктодерма, расположенная над дорсальной поверхностью головного и спинного мозга. Пластовое строение мозга этого эмбриона утрачено, а спинной мозг заканчивается на уровне брюшного стебелька. Спинной мозг не достигал своего нормального размера и был на треть короче, чем в норме. Исследованная anomaly отличается от известных вариантов патологий формирования нервной трубки человека, связанных с полной или частичной остановкой нейруляции на уровне рострального нейропора [10, 11]. Подобные реакции нейроэпителлия наблюдали в экспериментах по сбросу осевых механических напряжений у амфибий [12–14]. Окклюзия нервной трубки и деструктуризация пластов характерны для релаксации механически ненапряженного нейроэпителлия.

Нарушение развития головного мозга у эмбрионов человека между 27 и 35-м днями после оплодотворения обусловлено существованием открытых участков нервной трубки, которая сообщается через эти зоны с околоплодной жидкостью. В обоих описанных случаях нервная трубка утратила свою целостность вентральнее рострального нейропора [9, 10]. Если у эмбриона на 13-й стадии развития по принятой периодизации [15] участок нервной трубки короткий и ограничен вентральной зоной воронки, то у эмбриона на 14-й стадии развития [15] нервная трубка открыта на всем участке вентральнее рострального нейропора. Нарушение нейруляции вентральнее рострального нейропора до настоящего времени описано не было. Известен случай нарушения развития нервной трубки на уровне каудального нейропора [16–18] и сообщение о находке эмбриона темя-копчиковой длиной 9,5 мм, сочетающего в себе признаки циклопии и гипотелоризма [19]. Сопоставление результатов собственных исследований с литературными данными вызывает необходи-

мость постановки вопроса о природе топологического ограничения возникающей anomaly [10, 20].

Остается неясным, почему нарушение нейруляции затронуло только ограниченный участок нервной трубки. Природу этого ограничения распространения anomaly следует искать в механизмах нейруляции человека. Нейруляция человека начинается смыканием медуллярных валиков на уровне проромбомеров средней части заднего мозга [10, 15, 20]. Из этой области в ростральном направлении движется волна смыкания медуллярных валиков. Смыкающиеся медуллярные валики формируют крышу среднего и промежуточного мозга, и волна останавливается у дорсального края рострального нейропора. По сути, описанный процесс смыкания медуллярных валиков является автономным и независимым от процессов нейруляции в других зонах нервной пластинки. От рострального края нервной пластинки в каудальном направлении также движется волна смыкания медуллярных валиков, которая останавливается у вентрального края рострального нейропора. Таким образом, нейропор является точкой схождения двух нейруляционных волн, движущихся навстречу друг другу. Автономность регуляции в этих двух регионах и приводит к ограничению распространения anomaly изменений. Аналогичные события обнаружены у эмбриона темя-копчиковой длиной 5,5 мм на уровне заднего и спинного мозга. В этом случае не формируется волна смыкания медуллярных валиков, которая начинается в районе заднего мозга и движется в каудальном направлении.

Указанные варианты anomaly нейруляции всегда ограничены размерами конкретной нейруляционной волны. У эмбрионов темя-копчиковой длиной 7–10 мм была установлена anomaly, не связанная с нарушением нейруляции [19]. В настоящей работе исследовано 6 anomaly эмбрионов этого возраста. Особое внимание было уделено анализу состояния нервной трубки и реакциям ее стенки на возникающие отклонения в развитии. В двух случаях нейроэпителлиальный пласт оказался разомкнутым на уровне каудального края сильвиевого водопровода [11, 20]. Топологически этот участок совпадает с ростральным краем первичной зоны смыкания медуллярных валиков. На этих же стадиях был отмечен случай открытой нервной трубки каудальнее мезо-метэнцефалической складки. Следовательно, нарушение нейруляции на указанных стадиях развития вновь оказывается ограниченным автономными зонами смыкания медуллярных валиков. Сходное нарушение было обнаружено после 16-й стадии развития человека [15, 21]. Выраженная анемиефалия, по мнению авторов, была обусловлена несмыканием нервных валиков, хотя другие исследователи, обнаружив открытую нервную трубку у эмбриона человека на той же стадии развития, не зафиксировали каких-либо anomaly [22]. Этим результатам противоречит описание случая с миеломенингоцеле, которое локализовалось в районе открытой нервной трубки [23]. Следует отметить, что в нашей работе была проведена оценка количества нервной ткани по сравнению с таковым у нормальных зародышей [15, 24, 25]. Анализ позволил установить, что объем нервной ткани у эмбриона с открытой нервной трубкой был больше, чем в норме. В нейроэпителлиальном пласте со свободным краем пролиферация возрастает в 2–3 раза, а площадь поверхности — на 40–60% [26, 27].

Описанные нами и существующие до этого в литературе случаи раннего anomaly развития головного мозга демонстрируют довольно большую индивидуальную вариативность (рис. 1). Однако все варианты эмбриональных anomaly могут быть легко объединены в 3 основные

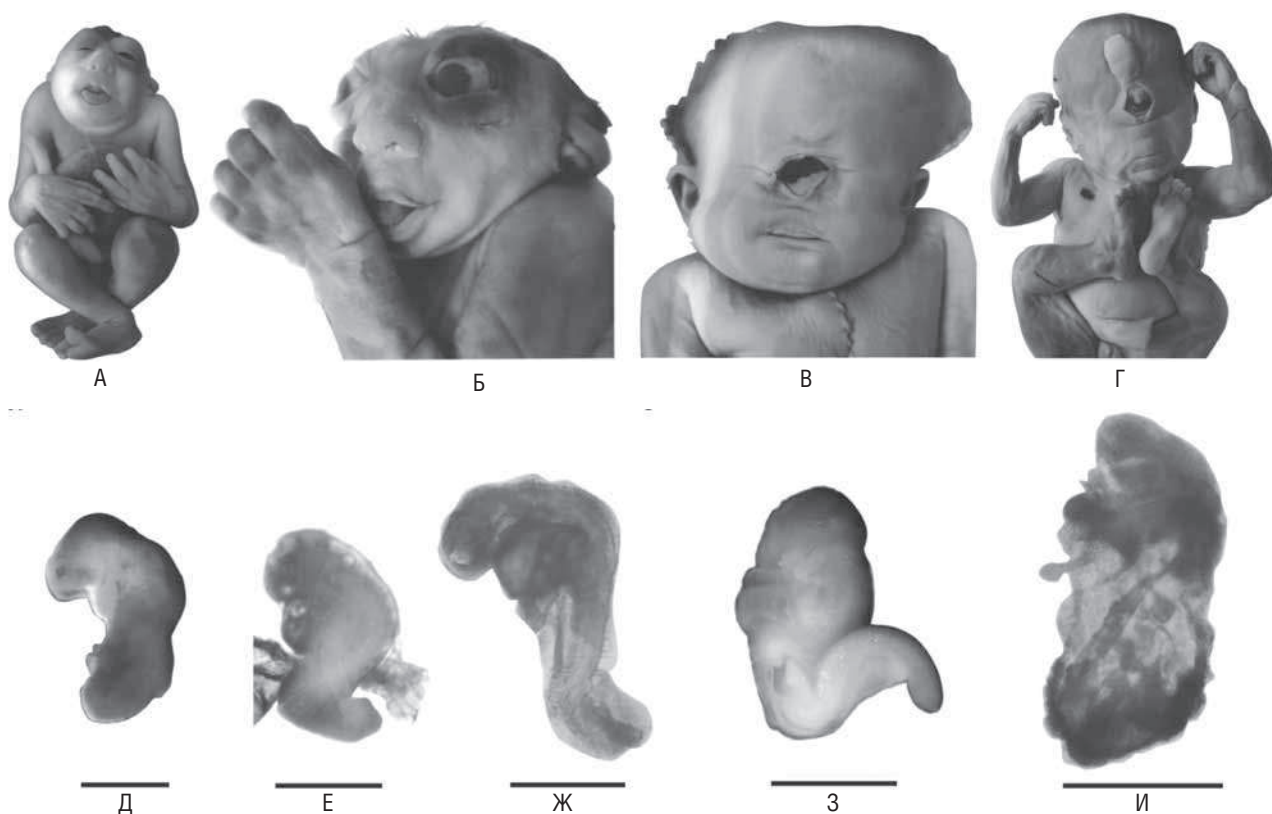


Рис. 1. Ранние эмбриональные отклонения развития, связанные с нарушением нейруляции, и их отдаленные морфологические проявления у плодов и новорожденных.

Верхний ряд: анэнцефалии (А, Б), циклопия (В) и сочетанные аномалии этмоидной области (Г).

В нижнем ряду представлены ранние эмбриональные отклонения развития: остановка развития на стадии нейруляции (Д), 2 варианта *spina bifida* (Е, Ж), анэнцефалия в сочетании со *spina bifida* (З) и анэнцефалия (И). Метка рядом с эмбрионами составляет 1 мм.

группы. В первую группу входят патологические изменения развития мозга, связанные с нарушением смыкания медуллярных валиков в ростральном участке нервной трубки. Топологически это место ограничено ростральным краем нервной пластинки и нейропором. Для удобства данный регион следует назвать пренейропорной зоной. Во вторую группу эмбриональных аномалий следует относить все варианты нарушения развития в районе промежуточного и среднего мозга. Эту область необходимо назвать постнейропорной областью. В третью группу аномалий развития нервной системы входят изменения заднего, продолговатого, спинного мозга и кишечного-мозгового канала. Ее границы определяются каудальной волной смыкания медуллярных валиков, которая начинается от ромбомеров заднего мозга и двигается в каудальном направлении вплоть до кишечного-мозгового канала [15, 28, 29]. Однако в ряде известных случаев были описаны различные сочетания аномалий нервной системы [30–33]. Подобные находки не создают никаких противоречий с предлагаемой гипотезой, поскольку скорость движения автономных волн нейруляции у человека происходит в различных темпах. Быстрее всего завершается смыкание медуллярных валиков в постнейропорной области. В определенной степени это опосредовано небольшими размерами данной области. Поскольку нейруляция в постнейропорном регионе осуществляется быстро и заканчивается раньше, чем в других областях, то, как правило, очень редко встречаются случаи аномалий промежуточного и среднего мозга.

Высокая частота встречаемости аномалий заднего, продолговатого и спинного мозга обусловлена тем, что

нейруляция в спинном отделе зародыша продолжается в течение наиболее длительного промежутка времени. Если нейруляция человеческого эмбриона начинается на 22-й день эмбрионального развития, то в постнейропорной зоне она завершается к 23-му дню, в пренейропорной зоне — к 24-му, а в районе спинного мозга — только на 26-й день развития. Из приведенных сроков продолжительности нейруляции в различных отделах ясно, что дольше всего она проходит в спинном мозге. Очевидно, что вероятность любого тератогенного воздействия на крайне нестабильный процесс нейруляции в спинном мозге значительно выше, чем на уровне промежуточного и среднего мозга.

Промежуточное положение занимает частота встречаемости аномалий развития пренейромерной зоны. Если тератогенное влияние оказано на развивающуюся нервную систему в течение 23-го дня после оплодотворения, то будет поврежден самый ростральный участок пренейропорной области смыкания медуллярных валиков. В этом случае аномалия должна быть связана с закладкой и первичной дифференцировкой полушарий переднего мозга. Наиболее распространены алобарная прозенция и голопрозенцефалия, которые характеризуются неразделением полушарий переднего мозга (рис. 2). При торможении нейруляции постнейропорной области в течение 24-го дня развития обычно имеется частичное разделение полушарий переднего мозга. Этот тип аномалий развития мозга человека встречается в 5 формах [33]. После 24-го дня развития аномалии могут возникнуть одновременно в 2 районах нервной трубки: в продолговатом и переднем

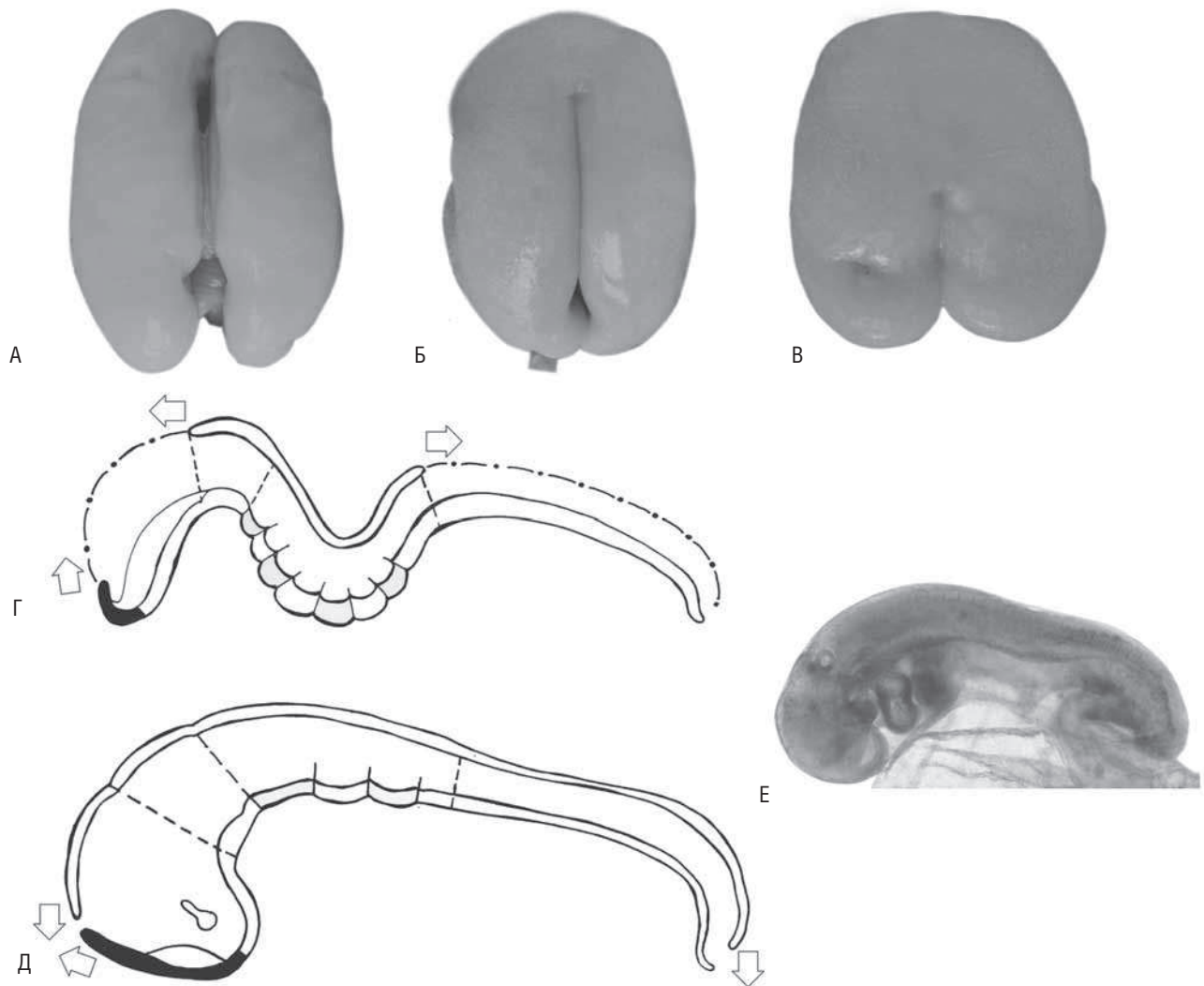


Рис. 2. Неразделение полушарий переднего мозга (голопроэнцефалия) при кратковременной задержке нейруляции между 20 и 23-м днями развития. Головной мозг плодов человека на 18-й нед развития при нормальном морфогенезе (А) и различных формах неразделения полушарий (Б, В). Причиной патологии является задержка нижней волны нейруляции, которая закрашена на двух последовательных сагиттальных схемах разрезов нервной трубки (Г, Д). Стрелками на схемах показаны направления смыканий волн нейруляции. Все события, приводящие к этому типу аномалий, заканчиваются на 25-е сут после оплодотворения, когда зародыш не достигает длины 4,5 мм (Е).

мозге, поскольку постнейропорное смыкание медулярных валиков к этому времени завершено [15, 33, 34].

Следовательно, нарушение формообразования мозга в рассматриваемый период зависит только от сроков нарушения смыкания медулярных валиков. В это время основным движущим фактором морфогенеза являются биомеханические взаимодействия на уровне клеток и пластов [35, 36]. Ведущую роль в этом процессе играет изменение формы и контактная поляризация клеток [37, 38]. Для выяснения роли механических напряжений в мозге ранних эмбрионов человека были исследованы патологические случаи развития. При локализации зародыша человека в маточной трубе на голову зародыша давление со стороны стенок маточной трубы действует неравномерно. По лобно-височно-затылочной линии мозг зародыша испытывает тангенциальное сжатие, в результате которого стенка мозга в теменной области утрачивает свою механическую напряженность. Пласты теменной области свободны от натяжений, существующих в нормальном развитии, и могут демонстрировать реакции, характерные для ненапряженных пластов

[15, 39]. С одной стороны, при усилении механического давления на стенки мозга происходит увеличение поляризации клеток радиальной глии, снижается интенсивность пролиферации и увеличивается площадь внутренней поверхности стенок мозга, с другой — свободные края пластов подвергаются гиперплазии, а пролиферация нейробластов быстро возрастает. Анализ патологических случаев развития эмбрионов вне матки показывает, что механическое напряжение нейроэпителиальных пластов является необходимым условием для их нормального развития. Сходные результаты были получены при анализе менингоэнцефалоцелевых грыж эмбрионов человека. Было показано, что интенсивность пролиферации нейробластов напрямую зависит от механической напряженности пласта: чем менее напряжен пласт, тем выше в нем пролиферация, и наоборот. Анализ конкретных случаев патологии раннего эмбрионального развития головного мозга человека позволяет выделить группу механозависимых аномалий [8, 15]. При релаксации пластов эта группа характеризуется деструкцией клеток радиальной глии, усилением пролиферации и гиперплазией

нейроэпителия. При усилении тангенциального давления на стенку эмбрионального головного мозга характерными признаками механозависимой аномалии являются: поляризация клеток радиальной глии, остановка стратификации и снижение интенсивности пролиферации.

Экспериментальное моделирование аномалий развития нервной системы

Выяснение механизмов специфических клеточных реакций при нормальном и патологическом формировании мозга человека крайне затруднено по этическим соображениям. По этой причине были проведены эксперименты на животных, в которых моделировали патологии развития мозга человека. В опытах реконструировали ситуацию, аналогичную той, которую испытывает эмбрион человека при развитии в маточной трубе [8, 12–15]. Возникающие аномалии довольно точно моделировали реакции мозга эмбрионов человека на ситуации, связанные с нарушением целостности нервной трубки или обусловленные внематочной беременностью. Эти данные говорят о том, что на ранних стадиях развития эмбриональный мозг является механочувствительной системой. Межклеточные механо-химические взаимодействия имеют ведущее значение именно на этих стадиях, когда последствия экспериментальных аномалий особенно угрожающи [40, 41].

При изучении рецепторных свойств эмбриональных клеток проводилось кратковременное и обратимое растяжение или сжатие нейроэктодермы на стадиях бластулы, гастролы, нейрулы и нервной трубки у четырех видов амфибий [8, 42, 43]. Было установлено, что со стадии бластулы нейроэктодермальные клетки воспринимают направление обратимого механического растяжения или сжатия пласта. Если опыт проводили на стадиях бластулы или гастролы, то нейруляция останавливалась на самых ранних стадиях. При проведении аналогичных экспериментов на стадии нервной пластинки локально нарушалось развитие и дифференцировка мозга. Изменяя место и направление воздействия на нервную пластинку, удавалось получить различные формы анэнцефалии в сочетании с гипотелоризмом, мозговыми грыжами и кистозным расщеплением позвоночника [8, 15].

Полученные данные доказывают, что нейроэпителиальные клетки развивающегося мозга могут периодически воспринимать позиционную информацию, содержащуюся в напряжении пластов. Содержательная часть позиционной информации кодируется не только величиной, но и направлением механического воздействия. Экспериментального и кратковременного изменения этих условий достаточно для создания большинства типов аномалий нервной системы, характерных для эмбрионов и плодов человека.

Для анализа природы восприятия эмбриональными клетками механических воздействий были проведены исследования потенциальных механорецепторов. Наиболее вероятно, что роль механорецепторов в нейроэпителиальных клетках выполняют механозависимые ионные каналы, описанные в большинстве тканей животных и растений [44]. В настоящем исследовании их анализ проводился на анамниях. Данные рентгеновской микроспектрометрии в сочетании со сканирующей электронной микроскопией показали, что у нейроэпителиальных клеток, находящихся в поле экспериментального растяжения, через 7 мин возрастает концентрация внутриклеточного хлора, тогда как содержание

калия и кальция не изменяется. Эксперименты, проведенные при температуре тающего льда, позволили установить, что активация механозависимых ионных каналов у амфибий является энергозависимым процессом [8, 15]. Эти данные подтверждаются существованием механозависимых ионных каналов в различных эмбриональных тканях и их активностью в развитии нервной системы [45, 46]. Активация механозависимых ионных каналов — первая реакция клеток на деформацию стенок мозга при раннем эмбриональном формообразовании. Первичное считывание позиционного сигнала формирует детерминаторный сигнал, который приводит к изменению аутогенетических процессов, завершающихся направленной экспрессией структурных генов.

В условиях эксперимента удалось разработать новые методы моделирования различных форм ранних межклеточных взаимодействий и установить их биомеханическую природу. В зависимости от направления и продолжительности механической деформации клетки изменяется ее ионный состав и гистогенетическое состояние. Биомеханические натяжения, в которые включена клетка, кодируют ее позиционную информацию. Клетка считывает ее дискретными порциями, которые являются морфогенетическими системными квантами развития [29]. Изменение позиционной информации во времени в клетке осуществляется сменой механических состояний пласта при изменении формы эмбрионального мозга [15, 29]. Изменение пространственной организации мозга — это следствие морфологической реализации механо-химической разметки процессов формообразования, которые реализуются в региональной экспрессии специфических генов.

Позиционная модель происхождения ранних патологий развития мозга

Активное изменение формы эмбрионального мозга сохранилось в филогенезе человека как механизм управления региональной экспрессией генов. Зональность и ограниченность генетической активности, детерминирующей формирование специфических структур головного мозга, возникают в результате считывания нейроэпителиальными клетками эмбрионального позиционного сигнала. Этот сигнал образуется в результате межклеточных взаимодействий, необходимых для поддержания и изменения формы развивающегося мозга. Механизм формирования позиционного сигнала построен на динамических механозависимых ионных каналах, которые позволяют клеткам нейроэпителия считывать информацию о своем окружении и положении в зачатке мозга. На стадии бластулы, гастролы и при нейруляции позиционная информация в детерминации развития играет ключевую роль, что делает эти периоды онтогенеза крайне уязвимыми для патогенетических воздействий. Любые медикаментозные или токсические нарушения внутриклеточного цитоскелета вызывают ошибки в считывании позиционного сигнала и компенсаторные реакции нейробластов. Если продолжительность патогенетического влияния сопоставима со временем считывания позиционной информации, то атипичные клеточные реакции необратимо изменяют морфологическое строение мозга и становятся причиной аномалий развития.

Различные формы эмбриональных аномалий головного мозга, зависящие от нарушений считывания позиционного сигнала, чаще всего развиваются в результате 3 вариантов нарушения нейруляции. Открытая пренейропорная область вызывает аномалии переднего мозга и этмоидного

отдела. Остановка нейруляции в постнейропорной зоне приводит к аномалиям промежуточного, среднего мозга и окципитального региона головы. Нарушение нейруляции в каудальной области является причиной различных типов спинномозговых аномалий. Вышеуказанные аномалии формируются в результате локальных компенсаторных реакций нейроэпителия в ответ на продолжительное отсутствие позиционной информации, характерной для нормального развития нервной трубки. Изменение позиционного сигнала приведет к нехарактерной для данной стадии реакции стенки нервной трубки и нарушению морфогенеза нервной системы. Впоследствии возникнут краниофасциальные или спинные патологии, которые зависят от межтканевых взаимодействий. В ряде случаев зародыш может дожить до поздних стадий развития, хотя большинство эмбрионов погибают в течение первых недель после оплодотворения. Следует отметить, что морфологические различия аномалий развития человека связаны со временем действия тератогенного агента. Поскольку нейруляция человека продолжается в течение 5–6 дней, конкретное тератогенное воздействие обычно вызывает повреждение относительно небольшого участка нервной трубки, поэтому патологическим изменениям подвергается топологически ограниченный участок нервной системы, а аномалии одного типа всегда будут отличаться друг от друга [47–49]. Связь между клеточными реакциями и пространственной организацией мозга всегда нарушается уникальным и индивидуальным образом в динамической системе развивающегося мозга. Морфогенетический цикл начинается с синтеза специфических генопродуктов, которые приводят к изменению формы клеток. Фенотипические преобразования клеток изменяют биомеханический статус нейроэпителиального пласта, который является источником новой позиционной информации для нейробластов. Она считывается клетками, которые изменяют свою гистогенетическую активность, и цикл повторяется.

Таким образом, установлен механизм кодирования позиционной информации и его роль в ранней регуляции процессов пролиферации, миграции, роста и дифференцировки мозга. Показаны молекулярно-генетические

механизмы кодирования позиционной информации в период активного формообразования нервной системы [50–52]. Определена природа происхождения позиционных сигналов в нейроэпителиальных клетках развивающегося мозга. Ее источником являются динамические механо-зависимые ионные каналы, обнаруженные в большинстве тканей. При помощи рентгеновской микроспектрометрии в сочетании с молекулярно-генетическими методами было показано, что существует связь между позиционными сигналами нейробластов и региональной специфичностью генетической активности. Для изменения формы мозга должен произойти ряд событий, опосредованных направленной экспрессией генов, регулируемых позиционными сигналами нейробластов. На основании этих данных предложена концепция, согласно которой эмбриональный морфогенез мозга построен на механохимических и гистогенетических процессах, взаимодействующих по принципу обратной связи. Нормальное развитие эмбриональной организации мозга является следствием морфологической реализации механохимической разметки процессов формообразования. Практическая проверка гипотезы на патологических моделях показала, что химическая уязвимость и неспецифичность механизмов считывания позиционного сигнала на ранних стадиях развития — и есть основная причина морфогенетических ошибок развития, приводящих к гибели эмбрионов [8, 15, 53].

Эти сведения позволили сформулировать и экспериментально подтвердить позиционно-морфогенетическую гипотезу нарушений развития мозга человека. Патологические изменения в развитии мозга человека могут вызываться любыми веществами и событиями, способными кратковременно изменять рецепцию позиционного сигнала, что приводит к нехарактерной для данной стадии экспрессии генома и нарушению морфогенеза нервной системы. Впоследствии развиваются вторичные, зависимые от каскадных генетических процессов, краниофасциальные или спинные патологии, которые зависят от межтканевых взаимодействий на более поздних стадиях развития нервной системы.

REFERENCES

1. Savel'ev S.V. Neirulyatsionnye formy patologii nervnoi sistemy cheloveka. *Arkhiv patologii*. 1998; 5: 13–18.
2. Huges A. Development of the primary sensory system in *Xenopus laevis* (Daudin). *J. Anat.* 1957; 91: 323–328.
3. Tanaka D.J., Bursian S.J. Degeneration patterns in the chicken central nervous system induced by ingestion of the organophosphorus delayed neurotoxin 3-orthotolylphosphate. A silver impregnation study. *Brain Res.* 1989; 484: 240–256.
4. Simon E.M., Barkovich A.J. Holoprosencephaly: new concepts. *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am.* 2001; 9 (1): 149–164.
5. Stockard C.R. Developmental rate and structural expression: An experimental study of twins, «double monsters» and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Am. J. Anat.* 1921; 28: 115–277.
6. Savel'ev S.V. Biomekhanika neuroepiteliya pozvonochnykh. *Zhurn. Obshch. Biol.* 1993; 54: 72–80.
7. Savel'ev S.V. Formoobrazovanie mozga pozvonochnykh. *M.: Iz-vo. MGU.* 1993. 143.
8. Savel'ev S.V. Mekhanizm kodirovaniya pozitsionnoi informatsii v embrional'nom formoobrazovanii mozga pozvonochnykh. *Vestnik RAMN.* 2001; 4: 49–61.
9. Savel'ev S.V. Anomal'noe razvitie nervnoi sistemy u embriona cheloveka 3,2 mm dlinoi. *Morfologiya.* 1993; 104 (1–2): 25–33.
10. Savel'ev S.V. Neirulyatsionnye formy patologii nervnoi sistemy cheloveka. *Arkhiv patologii*. 1998; 5: 13–18.
11. Savel'ev S.V., Besova N.V., Istomin A.A. Mekhanozavisimye anomalii rannego embrional'nogo formoobrazovaniya golovnogogo mozga cheloveka. V sb.: Aktual'nye voprosy sovremennoi gistopatologii. *M.: IMCh RAMN.* 1989. 112.
12. Belintsev B.N., Belousov L.V., Zaraiskii A.G. Model' epiteliial'nykh morfogenezov na osnove uprugikh sil i kontaktnoi polarizatsii kletok. I. *Ontogenez.* 1985; 16 (1): 5–14.
13. Savel'ev S.V. Rol' polarizatsii i peremeshchenii kletok v embrional'nom formoobrazovanii golovnogogo mozga amfibii. *Ontogenez.* 1987; 18 (4): 360–368.
14. Savel'ev S.V. Analiz formoobrazovaniya golovnogogo mozga u zarodyshei sibirskogo uglozuba. *Ontogenez.* 1987; 18 (6): 639–650.
15. Muller F., O'Rahilly R. The first appearance of the major divisions of the human brain at stage 9. *Anat. Embryol.* 1983; 168: 419–432.

16. Muller F., O'Rahilly R. The first appearance of the major divisions of the human brain at stage 9. *Anat. Embryol.* 1983; 168: 419–432.
17. Muller F., O'Rahilly R. Cerebral dysraphia (future anencephaly) in a human twin embryo at stage 13. *Teratology.* 1984; 30: 167–177.
18. O'Rahilly R., Muller F., Hutchins G.M. et al. Computer ranking of the sequence of appearance of 73 features of the brain and related structures in staged human embryos during the sixth week of development. *Am. J. Anat.* 1987; 180: 69–86.
19. Vermeij-Keers Ch., Mazzola R.F., Van der Meulen J.C. et al. Cerebro-craniofacial and craniofacial malformations: An embryological analysis. *Cleft Palate J.* 1983; 20: 128–145.
20. Sav'el'ev S.V. Stadii embrional'nogo razvitiya mozga cheloveka. *M.: Izd-vo Vedit.* 2002. 109.
21. Lemire R.J. Neural tube defects: Clinical correlations. *In Proceedings of The congress of neurological surgeons. Toronto. Williams, Wilkins, Baltimore.* 1982. C. 165–177.
22. Fraser F.C., Czeizel A., Hanson C. Increased frequency of neural tube defects in sibs of children with other malformations. *Lancet.* 1982; 2: 144–145.
23. Patten B.M. Embryological stages in the establishing of myeloschisis with spina bifida. *Am. J. Anat.* 1953; 93: 365–395.
24. Sav'el'ev S.V., Besova N.V. Polyarizatsiya neuroepitelial'nykh kletok pri vvedenii uchastka nervnoi plastinki v polost' nervnoi trubki zarodyshei amfibii. *Ontogenez.* 1990; 21 (3): 298–303.
25. Sav'el'ev S.V., Besova N.V. Morfogeneticheskie posledstviya kratkovremennykh rastyazhenii i szhatii poverkhnosti zarodyshei amfibii na stadii blastuly i gastruly. *Ontogenez.* 1991; 226 (1): 30–38.
26. Sav'el'ev S.V., Chernikov V.P. Morfogenez mozga cheloveka na 27–35-i den' razvitiya pri narushenii neirulyatsii. *Izvestiya AN SSSR. Ser. Biol.* 1992; 3: 465–471.
27. Sav'el'ev S.V., Besova N.V., Istomin A.A. Morfogenez neuroepitelial'nykh plastov golovnogogo mozga cheloveka v usloviyakh formoobrazovaniya. *Morfologiya.* 1992; 103: 32–41.
28. Sav'el'ev S.V. Biomekhanika neuroepiteliya pozvonochnykh. *Zhurn. Obshch. Biol.* 1993; 54: 72–80.
29. Sav'el'ev S.V. Neirulyatsionnye formy patologii nervnoi sistemy cheloveka. *Arkhiv patologii.* 1998; 5: 13–18.
30. Bell J.E. The pathology of central nervous system defects in human fetuses of different gestational ages. *Adv. in the Study of Birth Defects.* 1982. C. 1–17.
31. Erskine C.A. Human anencephaly in early developmental stages. *Acta Anat.* 1965; 21: 251–258.
32. Stoer W.F.H., van der Zwam A. Anencephaly and rhachischis posterior with the description of a human hemicephalus of 18 mm. *J. Anat. Lond.* 1939; 73: 441–450.
33. Probst F.P. The prosencephalies morphology, neuro-radiological appearances and differential diagnosis. *Berlin Springer.* 1979. C. 35–65.
34. Dodds G.S., De Angelis E. Anencephalic human embryo 16,5 mm long. *Anat. Rec.* 1937; 67: 499–505.
35. Jacobson A.G. Further evidence that formation of the neural tube requires elongation of the nervous system. *J. Exp. Zool.* 1984; 230: 23–28.
36. Jacobson A.G., Oster G.F., Odell G.M. Neurulation and the cortical tractor model for epithelial folding. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1986; 96: 19–49.
37. Belintsev B.N., Belousov L.V., Zapaiskii A.G. Model' epitelial'nykh morfogenezov na osnove uprugikh sil i kontaktnoi polyapizatsii kletok. II. *Ontogenez.* 1985; 16 (5): 437–449.
38. Belintsev B.N. Fizicheskie osnovy biologicheskogo formoobrazovaniya. *M.: Nauka.* 1991. 252.
39. Sav'el'ev S.V. Vliyanie temennoi meningoentsefalotsel'noi gryzhi na morfogenez neuroepiteliya golovnogogo mozga cheloveka. *Izvestiya AN SSSR, Ser. Biol.* 1991; 4: 633–639.
40. Belousov L.V. Opyty po izmeneniyu polei natyazheniya osevykh zachatkov zarodyshei amfibii. *Ontogenez.* 1979; 10 (2): 120–129.
41. Belousov L.V. Mekhanicheskie napryazheniya kak faktory avtoregulyatsii morfogeneza. *Ontogenez.* 1989; 20 (6): 626–636.
42. Sav'el'ev S.V. Nekotorye aspekty formoobrazovaniya mozga u zarodyshei amfibii. *Ontogenez.* 1985; 16 (6): 620–627.
43. Sav'el'ev S.V. Eksperimental'noe issledovanie mekhanicheskikh natyazhenii neuroepitelial'nykh plastov mozga. *Ontogenez.* 1988; 19 (2): 165–174.
44. Sachs F. Mechanical transduction in biological systems. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 1988; 16: 141–169.
45. Morris C.E., Sigurdson W.J. Stretch-inactivated ion channels coexist with stretch-inactivated ion channels. *Science.* 1989; 243: 807–809.
46. Spitzer N.C. A developmental handshake: Neuronal control of ionic currents and their control of neuronal differentiation. *J. Neurobiol.* 1991; 22: 659–673.
47. Sav'el'ev S.V. Embrional'nye mekhanizmy razvitiya spina bifida u cheloveka. *Arkhiv patologii.* 2004; (2): 21–23.
48. Corona-Rivera E. Holoprosencephaly, hypertelorism, and ectrodactyly in a boy with an apparently balanced de novo. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 90 (5): 423–426.
49. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenital Anomalies.* 2006; 46: 55–67.
50. Sav'el'ev S.V. Mekhanizm kodirovaniya pozitsionnoi informatsii neuroepitelial'nymi kletkami mozga zarodyshei amfibii. *DAN SSSR.* 1988; 301 (6): 1479–1483.
51. Sav'el'ev S.V., Besova N.V. Mekhanizmy integratsii rannego embrional'nogo formoobrazovaniya golovnogogo mozga amfibii. *Ontogenez.* 1988; 19 (5): 550–551.
52. Sav'el'ev S.V., Besova N.V., Korochkin L.I. Vliyanie morfogeneticheskikh protsessov na vremya ekspressii genov v ontogeneze ispanskogo tritona. *DAN SSSR.* 1989; 305 (1): 215–218.
53. Milovanov A.P., Sav'el'ev S.V. Vnutritrobnoe razvitie cheloveka. *M.: MDV.* 2006. 382.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Савельев Сергей Вячеславович, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека РАМН
Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
Тел.: (499) 120-00-50
E-mail: braincase@yandex.ru