

**В. А. Бубнова**

## **МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ**

**Научный руководитель: канд. мед. наук Т. И. Островская**

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** В статье представлены механизмы нейруляции основанные на изучении литературы, а так же некоторые пороки развития нервной трубки из личного архива Островской Т.И.

**Ключевые слова:** нейруляция, нервная пластинка, нервная трубка, дефекты нервной трубки.

**Resume.** The article presents the mechanisms of neurulation based on the study of literature, as well as some defects in the development of the neural tube from the personal archive of T. Ostrovskaya.

**Keywords:** neurulation, neural plate, neural tube, neural tube defects.

**Актуальность.** Нервная система – основная интегрирующая система, обеспечивающая функционирование организма как единого целого в его постоянном взаимодействии с внешней средой. Практически все многообразие составляющих ее компонентов (нейронов и глиоцитов) в процессе развития образуется из нервной трубки и нервного гребня. Изучение гистогенетических механизмов, лежащих в основе нейруляции (формирования нейрального зачатка) необходимы для понимания этиологии и патогенеза дефектов нервной трубки.

**Цель:** изучение механизмов формирования и закрытия нервной трубки в эмбриогенезе человека и некоторых позвоночных.

### **Задачи:**

1. Изучить особенности основных этапов нейруляции в эмбриогенезе человека и других позвоночных;
2. Выяснить механизмы формирования и закрытия нервной трубки, определить влияние генов на различных этапах нейруляции;
3. Выяснить возможные последствия нарушения данного процесса.

**Материал и методы.** Изучение литературных источников о нейруляции позвоночных, а так же изучение некоторых дефектов нервной трубки из личного архива Островской Т.И.

**Результаты и их обсуждение.** Нейруляция – образование зачатка нервной системы в виде нервной трубки, нервного гребня и нейральных плакод. Представляет собой сложный морфогенетический процесс, который требует координации многих клеточных и молекулярных механизмов и регулируется более чем 300 генами.

Выделяют первичную и вторичную нейруляцию. Вторичная нейруляция включает в себя образование солидного тяжа проспективных эктодермальных клеток в каудальных отделах эмбриона, с его последующей канализацией и образованием нервной трубки, без формирования нервных складок.

Первичная нейруляция – образование нервной трубки на всем протяжении за исключением самых каудальных ее отделов. У человека этот процесс начинается на 16 сутки с появления нервной пластинки. Нейруляция включает в себя ряд последовательных этапов: эмбриональная индукция, образование нервной пластинки, складок, желобка, трубки и нервного гребня.

В ходе первичной эмбриональной индукции детерминируется судьба клеток дающих начало нервной системе. Важную роль в этом играет хордомезодерма, выделяющая наружный нейрализирующий фактор, благодаря которому активируются внутренние факторы, индуцирующие экспрессию целого ряда генов (НОХ, Shh, BMP, WNT, ZIC, Pax, Cdx).

Под влиянием гена Shh будущие нервные клетки начинают синтезировать BMP-ингибитор, который комплементарно связывается с BMP-фактором. В случае если рецепторы клетки свяжутся с BMP-фактором, клетка будет развиваться по типу эпителиальной. При отсутствии связи BMP-фактора с рецепторами презумптивных клеток развитие продолжится в направлении нейроэпителиальных клеток, что отразится на их форме и метаболизме [1].

В эктодермальных клетках формирующейся нервной пластинки активизируется синтез белков цитоскелета, контролируемый геном WNT, путем связывания Wnt-белкового лиганда с рецептором семейства Frizzled, который передает биологический сигнал белку Disheveled внутри клетки и влияет на транскрипцию. Нейроэпителиальные клетки становятся призматическими по мере того, как случайно ориентированные микротрубочки выстраиваются в них параллельно удлиняющейся оси клетки, в то время как клетки, предназначенные для образования эпидермальной эктодермы, уплощаются (рис. 1).

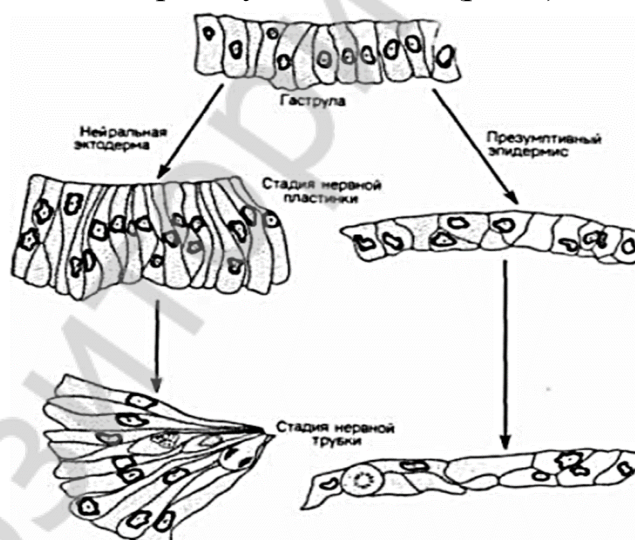


Рисунок 1 – Изменение формы клеток в процессе нейруляции.

Активные пролиферативные процессы с интеркинетической миграцией ядер нейроэпителиальных клеток, реорганизация и своеобразная упаковка клеток в области нервной пластинки, обусловленная перестройкой цитоскелета, приводят к образованию медиальной точки изгиба и формированию нервных складок и желобка. Этот процесс тесно связан с изменениями формы клеток. Нейроэпителиальные клетки в пределах «шарнирных точек» или точек изгиба подвергаются клиновидным изменением, апикальному сужению, обусловленному образованием кольца актиновых микрофиламентов, окружающих апикальные края клеток, с одновременным базальным расширением. Ионы кальция инициируют сокращение микрофиламентов, вызывая эффект «ремешка стягивающего кисет» и обеспечивая сужение апикальных частей клеток [2].

Сужение апикальных частей клеток в медиальной точке изгиба нервной пластинки происходит под влиянием E-кадгерина и гена WNT, что приводит к образованию нервного желобка. Появление двух дорсо-латеральных точек, обусловленных геном BMP, ведет к сближению краев нервного желобка и закрытию нервной трубки (рис.2).

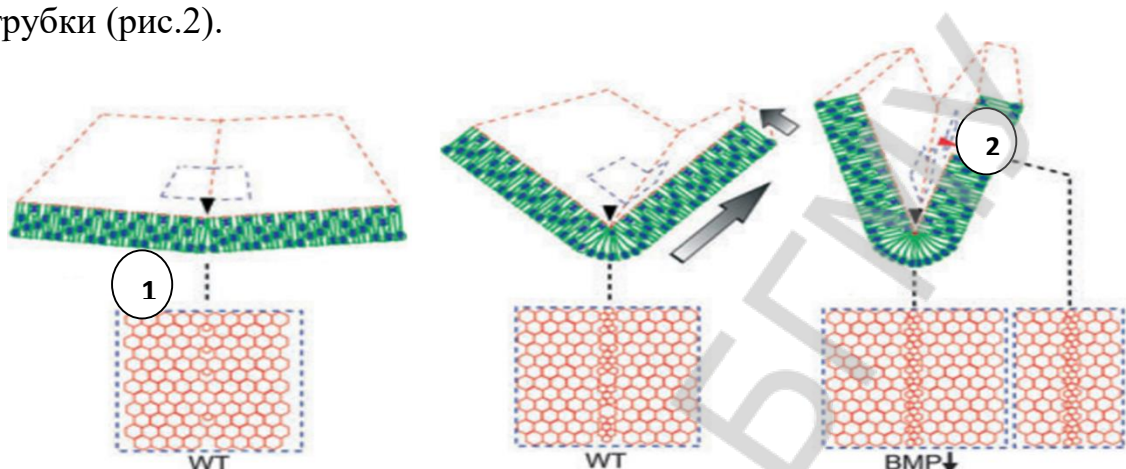


Рисунок 2 – Формирование медиальной (1) и латеральных (2) точек сужения.

Образование складок более сложный процесс, в его образовании принимает участие и ненейральная эктодерма, которая разрастается и способствует сближению краев нервной трубки, а также межклеточный матрикс. Компоненты межклеточного матрикса (протеогликаны, коллагены, гликопротеины – ламинин, фибронектин) оказывают значительные механические усилия, а также являясь лигандами и взаимодействуя с интегральными трансмембранными рецепторами инициируют каскад сигналов, определяющих полярность клеток, регулируют клеточную адгезию и динамику цитоскелета. При сближении краев нервного желобка его клетки переключаются с экспрессии E-кадгерина на N-кадгерин и N-CAM (молекулы клеточной адгезии), что ведет к закрытию нервной трубки. Последнее начинается на уровне 4 пары сомитов на 21-23-е сутки, и протекает одновременно в двух направлениях (ростральном и каудальном) по типу “застежки-молнии, оставляя открытыми только передний и задний нейропоры. Нейропоры закрываются к 25- 27 суткам [3].

В процессе закрытия нервной трубки часть клеток выселяется из дорсальных отделов нервного желобка с образованием нервного гребня. Начало миграции клеток связано с эпителио-мезенхимальной трансформацией. Выселяющиеся клетки нервного гребня теряют адгезивные связи друг с другом, что обусловлено потерей молекул клеточной адгезии в их плазмалемме. Оказавшиеся вне нейроэпителиального пласта клетки нервного гребня, по внешним морфологическим признакам не отличающиеся от клеток окружающей мезенхимы, активно перемещаются к окончательному месту расположения и дифференцировки.

При нарушении процессов формирования и закрытия нервной трубки возникает целый ряд пороков развития, так называемых дефектов нервной трубки. Частота дефектов нервной трубки значительно варьирует в различных странах (Великобритания и Ирландия – 9 случаев на 1000 рождений, северный Китай – 10 случаев на 1000, Финляндия - 0,7 случая на 1000). В Беларуси частота их составляет 0,8 случая на 1000 новорожденных.

К основным дефектам нервной трубки относятся тотальный краниорахисшиз, анэнцефалия, экзенцефалия, апрозенцефалия, энцефалоцеле, миеломенингоцеле (таблица 1).

**Таблица 1.** Основные дефекты нервной трубки.

Дефект	Значение	Частота встречаемости, ‰
Тотальный краниорахисшиз	Отсутствие головного и спинного мозга	Крайне редко.
Анэнцефалия	Отсутствие головного мозга	0,5
Экзенцефалия	Отсутствие головного мозга, сохранены фрагменты нерв. ткани в виде отдельных узлов	0,5
Апрозенцефалия	Отсутствие переднего мозга	0,02
Энцефалоцеле	Грыжа головного мозга	0,08
Миеломенингоцеле	Грыжа спинного мозга	0,5

### **Выводы:**

1 Нейруляция – это многоэтапный процесс в результате которого образуется нервная трубка и нервный гребень.

2 В процессе нейруляции наблюдаются существенные изменения как на клеточном (соотношение и положение элементов цитоскелета, интеркинеическая миграция ядер и др.), так и молекулярном уровне.

3 В регуляции нейруляции принимает участие большое количество генов (семейства Shh, BMP, WNT, ZIC, Pax, Cdx и др.).

4 Нарушение закрытия нервной трубки приводит к дефектам нервной трубки. Частота их встречаемости в РБ составляет 0,8 случаев на 1000 новорожденных. Самыми распространенными из них являются анэнцефалия, миеломенингоцеле.

***V. A. Bubnova***

### **MECHANISMS OF NEURAL TUBE DEVELOPMENT**

***Tutor: assistant professor T.I. Ostrovskaya***

*Department of Histology, Cytology and Embryology,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

### **Литература**

1. Sadler, T.W. Embryology of neural tube development / T.W. Sadler // American Journal of Medical Genetics Part C. – 2005. – №135. – С: 2–8.
2. Lawson, A. Cellular mechanisms of neural fold formation and morphogenesis in the chick embryo / A. Lawson // The anatomical record. – 2001. – № 262. – С153–168.
3. Sato, S.M., Sargent, T.D. Development of neural inducing capacity in dissociated Xenopus embryos / S.M. Sato // Development Biology. – 1998. – №134 – С.263–266.