

КАЗАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



2025г.

Тема № 15

Развитие головы

лекция

Тяпкина Оксана Викторовна

к.б.н., доцент кафедры
медицинской биологии и генетики
КГМУ

1. Развитие головы человека.
2. Основные механизмы развития головы.
3. Причины нарушения генеза развития головного мозга, структур лица, зубов, языка.

- Нервная система всех позвоночных, включая человека, развивается из элементов наружного зародышевого листка — эктодермы.
- Этот процесс имеет определенные особенности у представителей разных групп, однако ему свойственны и общие для всех позвоночных закономерности.

Основные стадии развития ЦНС человека (по: ten Donkellar at al., 2006)

Стадия развития	Возраст плода (недели)	Основные морфологические изменения в развитии мозга
Эмбриональный период		
Формирование и разделение герминативного слоя	2	Нейрональная пластинка
Дорсальная индукция: первичная нейруляция	3–4	Формирование: нервной трубки, нервного гребня и ее производных; закрытие рострального и каудального нейропорков; парных крыловидных пластинок
Вентральная индукция: теленцефализация	4–6	Развитие конечного мозга и структур лица; формирование мозговых пузырей; развитие оптических и обонятельных плакод; появление зачатков ромбовидного мозга и мозжечка
Фетальный период		
Нейрональная и глиальная пролиферация	6–16	Пролиферация клеток в вентрикулярной и субвентрикулярной зонах формирующихся отделов мозга, включая неокортекс; ранняя дифференциация нейробластов и глиобластов; процессы апоптоза; миграции клеток в стенке мозга
Миграция	12–24	Миграция нейронов в формирующиеся отделы мозга; формирование мозолистого тела полушарий и других проекционных путей ЦНС
Перинатальный период		
Регионализация	24 – до рождения	Завершение процессов миграции и формирование основных отделов мозга; синаптогенез; созревание популяций нейронов и глиальных клеток
Миелинизация	24 – до 2х лет после рождения	Окончательное созревание морфологической структуры мозга; миелинизация основных трактов и связей; активное функциональное развитие важнейших отделов головного мозга (особенно ассоциативных областей полушарий)

В период **гастрюляции** у высших позвоночных (у человека это конец 1-й недели развития и совпадает с имплантацией в стенку матки) происходят активные перемещения клеточного материала зародыша. В первой фазе гастрюляции образуются два эмбриональных зародышевых листка – **эпибласт** (верхний листок) и **гипобласт** (нижний).

Клетки **эпибласта** постепенно расходятся, образуя заполненную жидкостью амниотическую полость. Во второй фазе гастрюляции небольшая группа клеток эпибласта, сформировавшая в дне амниотической полости зародышевый щиток, образует **первичную полосу** и **гензеновский узелок**.

Последующая миграция клеток этих структур вглубь зародыша приводит к формированию среднего листка зародыша – **мезодермы**.

Гастрюляция завершается у всех позвоночных образованием трех зародышевых листков: **эктодермы**, **мезодермы** и **энтодермы**, а также формированием **осевого комплекса зачатков органов**.

Особое значение на этом этапе развития принадлежит т.н. **головному отростку (нотохорду)**, формирующемуся из мигрирующих клеток **гензеновского узелка**.

К концу гастрюляции формируются и все основные, соответствующие разным группам животных **провизорные органы** (желточный мешок, амнион, аллантоис, хорион, плацента), выполняющие защитные и питательные функции для эмбриона. Их число в ходе эволюции увеличивается. У человека гастрюляция завершается к третьей недели внутриутробного развития.

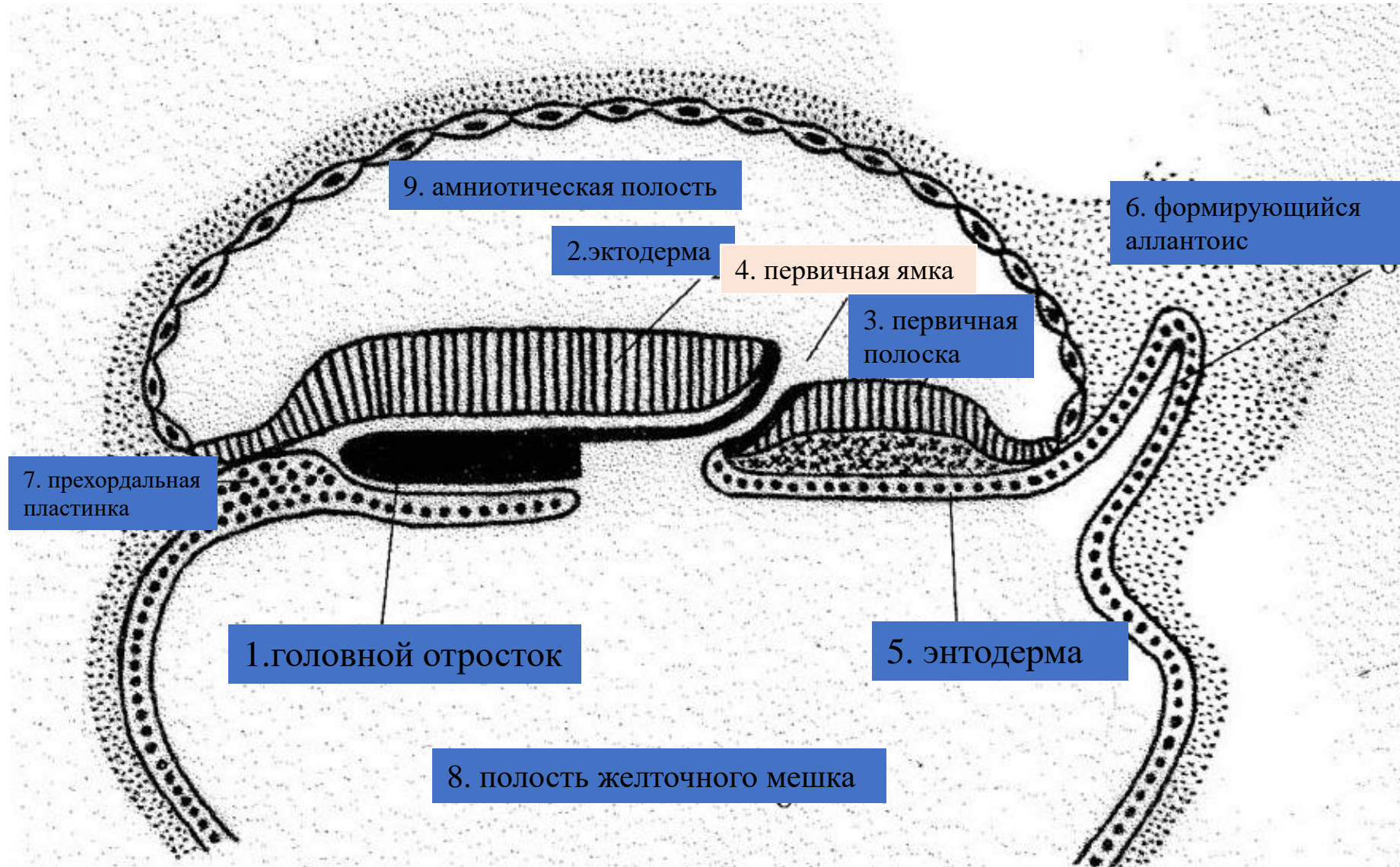
Головной отросток дает начало развитию **нотохорды** – оси будущего зародыша. Клетки **нотохорды** и формирующейся затем хорды оказывают индуцирующее влияние на дифференцировку прилежащего к ним участка **эктодермы** в **нервную пластинку** и далее в **нервную трубку**.

Как только развивается **нотохорд**, расположенная над ним **эктодерма** начинает утолщаться и формирует **нервную пластинку**, элементы которой интенсивно размножаются и дифференцируются, превращаясь в узкие цилиндрические **нейроэпителиальные клетки**, отличные от соседних клеток покровного эпителия.

Основной причиной формирования нервной пластинки и замыкания ее в нервную трубку является **преобразование нейроэпителиальных клеток**, связанное с изменением ориентации компонентов их актинового цитоскелета. В результате интенсивного деления и неравномерного роста нейроэпителия происходит его инвагинация с последующим формированием **нервной трубки**.

Схема ранней стадии развития зародыша человека

(формирование головного отростка – нотохорды)



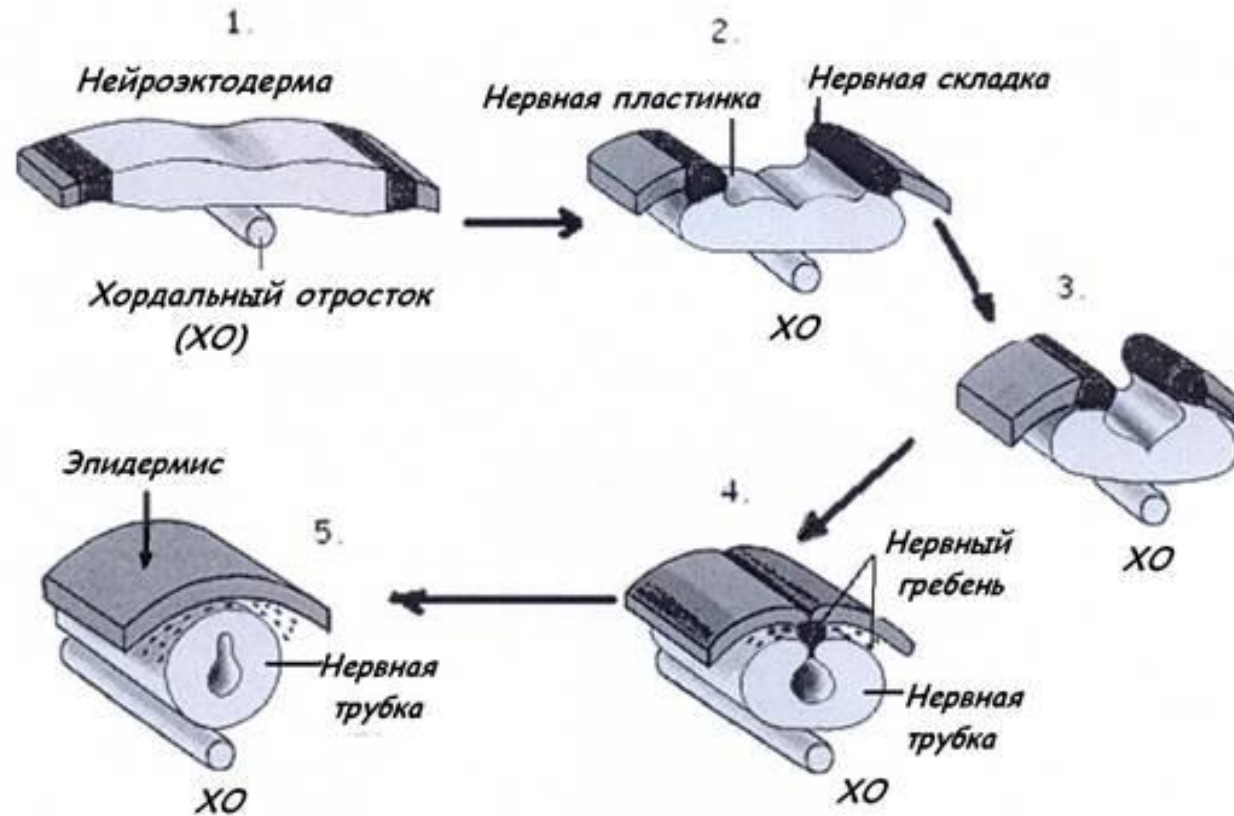


Схема нейруляции

Из нервной трубки образуется центральная нервная система (головной и спинной мозг). Клетки нервного гребня активно мигрируют и дают начало структурам периферической нервной системы и некоторым другим структурам (мозговое вещество надпочечников, эндокриноциты диффузной эндокринной системы, клетки-меланоциты и др.).

Эмбриональный период (1–23 стадии по Carnegie)

В этот период развития на дорсальной стороне зародыша происходит обособление особого участка нейроэпителия и формирование **нервной пластинки (neuronal plate)** и начинаются процессы **нейруляции**.

На стадии **нейруляции** происходит формирование нескольких важных структур нервной системы: **образуется нервная пластинка** с последующим образованием **нервной трубки** и **нервного гребня**.

Нейруляция у человека начинается в конце 3-й недели и полностью завершается к концу 4-й недели.

Вскоре после образования **нервной пластинки** (приблизительно на 18-е сутки у человека) она прогибается вдоль продольной оси, ее края приподнимаются и формируются **нервный желобок** и **нервные валики**. Позднее края нервных валиков смыкаются по срединной линии и образуется **замкнутая нервная трубка**.

Краниальный и **каудальный** участки нервной трубки долго остаются незамкнутыми, их называют соответственно **передним** и **задним нейропорами**.

Передний нейропор закрывается на **23–26-й** день развития, а **задний** – на **26–30-й** день.

Процесс **нейрональной индукции** связан с синтезом ряда биологически активных соединений, которые действуют на формирование нервной пластинки и нервной трубки.

На клетки **первичной эктодермы** действует большое количество сигнальных молекул, индуцирующих процесс образования нейроэпителлия и нейрональных стволовых клеток, из которых будут формироваться все элементы нервной ткани.

Среди этих факторов необходимо выделить:

хордин (chordin),

ноггин (noggin),

фоллистатин (follistatin),

синтезируемые клетками первичной мезодермы,

образующей **нотохорду** (будущая хорда и позвоночник).

Они блокируют действие другого морфо-генетического фактора –

ВМР (bone morphogenetic protein),

синтезируемого клетками эктодермы и индуцируют

их дифференцировку в направлении образования

нейроэпителлия нервной пластинки.

Уже на ранних этапах развития зародыша нервная трубка на значительном протяжении разделяется проходящей по вентрикулярной поверхности

пограничной бороздой (**sulcus limitans**), на два отдела:

дорсальный – **крыловидную пластинку**,

и вентральный – **базальную пластинку**.

Участки мозга, развивающиеся из **крыловидной пластинки**, содержат **ассоциативные** и **сенсорные ядра**,

из **базальной** – **моторные** и **вегетативные**.

Самая **ростральная часть** (**prosencephalon**) не содержит базальной пластинки и целиком происходит из крыловидной.

Отделы головного мозга, содержащие производные обеих пластинок – **средний, задний, продолговатый** – часто объединяют названием «**ствол мозга**».

На этапе формирования нервных желобков дифференцировку вентральной части нервной трубки (базальной пластинки) и развитие мотонейронов оказывает регулирующее влияние фактор

Shh (sonic hedgehog) секретируемый сначала нотохордой, а затем хордой и вентральной частью самой нервной трубки.

Дорсальную часть нервной трубки

(крыловидную пластинку)

контролируют морфогенетические белки

VMP4 и **MVP7**, секретируемые клетками эктодермы,

и ряд других ростовых и транскрипционных факторов:

Rax 3, 4, 6 – транскрипционные факторы,

FGF8 – фактор роста фибробластов,

GDNF – нейротрофический фактор глии,

BDNF, NT3,4 – нейротрофические факторы мозга и др.

Нервная трубка на ранних стадиях эмбриогенеза представляет собой **многорядный нейроэпителий**, состоящий из **нейроэпителиальных клеток**.

В дальнейшем в нервной трубке дифференцируется 4 концентрических зоны:

внутренняя – **вентрикулярная** (или **эпендимная**) зона,

вокруг нее – **субвентрикулярная** зона,

затем промежуточная (**плащевая или мантийная, зона**),

наружная – краевая (или **маргинальная**) зона нервной трубки.

Вентрикулярная (VZ) зона состоит из делящихся клеток цилиндрической формы.

Вентрикулярные или иначе **матричные клетки** являются по сути **нейрональными стволовыми клетками**, т.е. предшественниками **нейронов** и клеток макроглии.

Субвентрикулярная зона (SVZ) состоит из клеток, сохраняющих высокую **пролиферативную активность** и являющихся **потомками матричных клеток**.

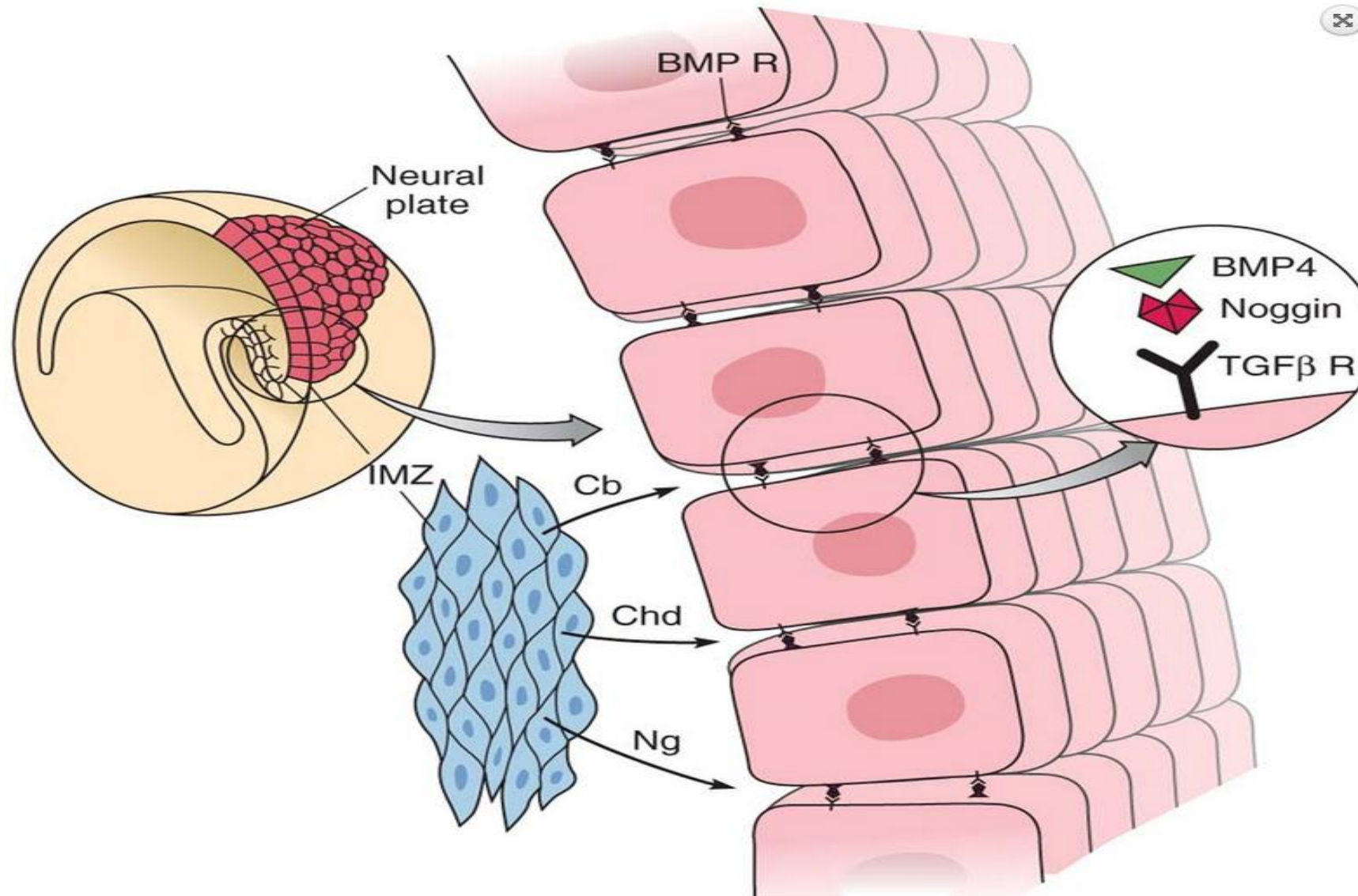
Промежуточная (плащевая или мантийная) зона (PZ) состоит из клеток, переместившихся из вентрикулярной и субвентрикулярной зон – это зона активной миграции и дифференцировки молодых нейронов (**нейробластов**) и глии (**глиобластов**).

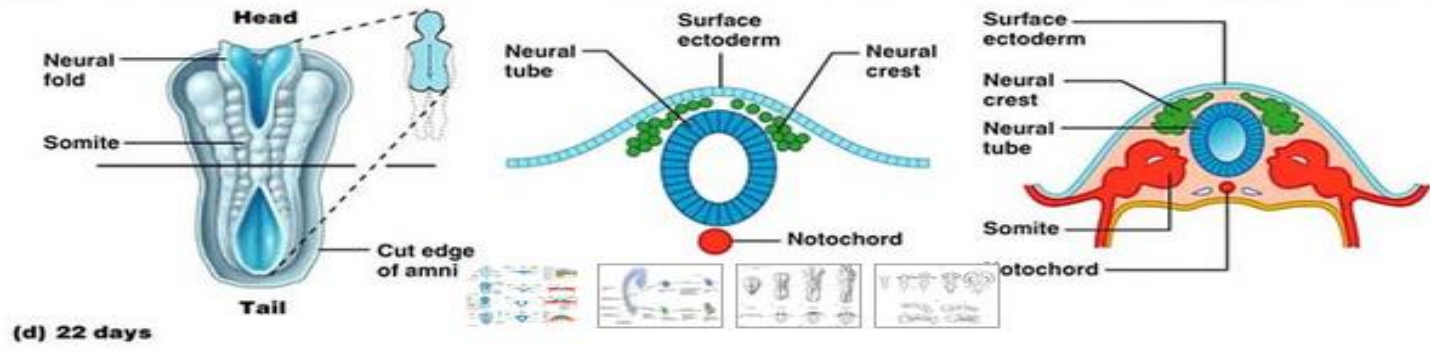
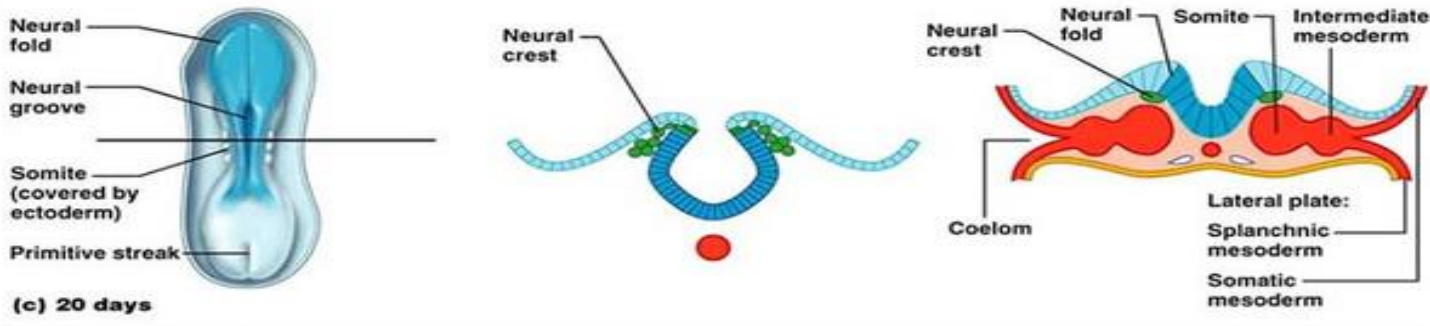
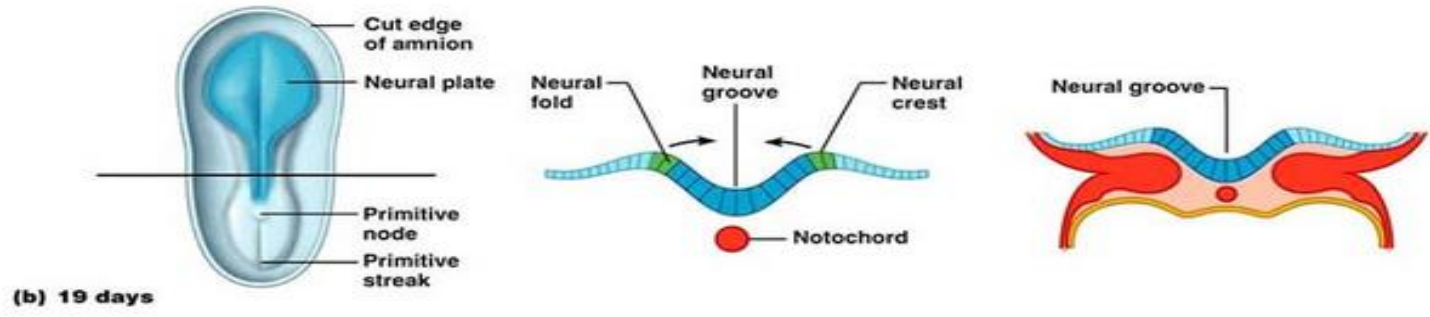
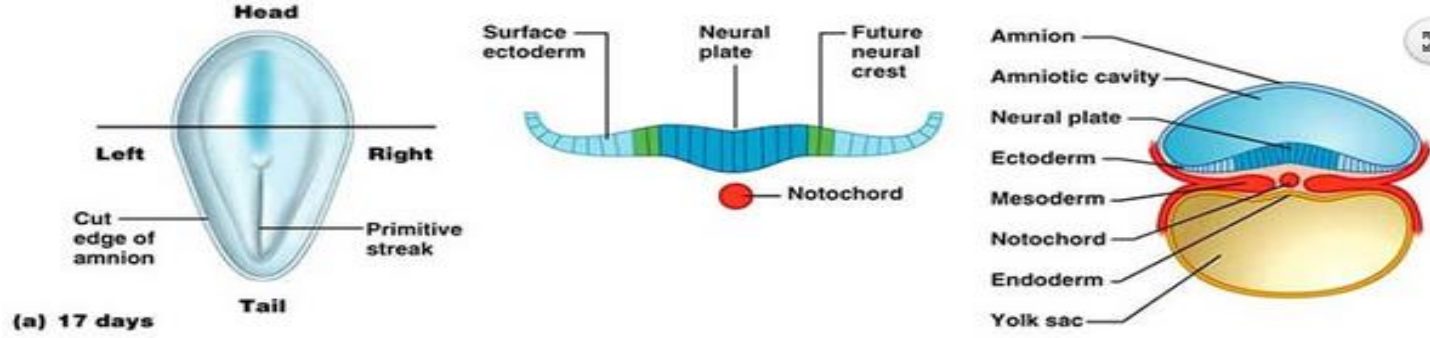
Наружная (маргинальная MZ) зона содержит нервные волокна и отростки находящихся ниже нейронов.

Нейробласты достигают мест своего окончательного расположения в структурах ЦНС; утрачивают способность к делению и в дальнейшем дифференцируются в зрелые нейроны.

Глиобласты продолжают делиться и дают начало новым популяциям глиальных клеток: **астроцитам** и **олигодендроцитам**.

Первичная индукция формирования нейроэпителия будущей нервной пластинки





Ранние
стадии
развития
нервной
системы
млекопита
ющих (на
примере
человека)

Образование нервного гребня

После смыкания валиков и образования нервной трубки, на ее боковых поверхностях выселяется группа клеток, формирующих т. н. **нервный гребень (neural crest)**.

Клетки нервного гребня активно и целенаправленно мигрируют на большие расстояния в зародыше и способны дифференцироваться в разнообразные зрелые элементы тканей и органов. Миграция клеток определяется не только и не столько наличием свободного межклеточного пространства и отсутствием механических преград на пути перемещения, сколько взаимодействием мигрирующих клеток с молекулами межклеточного матрикса (**коллаген, ламинин, фибронектин, аминоглюкозгликаны** и др.).

Формирование фенотипа клеток нервного гребня определяют многочисленные ростовые и дифференцирующие факторы, действующие на клетки гребня по ходу их миграции. В качестве примера можно привести процесс дифференцировки клеток туловищного отдела нервного гребня в нейроны симпатических ганглиев или в клетки хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников.

Уникальность этой структуры позволила современным ученым даже считать **нервный гребень** четвертым зародышевым листком, наряду с эктодермой, энтодермой и мезодермой.

Неполный список производных клеток нервного гребня:

Нервные узлы спинных корешков спинномозговых нервов (часто их называют просто **спинальными ганглиями**).

Нервные узлы вегетативной нервной системы (симпатической, парасимпатической и метасимпатической).

Мозговое вещество надпочечников.

Шванновские глиальные клетки, образующие оболочку отростков нейронов.

Внутренняя выстилка (эндотелий) и гладкомышечный слой некоторых сосудов, в том числе аорты.

Ресничные мышцы, сужающие и расширяющие зрачок.

Одонтобласты – клетки, выделяющие дентин, твердое вещество зубов.

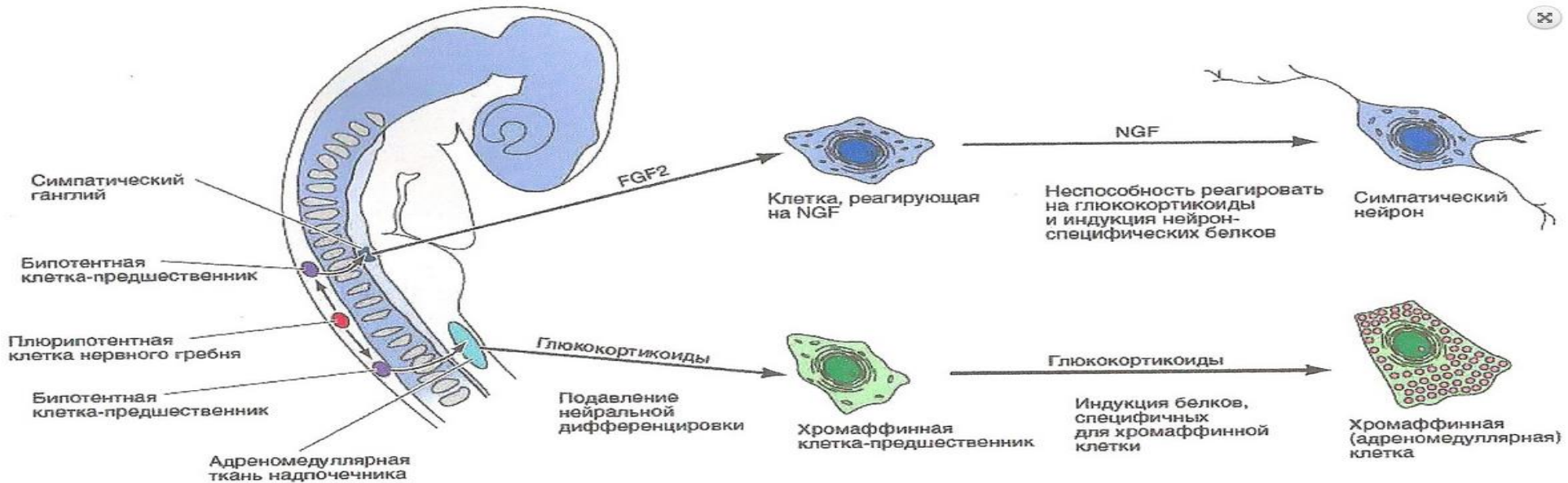
Пигментные клетки покровов: эритрофоры (красные), ксантофоры (желтые), иридофоры (отражающие), меланофоры и меланоциты (черные).

Часть адипоцитов – клеток жировой ткани.

Парафолликулярные клетки щитовидной железы, выделяющие гормон кальцитонин.

Хрящи и кости черепа, в первую очередь его висцерального (глоточного) отдела, в который входят не только жаберные дуги, но и челюсти.

Пути дифференцировки клеток туловищного отдела нервного гребня



- Клетки нервного гребня образуются почти на всём протяжении замыкающейся нервной трубки. Клетки из различных участков нервного гребня дифференцируются не одинаково. Разная дифференцировка клеток наблюдается как по длине гребня, так и по глубине залегания в нем. Из гребня могут образовываться и нервные узлы и большая часть структур черепа.

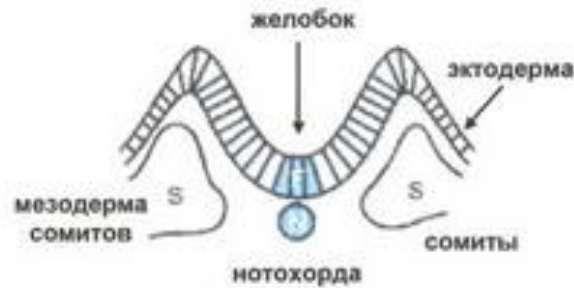
Участие ряда сигнальных молекул, транскрипционных факторов и ростовых факторов в формировании нервной пластинки и нервной трубки на ранних этапах эмбриогенеза нервной системы

Стадия развития

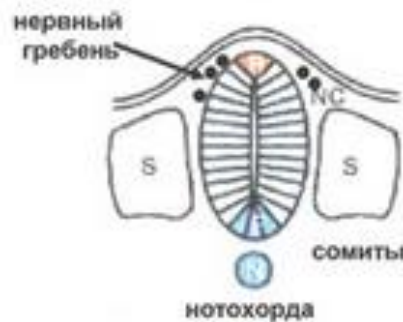
Нервная пластинка



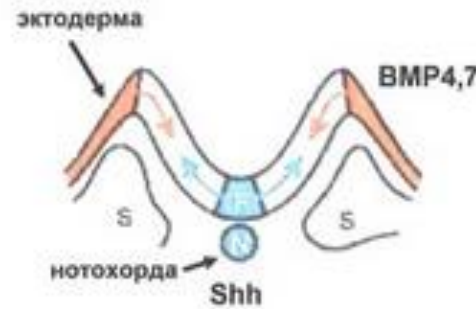
Нервный гребень и желобок



Нервная трубка



Индукционные сигналы



CH – хордин,
NG – ноггин,
FS – фоллистатин,
Shh – sonic hedgehog,
BMP – костный морфогенетический белок,
FGF – фактор роста фибробластов,
TGF – фактор роста опухолей,
Pax3, 4, 6 – транскрипционные факторы,
S – мезодермальные сомиты,
NC – нервный гребень

Фетальный период развития (24–46 стадии по Carnegie)

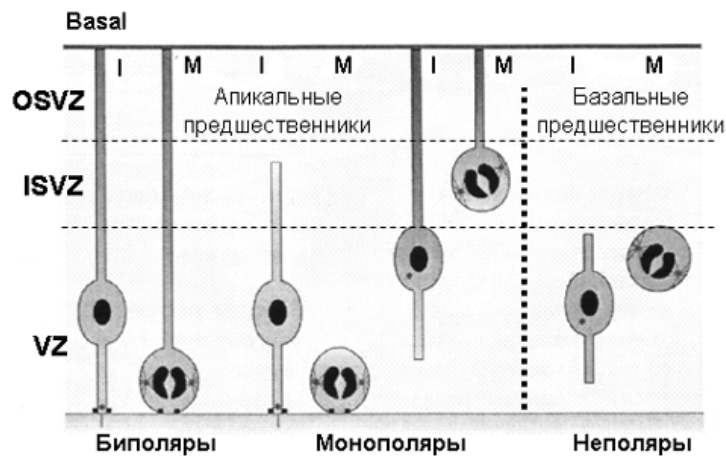
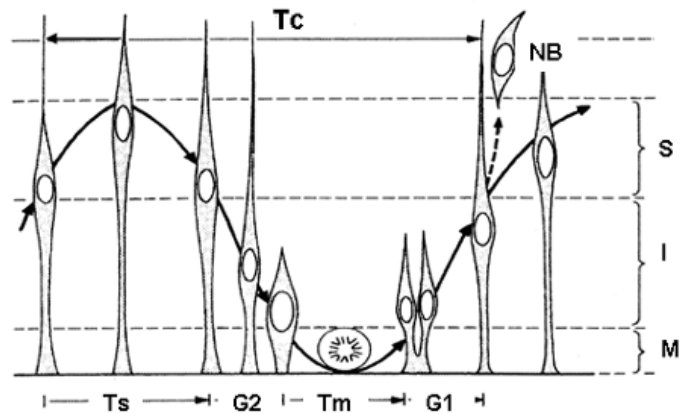
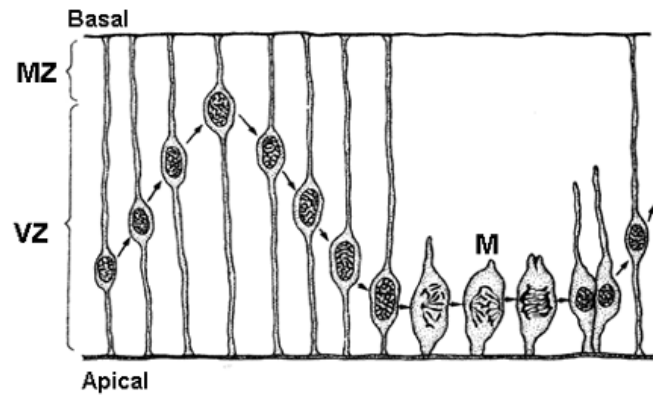
В этот период развития происходят значительные события в развитии мозга.

Сразу после завершения нейруляции и образования первичных мозговых пузырей, в стенке эмбрионального мозга начинаются интенсивные процессы пролиферации и дифференцировки.

Процессы пролиферации и дифференцировки захватывают широкую полосу клеток, расположенных между наружной (базальной) и внутренней (апикальной) поверхностями стенки мозговых пузырей. Они представляют собой **нейрональные стволовые клетки (НСК)** и развиваются из **нейроэпителия** нервной пластинки. НСК активно делятся и в процессе прохождения клеточного цикла претерпевают сложные превращения, связанные с последовательными перемещениями в нервной трубке. Перемещение осуществляется путем смещения ядросодержащих отделов клеток внутри формирующихся отростков. Этот процесс получил название **интеркинетической ядерной миграции**. Ядросодержащие тела клеток двигаются к поверхности нервной трубки, вблизи которой они остаются на некоторое время. Затем ядросодержащие отделы клеток опять перемещаются к вентрикулярной поверхности, после чего НСК втягивают свои отростки и вступают в очередной митотический цикл (М). В результате формируется одно из первых структурных образований развивающейся стенки нервной трубки – вентрикулярный слой. В настоящее время показано, что популяции клеток, составляющих **вентрикулярный** и формирующийся несколько позднее **субвентрикулярный слой**, неоднородна. Не все клетки, перемещающиеся в пределах стенки мозга во время митотического цикла, вступают в митоз у вентрикулярной поверхности. В зависимости от присутствия у клеток отростков и характера их контакта с поверхностями стенки мозга выделяют три класса клеток предшественников: **монополярные, биполярные и неполярные**.

Биполярные клетки (или апикальные предшественники AP) представляют собой либо НСК клетки, либо клетки т. н. **радиальной глии (RG)**, в которые НСК превращаются на самых ранних этапах нейрогенеза. Отличительной особенностью этих клеток является наличие отростков, контактирующих с апикальной и базальной поверхностями стенки мозга на всем протяжении клеточного цикла. Интеркинетические перемещения ядра происходят по этим отросткам и заканчиваются митозом у апикальной поверхности.

Монополярные предшественники появляются на более поздних стадиях, когда в стенке мозга формируется **субвентрикулярный** слой, содержащий также как и вентрикулярный слой НСК. Ядра этих клеток претерпевают интеркинетические перемещения по цитоплазме отростков клеток предшественников, однако в процессе митотического цикла их апикальные или базальные отростки могут терять связь соответственно с апикальной или базальной поверхностями стенки мозга. Митозы происходят как в вентрикулярном слое, так и в верхней области субвентрикулярного слоя. Во внутренних слоях субвентрикулярной зоны у человека недавно были обнаружены клетки предшественники с **неполярной морфологией**. Характерной чертой этих клеток является ретракция отростков перед митозом и потеря их контакта с апикальной и базальной поверхностью стенки мозга. Они получили наименование «**базальные предшественники (BP)**».



Классические схемы перемещения клеток в вентрикулярном слое нервной трубки (а, б) и современное представление (в) о гетерогенности нейрональных предшественников. (по: Нейроонтогенез, 1985; Обухов, 2008, Parnavelas et al., 2002, с изменениями)

- *VZ, ISVZ, OSVZ, MZ* – вентрикулярный, внутренний и наружный субвентрикулярный и маргинальный слои стенки мозга; *apical, basal* – апикальная (внутренняя) и базальная (наружная) поверхности мозговой стенки; *Tc, Ts, G1, G2, M* – стадии митотического цикла; *I* – период интерфазы; *NB* – нейробласт

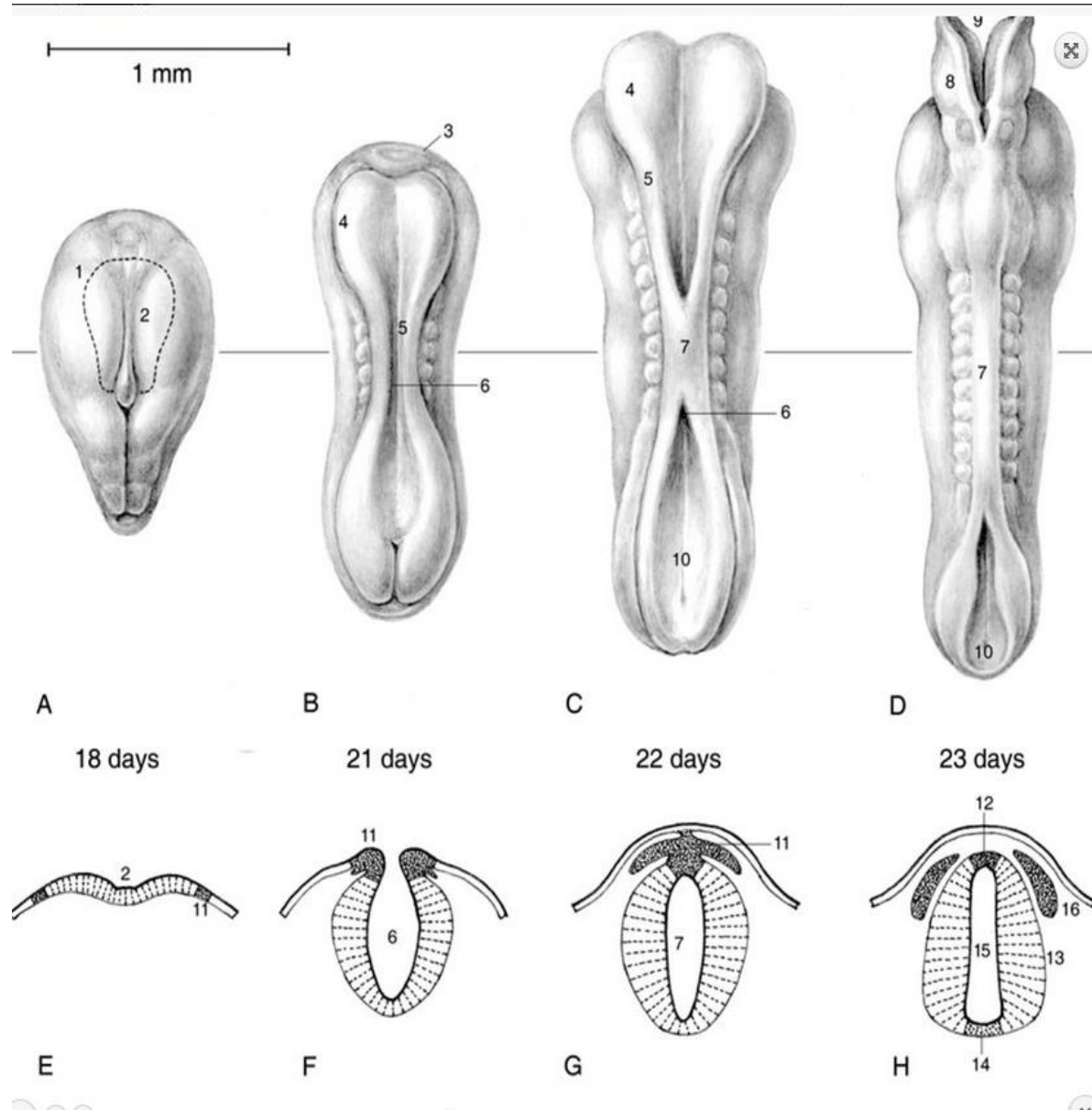
Фактически мы имеем дело с двумя путями образования нейронов в развивающемся мозге.

Это – путь **прямого нейрогенеза**, когда источником нейробластов являются непосредственно НСК и нейрогенная радиальная глия, т. е. **апикальные предшественники** с моно- или биполярной морфологией, и путь **непрямого нейрогенеза**, когда источником нейробластов служат промежуточные нейрональные предшественники, являющиеся потомками клеток радиальной глии, т. е. **базальные предшественники**.

Непрямой путь кортикогенеза может выступать в роли быстрого увеличения количества нейронов в условиях ограниченного времени (каждое асимметричное деление радиальной глии через стадию промежуточного нейронального предшественника может давать два – четыре нейрона) и тем самым регулировать площадь и толщину стенки мозга. Таким образом, на первых этапах формирования нервной системы, в стенке эмбрионального мозга формируется широкий слой пролиферирующих нейрональных предшественников разного типа, активность которых в дальнейшем приводит к формированию будущих популяций нервных и глиальных клеток в различных отделах мозга.

Замыкание нервной трубки начинается в середине зародыша, затем процесс распространяется к головному и хвостовому концам эмбриона, где некоторое время остаются незамкнутыми отверстия – передний и задний нейропоры.

Ранние этапы формирования нервной трубки на примере развития мозга человека



А–D – реконструкция вида человеческого зародыша и начальных этапов формирования нервной трубки, Е–Н – поперечные срезы эмбриона на данных стадиях развития;

- 1 – эктодерма,
- 2 – нервная пластинка,
- 3 – отверстие амниона,
- 4 – мозговая пластинка,
- 5 – нервная складка,
- 6 – нервный желобок,
- 7 – нервная трубка,
- 8 – зачаток головного мозга,
- 9 – передний нейропор,
- 10 – задний нейропор,
- 11 – нервный гребень,
- 12 – крыловидная пластинка,
- 13 – латеральная пластинка,
- 14 – базальная пластинка,
- 15 – полость первичных мозговых желудочков,
- 16 – зачатки спинальных ганглиев

На стадии замыкания нейропоров начинается rostro-каудальная дифференцировка **нервной трубки** зародыша. **Нервная трубка** (полагают под индуцирующим воздействием хорды) постепенно погружается в мезодерму зародыша и под влиянием мезодермальных сомитов разделяется на сегментарные участки – **нейромеры** или прозомеры.

Сомиты располагаются по сторонам нервной пластинки и вдавливаются в нее, определяя конфигурацию будущих отделов мозга.

В дальнейшем головные сомиты сливаются и образуют три основных сегмента: **премандибулярный, мандибулярный и гиоидный**.

Границей головных сегментов служит область ушной капсулы, за которой формируются от 2–3 до 10–12 туловищных сегментов (в зависимости от группы позвоночных). Параллельно формируется система черепно-мозговых нервов.

Каждый сегмент иннервируется определенными парами нервов:

премандибулярный – терминальным и глазодвигательным нервом (III);

мандибулярный – тройничным (V) и блоковым (IV) нервами;

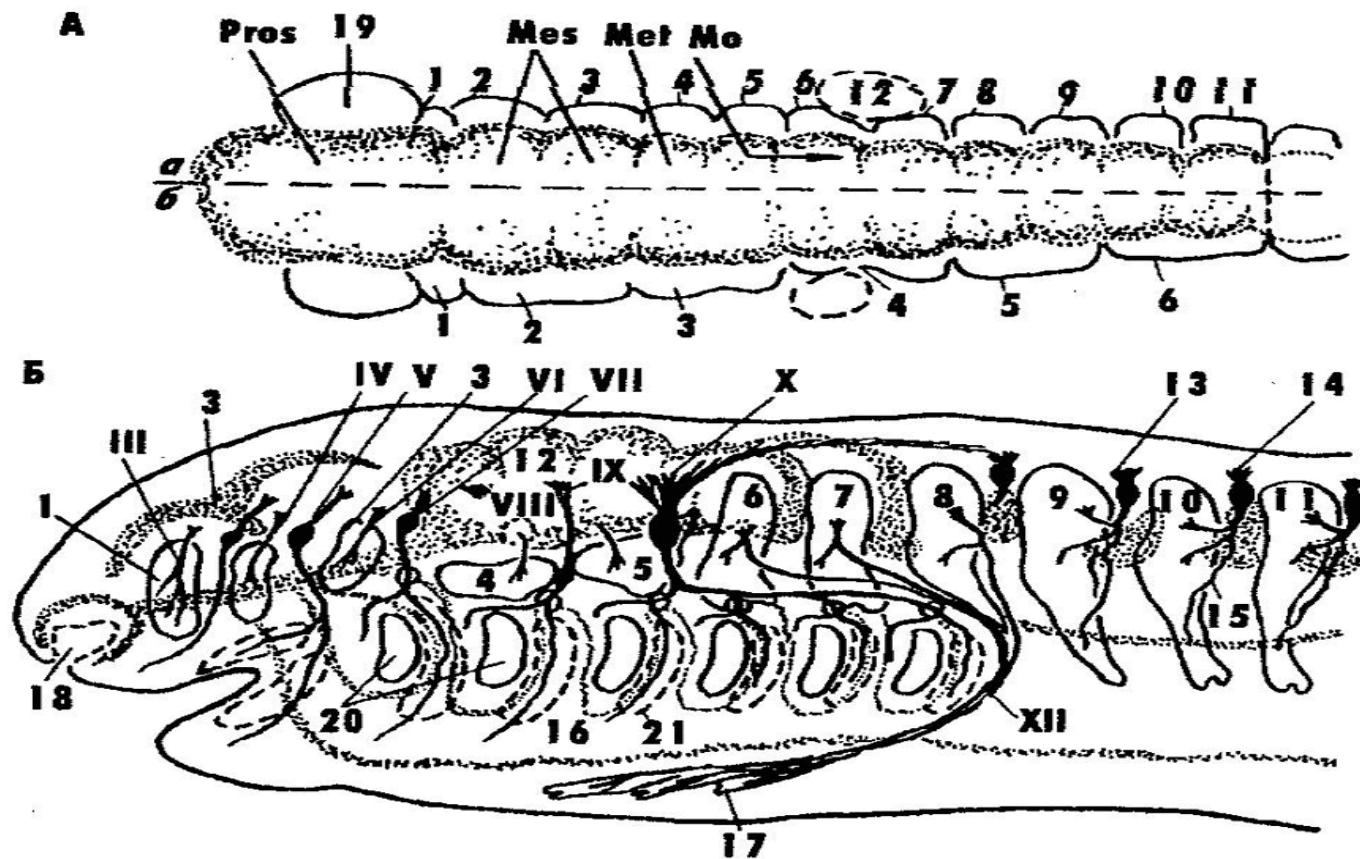
гиоидный – отводящим (VI) и лицевым (VII) нервами.

Следующие за головными два сегмента иннервируются соответственно языкоглоточным (IX) и блуждающим (X) нервами.

Ростральные туловищные сомиты у высших позвоночных иннервируются системой добавочного нерва (XI), включающего в себя разное количество корешков в зависимости от числа туловищных сомитов.

Подъязычный нерв (XII), иннервирующий **гипобранхиальную** мускулатуру, которая развивается из закладки туловищных сегментов, по своей функции аналогичен вентральным (соматомоторным) корешкам спинномозговых нервов, иннервирующих поперечнополосатую мускулатуру туловища и конечностей.

Схема развития мозговых пузырей (А) и формирования головной части зародыша позвоночных (Б)



А: сомитомеры и мозговые пузыри костистых рыб и амниот (а), хрящевых рыб и амфибий (б).
 1-11 – сомитомеры (будущие туловищные сомиты); 12 – закладка ушной капсулы; 13 – спинальный ганглий; 14, 15 – дорсальный (14) и вентральный (15) корешки спинномозгового нерва; 16 – полость целома; 17 – гипобранхиальная мускулатура; 18 – обонятельный орган, 19 – глазной пузырь; 20, 21 – жаберные щели (20) и дуги (21); III–X, XII – черепно-мозговые нервы

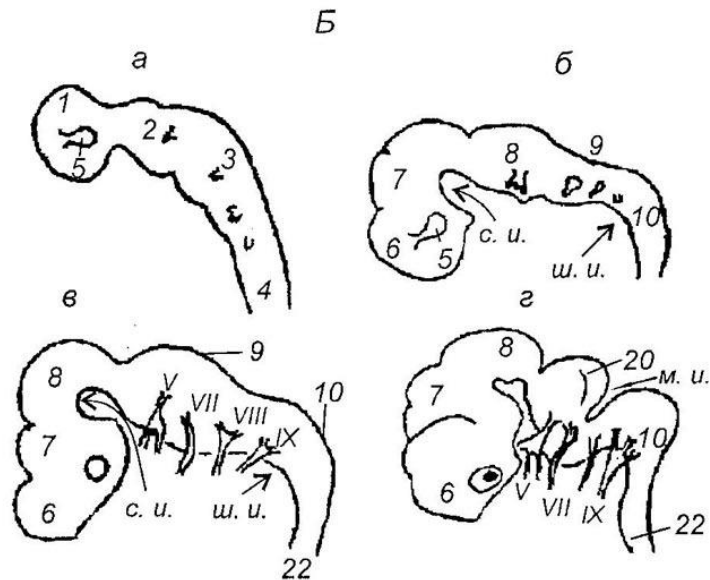
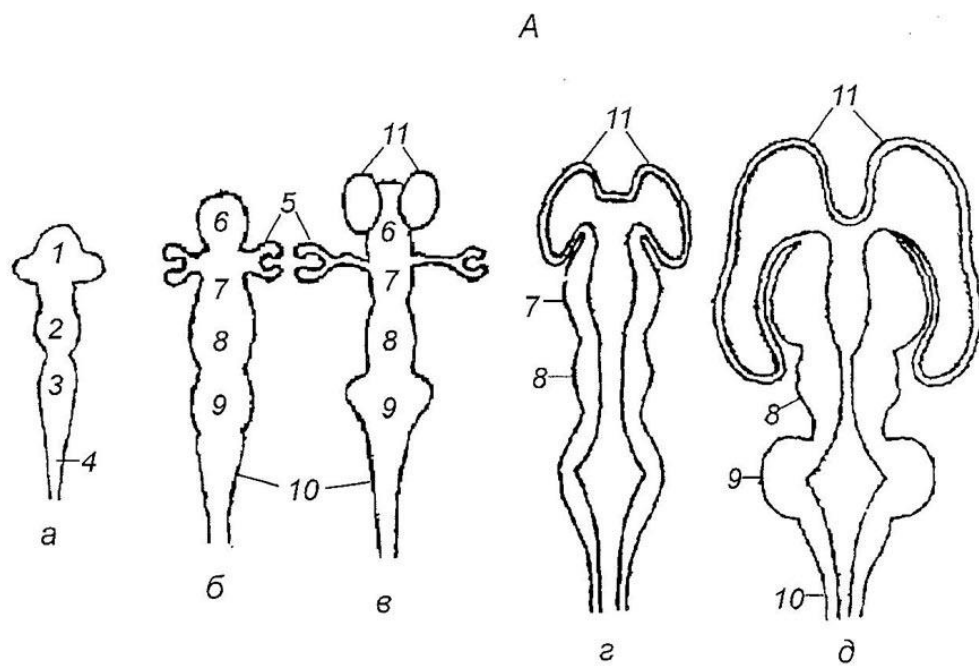
Передний конец трубки в конце 3-й недели развития из-за активных процессов пролиферации и миграции нейронов в стенке мозга расширяется и формирует 3 первичные мозговые пузыря.

Лежащий краниально пузырь образует **первичный Передний мозг (Prosencephalon)**

Средний пузырь – первичный Средний мозг (Mesencephalon)

а из третьего пузыря развивается **первичный Задний мозг (Rhombencephalon)**.

Далее располагаются структуры формирующегося спинного мозга – *Medulla spinalis*.



Развитие мозга человека (по: Шаде, Форд, 1976).

А–Б – стадии трех (а) и пяти (б–д) мозговых пузырей;

вид сверху (А) и сбоку (Б);

1–3 – первичные:

передний (1),

средний (2),

ромбовидный (3) мозг;

4 – закладка спинного мозга,

5 – глазной бокал,

6–10 – отделы мозга:

конечный (6),

промежуточный (7),

средний (8), задний (9), продолговатый (10);

11 – полушария конечного мозга,

20 – мозжечок, 22 – спинной мозг,

V–IX – черепно-мозговые нервы.

Стрелки – изгибы нервной трубки

(с. и. – среднемозговой,

ш. и. – шейный, м. и. – мостовой).

Спинальный мозг образуется из **каудальных отделов нервной трубки**. Он представляет собой часть ЦНС, в структуре которой наиболее отчетливо сохраняются черты эмбриональных стадий развития мозга позвоночных: **трубчатый характер строения и сегментарность**.

После формирования мозговых пузырей в нервной системе начинаются сложные процессы внутренней дифференцировки и роста. Уже на ранних этапах развития зародыша **нервная трубка** на значительном протяжении разделяется проходящей по вентрикулярной поверхности **пограничной бороздой (sulcus limitans)** на два отдела: **дорсальный** – крыловидную пластинку,

и **вентральный** – базальную пластинку.

Участки мозга, развивающиеся из крыловидной пластинки, содержат сенсорные ядра, из базальной – моторные и вегетативные.

Ростральная часть нервной трубки не содержит базальной пластинки и целиком происходит из крыловидной.

Отделы головного мозга, содержащие производные обеих пластинок – средний, задний, продолговатый – часто объединяют названием «ствол мозга».

Изменения в развитии **нервной трубки** сопровождаются образованием **нескольких изгибов** на границах закладки различных отделов мозга. В течение первых двух месяцев эмбрионального развития образуется основной (среднемозговой) изгиб, когда передний и промежуточный мозг загибаются вперед и вниз. Затем формируется еще два (шейный и мостовой) изгиба. Одновременно первый и третий первичные мозговые пузыри разделяются каждый на два. Наступает стадия пяти мозговых пузырей. Самым ростральным становится конечный мозг (Telencephalon), затем – промежуточный (Diencephalon). За промежуточным идет средний мозг (Mesencephalon). Первичный задний мозговой пузырь разделяется на задний мозг (Metencephalon) и продолговатый мозг (Medulla oblongata). Прозенцефалон включает производные первых шести прозомеров (нейромеров) P1–P6. Из структур P1 в дальнейшем формируется средний мозг. Прозомеры P2 и P3 развиваются соответственно в таламус и преталамус. Из прозомеров P4–P6 развивается конечный мозг и гипоталамус. Из более каудальных сегментов нервной трубки (ромбомеров) развиваются структуры ствола и спинного мозга.

После формирования мозговых пузырей (5–10 недели развития) в структурах формирующейся нервной системы происходят сложные процессы внутренней дифференцировки и роста различных отделов головного и спинного мозга.

Формирование отделов мозга находится под контролем т. н. «вторичных организаторов» – групп клеток, синтезирующих ряд морфогенетических факторов, градиент концентрации которых определяет направление миграции и дифференцировки разных структур мозга).

Гены и продукты их экспрессии, контролирующие различные процессы развития отделов и структур головного мозга (по: Обухов, 2008).

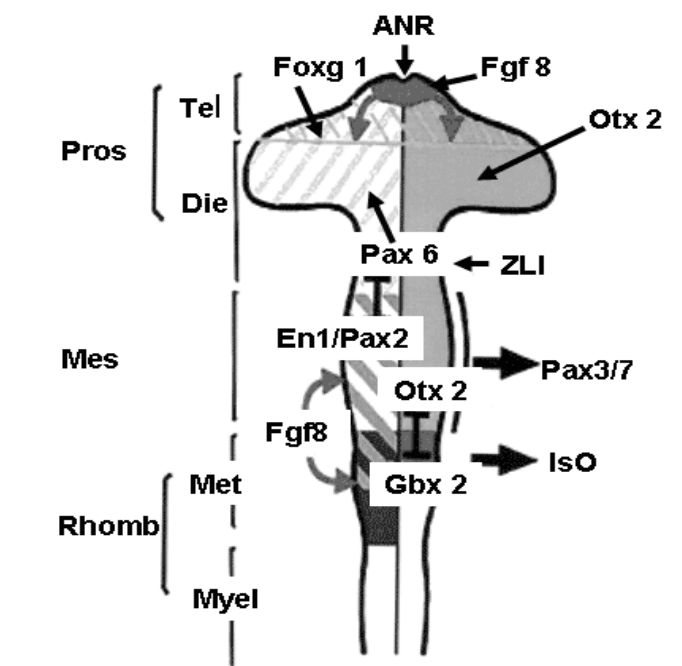
Ген	Место экспрессии	Функция
Dlx 1, Dlx 2, Dlx 5	Субпаллиум (ганглионарные возвышения), промежуточный мозг	Миграция субпаллиальных нейробластов, миграция нейронов в кору из ганглионарных возвышений переднего мозгового пузыря
Emx 1, Emx 2	Конечный мозг	Пролиферация клеток в развивающемся мозге, миграция нейробластов
Lhx 1, Lhx 2, Lhx 5	Передний мозг, кора полушарий	Формирование подкорковых и корковых (архикортекс) отделов полушарий
Nkx 2,1 Nkx 2,2	Вентральные отделы полушарий	Пролиферация и миграция нейробластов в стриатуме
Otx 1, Otx 2	Передний мозг, средний мозг, передние отделы ствола мозга	Формирование структуры полушарий, включая кору мозга
Pax 3, Pax 6	Передний мозг	Миграция нейробластов в дорсальных отделах полушарий

Развитие зачатка **переднего мозга** контролирует небольшая группа клеток, расположенная на вершущке нервной трубки и названная передним мозговым организатором (**ANR – anterior neural ridge**) и клетки на границе второго **мозгового пузыря** – **zona limitans interthalamica (ZLI)**. Структуры **среднего, заднего, продолговатого мозга и верхние сегменты спинного мозга** контролируются еще одним организатором – **isthmus organizer (ISO)**.

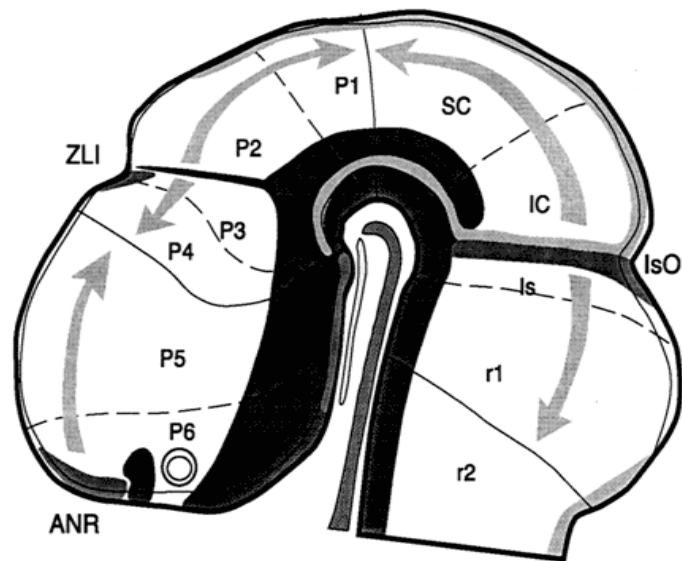
В перинатальный период заканчивается формирование внутренней структуры мозга. Начинается активная миелинизация головного и спинного мозга. Однако эти процессы не заканчиваются с рождением. Показано, что достаточно долго (месяцы и годы) после рождения происходит созревание и дифференцировка нервных структур и проводящих трактов. Более того, в настоящий период стало ясно, что во взрослый период происходит образование новых популяций нейронов и глиальных клеток за счет сохранения в мозге популяций НСК в структурах головного мозга.

Раннее развитие головного мозга

и зоны экспрессии транскрипционных факторов, контролирующих формирование основных отделов головного мозга млекопитающих, вид сверху (А) и сбоку (Б).



А



Б

Отделы головного мозга:

Pros, Tel, Die, Mes, Rhomb, Met, Myel;

Прозомеры P1–P6;

r1–r2 – ромбомеры,

ANR – anterior neural ridge

(передний мозговой организатор),

ZLI – zona limitans interthalamica organizer

(таламический организатор),

ISO – isthmic organizer

(организатор перешейка),

SC, IC – верхние и нижние бугорки

четверохолмия,

P1–5 – прозомеры,

r1–2 – ромбомеры;

Pax 3/7, Ent, Otx, Foxg, Gbx –

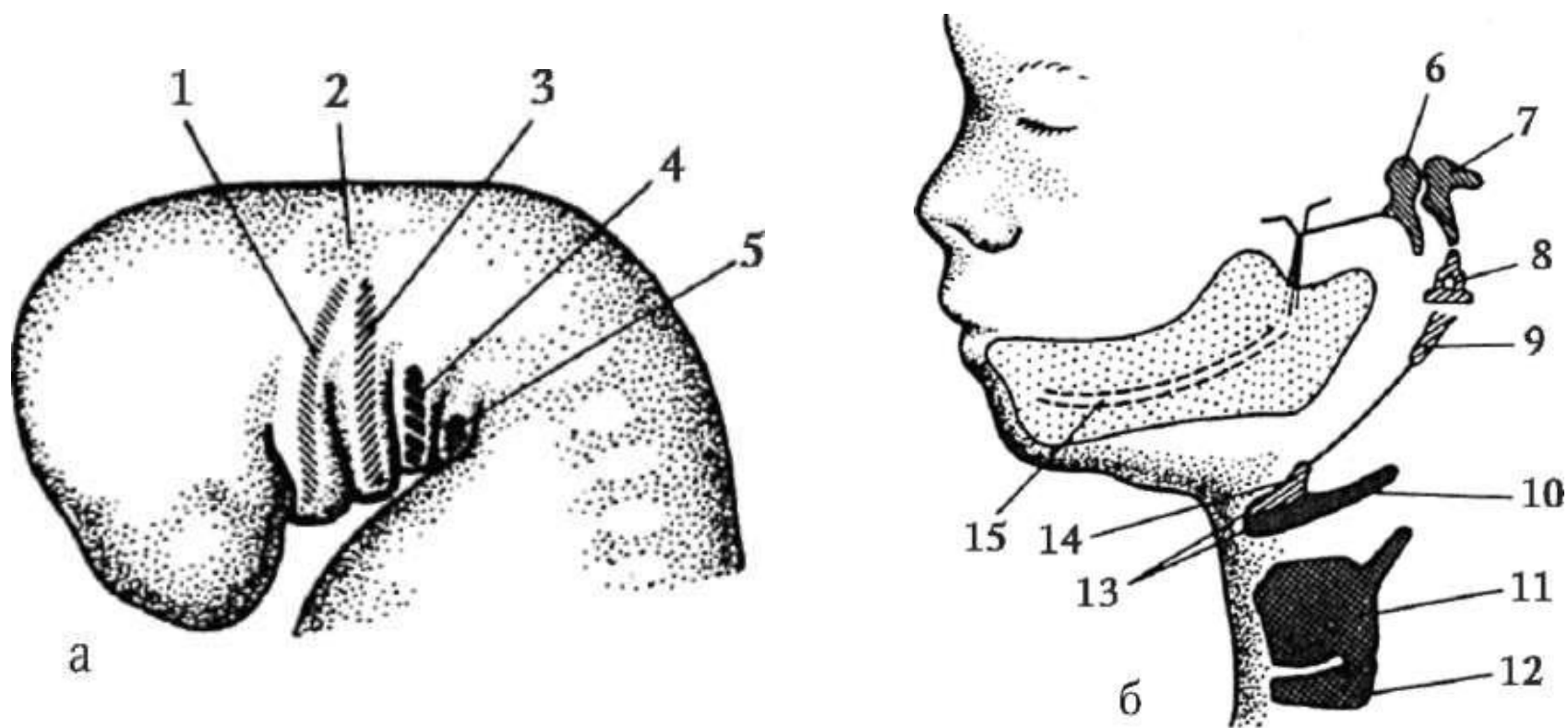
транскрипционные факторы и место их

действия; стрелки – направление диффузии

регулирующих факторов

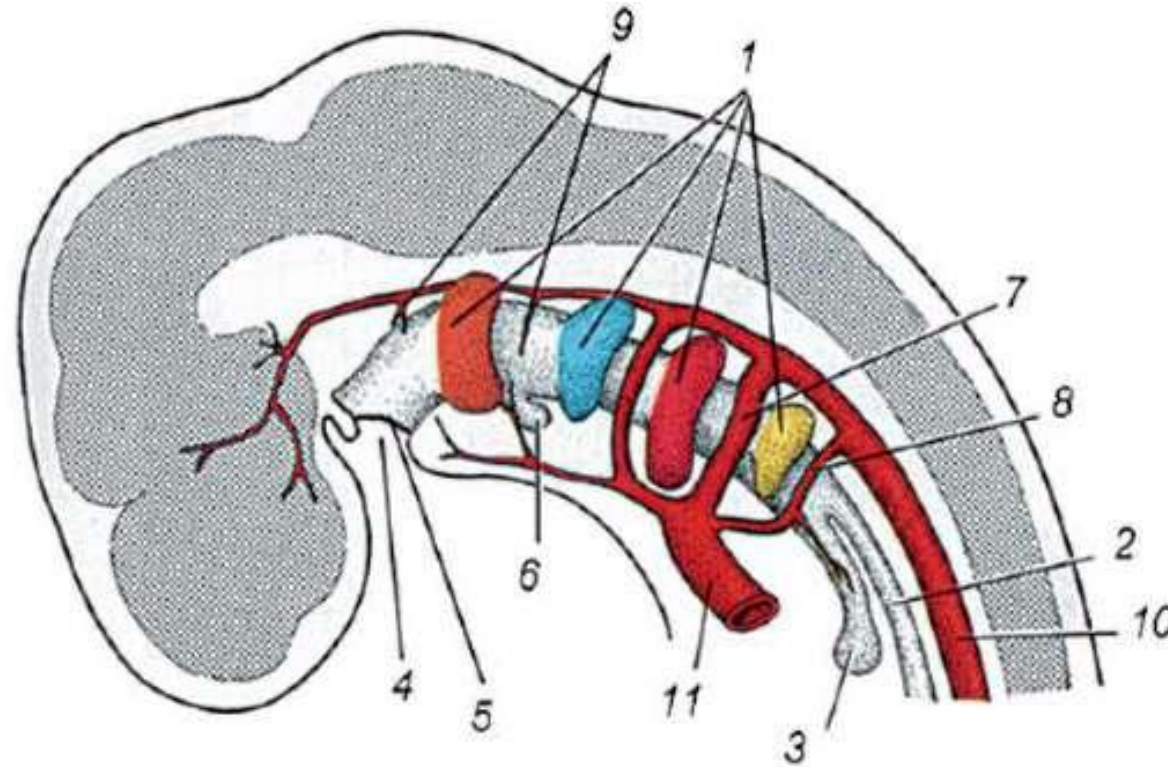
2. Развитие головы и шеи

Голова и шея зародыша человека, вид сбоку:



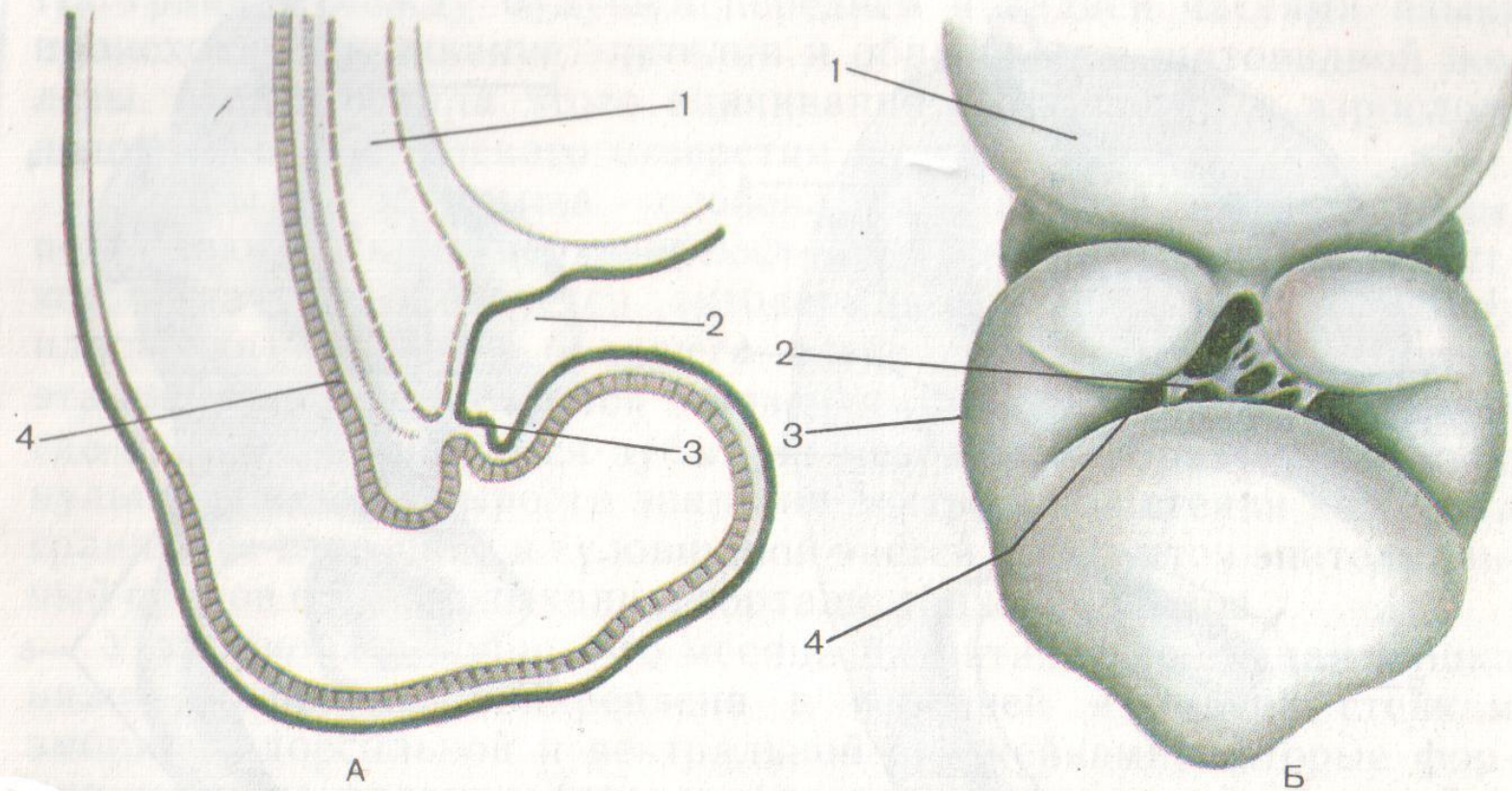
а - на 4-й неделе; б - на 24-й неделе: 1 - первая дуга; 2 - местоположение развивающегося внутреннего уха; 3 - вторая дуга; 4 - третья дуга; 5 - четвертая дуга; 6 - молоточек. 7 - наковальня; 8 - стремечко; 9 - шиловидный отросток; 10 - большой рог подъязычной кости; 11 - щитовидный хрящ; 12 - перстневидный хрящ; 13 - тело подъязычной кости; 14 - малый рог; 15 - нижняя челюсть; закладки висцеральных дуг (а) и развивающиеся из них органы (б) обозначены одинаковой штриховкой.

Жаберная область 5-недельного зародыша человека (покровная эктодерма и мезенхима удалены)



1 - глоточные карманы; 2 - пищевод; 3 - трахея и легочная почка; 4 - стомодеум; 5 - стомодеальная (ротовая) пластинка; 6 - зачаток щитовидной железы; 7 - 4-я аортальная дуга; 8 - 6-я аортальная дуга; 9 - редуцирующиеся 1-я и 2-я аортальные дуги; 10 - спинная нисходящая аорта; 11 - брюшная восходящая аорта (артериальный мешок).

2.2. Развитие лица



Головной конец зародыша (4-я неделя развития).

А — вид спереди: 1 — лобный отросток; 2 — верхнечелюстной отросток; 3 — нижнечелюстной отросток; 4 — частично прорвавшаяся глоточная перепонка (мембрана). Б — вид сбоку, разрез в сагиттальной плоскости (схема): 1 — развивающийся головной мозг; 2 — первичная кишка; 3 — ротовая бухта; 4 — глоточная перепонка.

На внутренних боковых стенках глоточной кишки появляются **пять первых жаберных карманов**, между которыми располагаются **висцеральные (жаберные) дуги**:

первая - челюстная,

вторая - подъязычная висцеральные дуги,

третья, четвертая и пятая - собственно жаберные дуги.

Из челюстной дуги вместе с прилежащими тканями образуются парные *верхнечелюстные* и *нижнечелюстные отростки*, которые ограничивают ротовую бухту снизу и с боков. Ее верхнюю границу составляет лобный отросток, который отходит от формирующегося основания черепа.

У человека

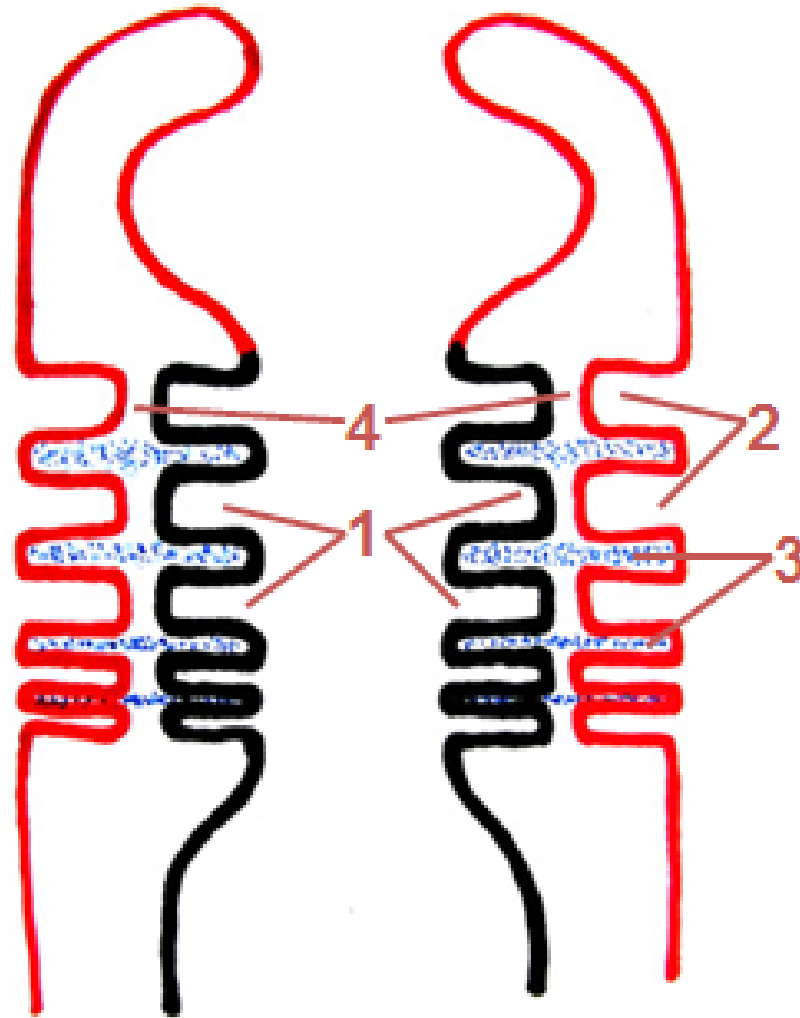


У ската



Видны жаберные щели

Жаберный аппарат



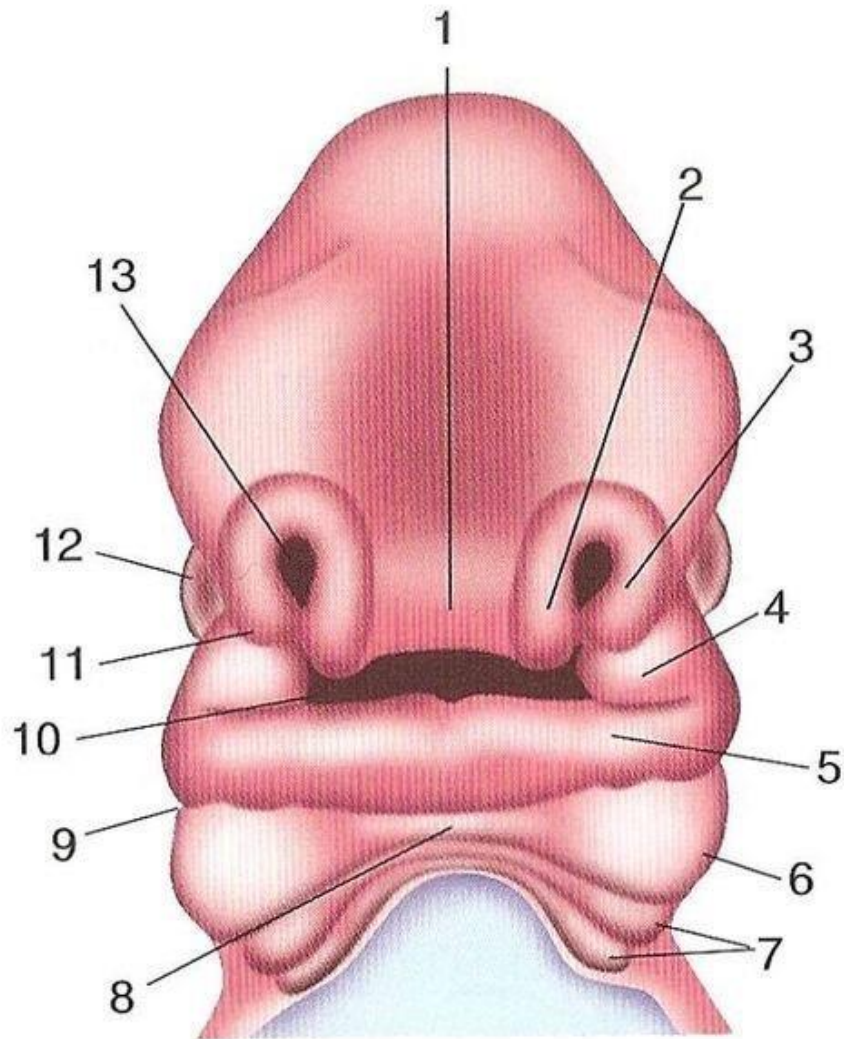
- 1- жаберные карманы
- 2- жаберные щели
- 3- жаберные дуги
- 4- жаберные мембраны

Производные жаберных дуг (по Graus Hermann)

[1868—1924]

Образования черепа, существующие в эмбриональном периоде у водных животных	Образования черепа, существующие у взрослых водных животных и в эмбриональном периоде у человека	Производные жаберных дуг у человека	Мышцы - производные мезенхимы жаберных дуг	Нервы, иннервирующие производные висцеральных и жаберных дуг
I жаберная дуга (висцеральная – мандибулярная)	Дорсальный хрящ	верхняя челюсть (кроме межчелюстной кости)	Жевательные мышцы; челюстно-подъязычная; переднее брюшко двубрюшной мышцы; мышца, напрягающая барабанную перепонку; мышца, напрягающая мягкое нёбо.	n. mandibularis V пара ЧН
	Вентральный хрящ	нижняя челюсть; молоточек; наковальня;		
II жаберная дуга (висцеральная – гиоидная)	Подъязычно-челюстной хрящ (верхняя часть)	стремя; шиловидный отросток височной кости;	Мимические мышцы (в т.ч. m. platysma); шилоподъязычная мышца; заднее брюшко двубрюшной мышцы; стременная мышца.	VII пара ЧН
	Подъязычный хрящ (нижняя часть)	передняя часть тела и малые рога подъязычной кости; шилоподъязычная связка;		
Полость между I и II жаберными дугами	Брызгальце	барабанная полость; слуховая труба;		
III жаберная дуга	Жаберная дуга Непарный хрящ для соединения жаберных дуг	большие рога подъязычной кости; часть тела подъязычной кости;	Мышцы гортани и глотки.	IX пара ЧН
IV жаберная дуга	Жаберная дуга	щитовидный хрящ гортани;		X пара ЧН
V жаберная дуга	Жаберная дуга	перстневидный хрящ; черпаловидные хрящи.	Частично редуцируется.	X пара ЧН
VI – VII жаберные дуги	Жаберные дуги	Редуцируются.		

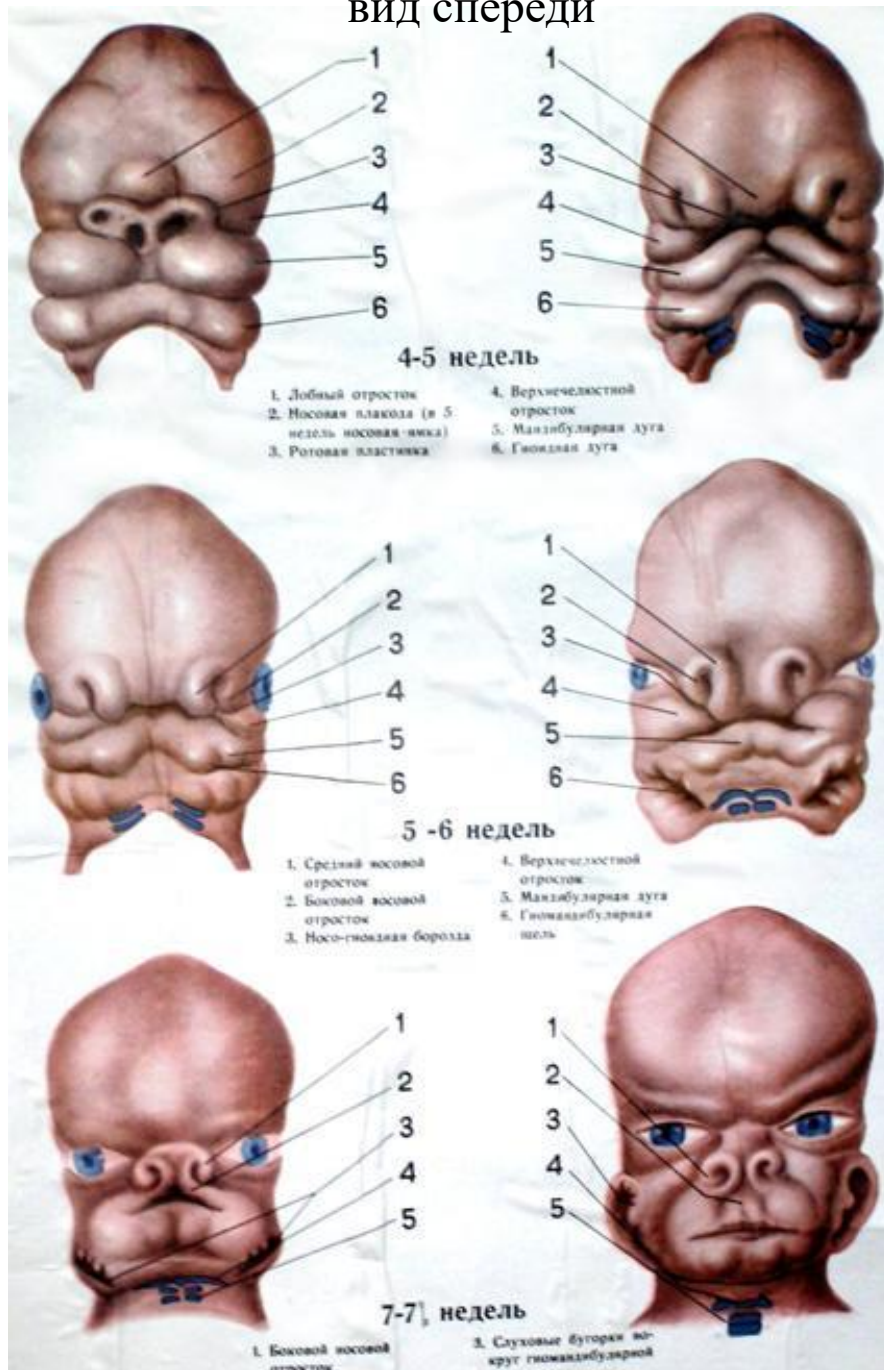
Голова человеческого зародыша на 5—6-й неделе развития



вид спереди

- 1 — лобный отросток;
- 2 — медиальный носовой отросток;
- 3 — латеральный носовой отросток;
- 4 — верхнечелюстной отросток первой жаберной (нижнечелюстной) дуги;
- 5 — нижнечелюстной отросток первой жаберной (нижнечелюстной) дуги;
- 6 — вторая (подъязычная) жаберная дуга;
- 7 — третья и четвертая жаберные дуги;
- 8 — положение будущего тела подъязычной кости;
- 9 — первый жаберный карман;
- 10 — ротовая бухта;
- 11 — носослезная борозда;
- 12 — зачаток правого глаза;
- 13 — правая обонятельная ямка.

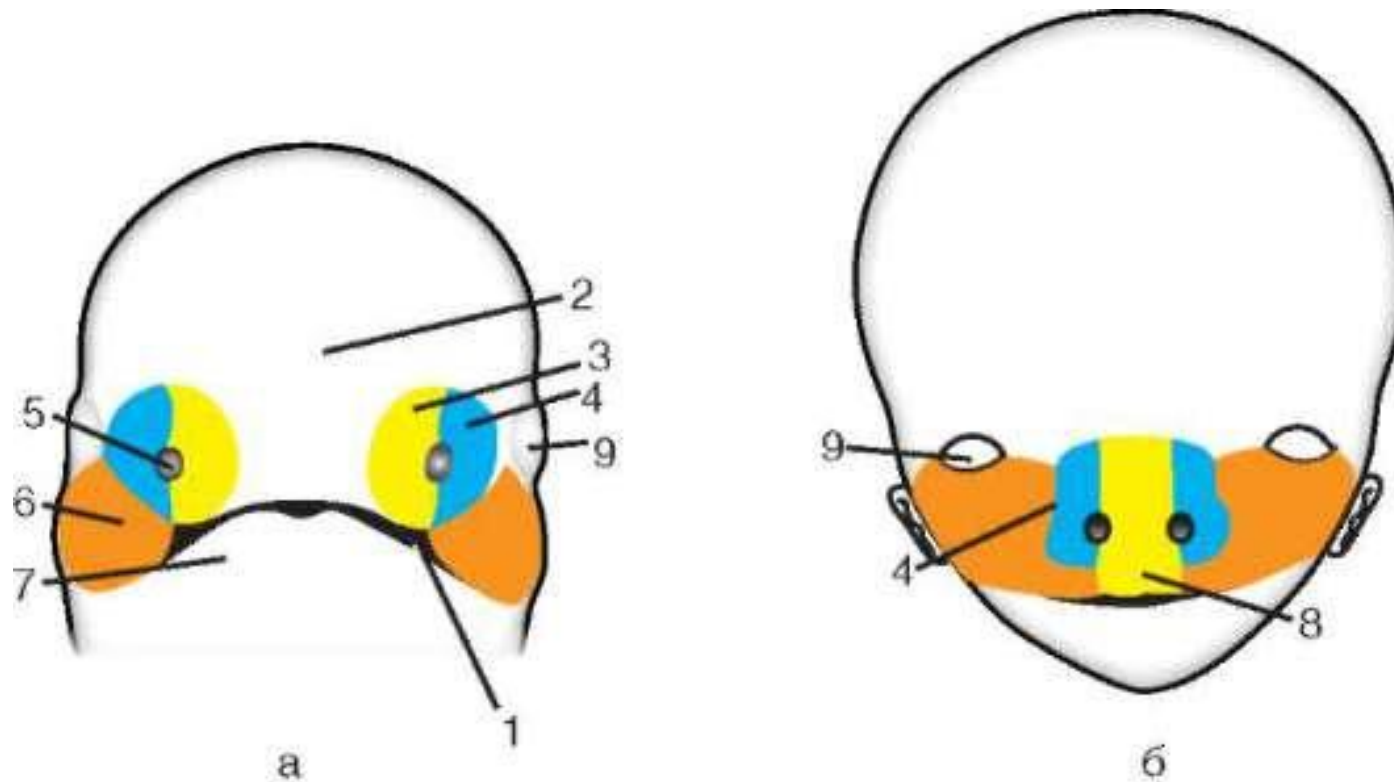
вид спереди



Голова человеческого зародыша (5—6 нед. развития)

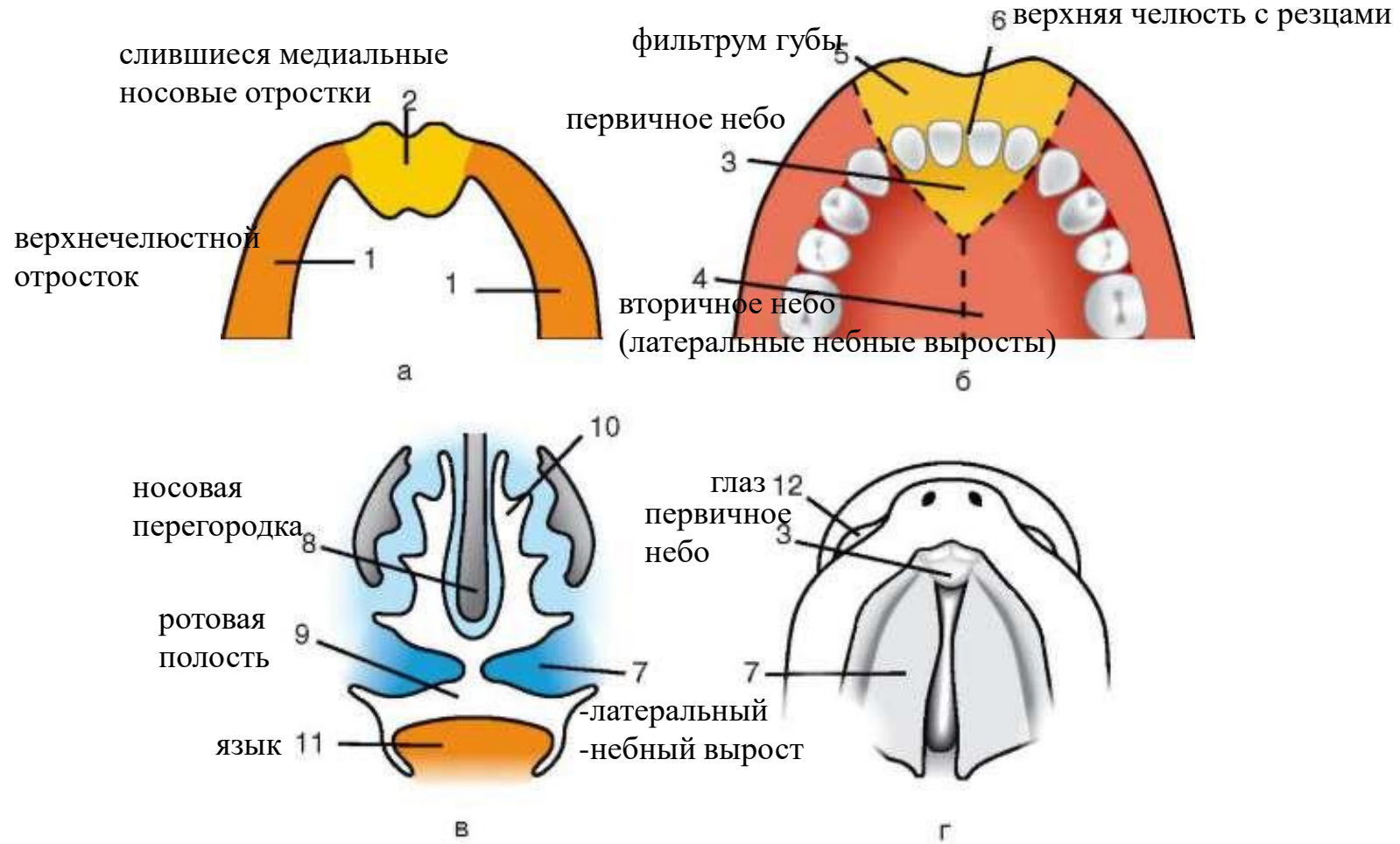
- 1 — лобный отросток;
- 2 — медиальный носовой отросток;
- 3 — латеральный носовой отросток;
- 4 — верхнечелюстной отросток первой жаберной (нижнечелюстной) дуги;
- 5 — нижнечелюстной отросток первой жаберной (нижнечелюстной) дуги;
- 6 — вторая (подъязычная) жаберная дуга;
- 7 — третья и четвертая жаберные дуги;
- 8 — положение будущего тела подъязычной кости;
- 9 — первый жаберный карман;
- 10 — ротовая бухта;
- 11 — носослезная борозда;
- 12 — зачаток правого глаза;
- 13 — правая обонятельная ямка.

Последовательные этапы формирования лица (вид спереди):

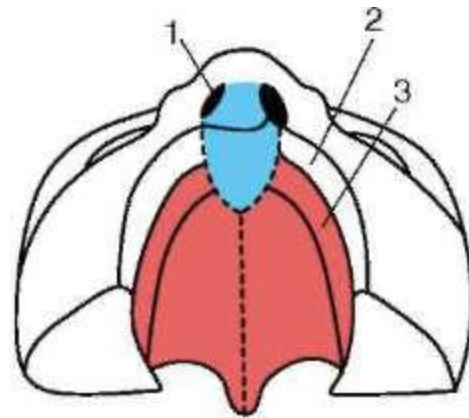


а - на 5-й неделе; б - на 10-й неделе. 1 - стомодеум; 2 - лобный (фронтальный) выступ; 3 - медиальный носовой отросток; 4 - латеральный носовой отросток; 5 - обонятельная ямка; 6 - верхнечелюстной отросток; 7 - закладка нижнечелюстной дуги; 8 - фильтр; 9 - глаз

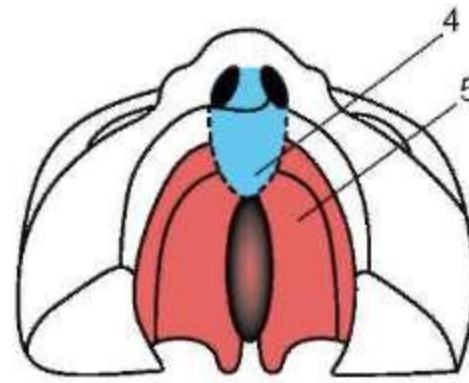
Формирование твердого неба:



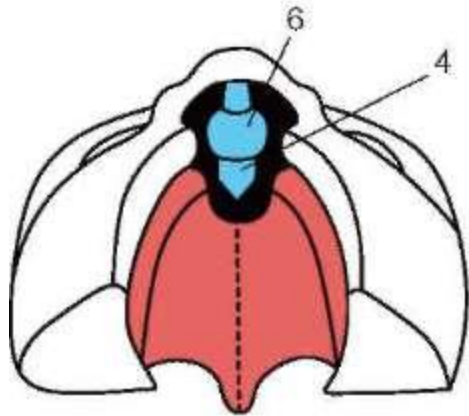
- а - схематичное изображение верхней челюсти (вид со стороны ротовой полости);
б - 10-я неделя развития (вид со стороны ротовой полости);
в - 8-я неделя развития (фронтальный срез);
г - 8-я неделя развития (вид со стороны ротовой полости).



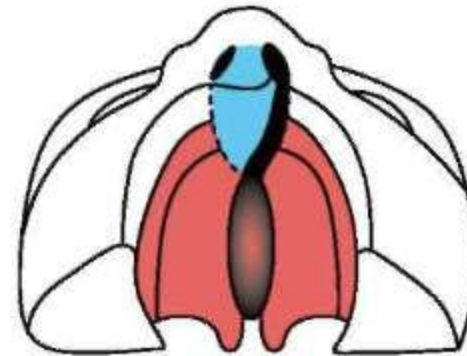
а



б



в



г

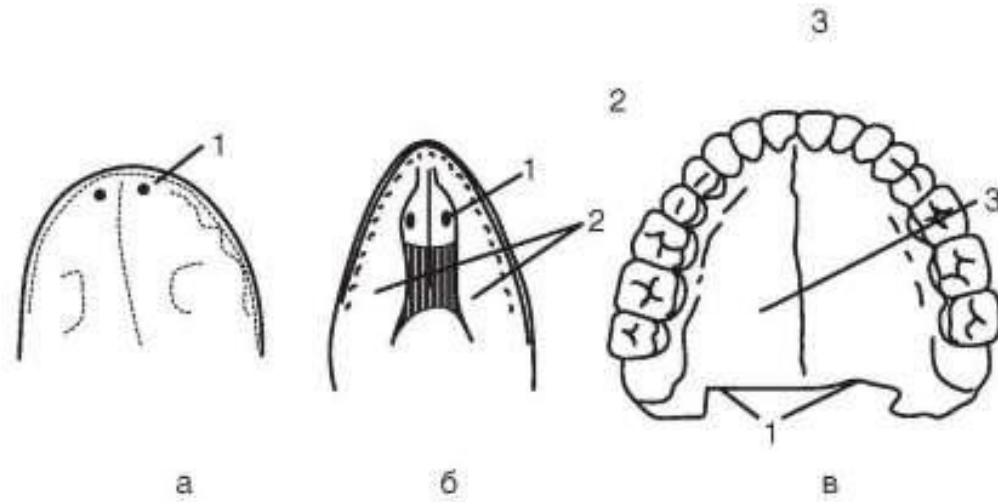
Различные варианты расщелины твердого неба и губы:

а - односторонняя расщелина губы; б - неполная расщелина неба; в - неполная двусторонняя расщелина губы и неба; г - полная односторонняя расщелина губы и неба;

1 - ноздря; 2 - губа; 3 - верхняя челюсть; 4 - первичное небо; 5 - вторичное небо; 6 - фильтр

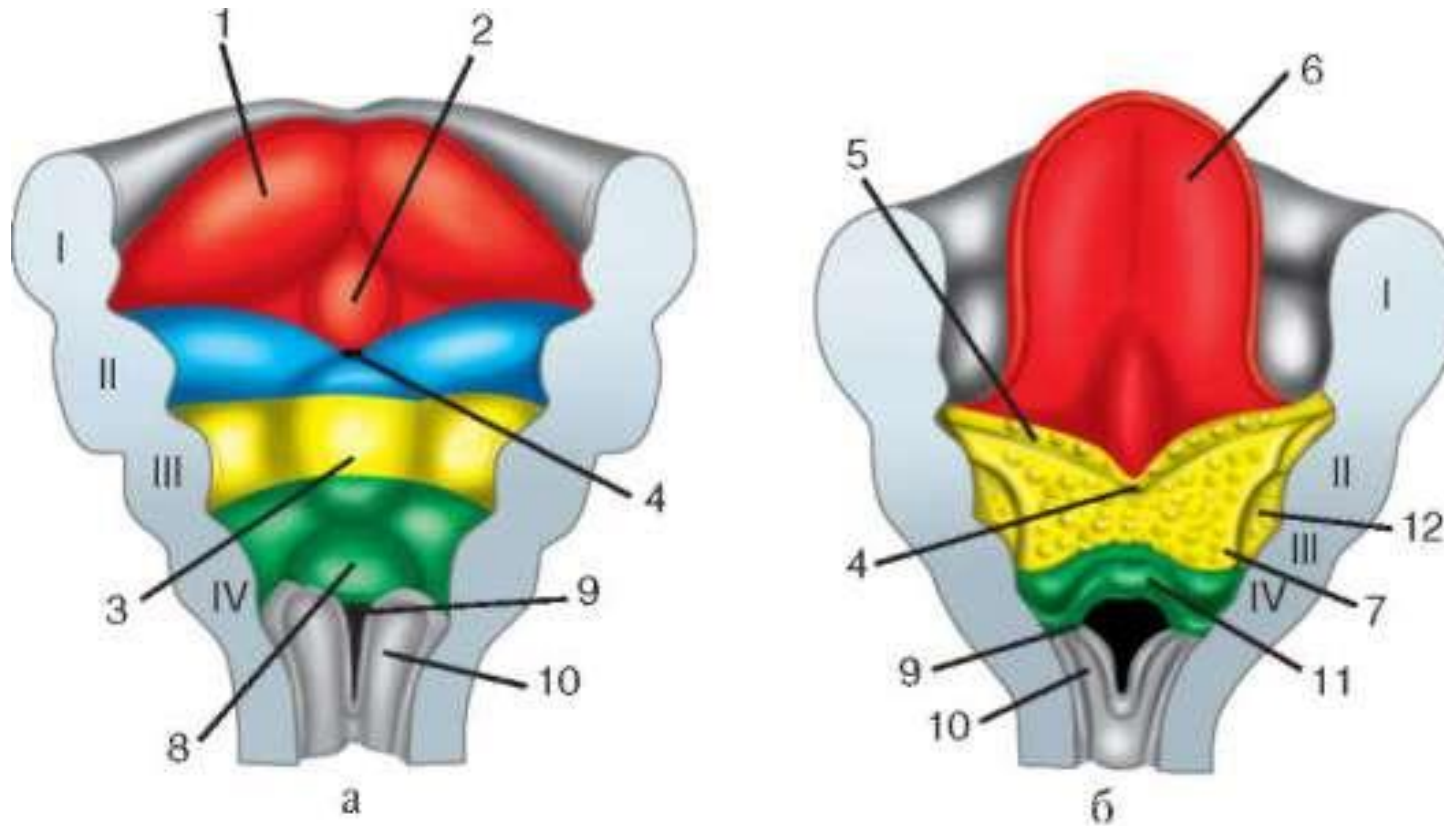
Крыша ротовой полости у позвоночных:

а - лягушка; б - ящерица; в - человек; г - неполная расщелина твердого нёба у человека; д - полная двусторонняя расщелина твердого нёба



2.3. Развитие языка

Развитие языка:



а - 5-недельный зародыш; б - 5-месячный плод; 1 - латеральный язычный бугорок; 2 - *tuberculum impar*; 3 - *copula* (скоба); 4 - *foramen coecum*; 5 - терминальная борозда; 6 - тело языка; 7 - корень языка; 8 - закладка надгортанного хряща; 9 - голосовая щель; 10 - черпаловидный бугорок; 11 - надгортанник, нёбная миндалина. I-IV - номера висцеральных дуг



Спасибо за внимание!