



ВЕРТЕБРОГЕНЕЗ: ЧТО ДОБАВИЛИ ОТКРЫТИЯ XXI ВЕКА В КЛАССИЧЕСКОЕ ПОНИМАНИЕ ЭМБРИОГЕНЕЗА ПОЗВОНОЧНИКА ВООБЩЕ И КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОЙ ЗОНЫ В ЧАСТНОСТИ. НАУЧНЫЙ ОБЗОР

И.М. Краснов¹, М.А. Мушкин², А.Ю. Мушкин^{2,3}

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Представлены классические концепции эмбриогенеза позвоночника, дополненные современными данными о роли факторов межклеточного матрикса, специфических молекул клеточной адгезии, сигнальных молекул, Hox- и Pax-генов, позволяющие приблизиться к пониманию молекулярно-генетических каскадов, возможно, регулирующих развитие осевого скелета. Особое внимание уделено данным о влиянии указанных факторов на морфогенез краниовертебральной зоны и ее пороки, прежде всего, связанные с нарушениями сегментации.

Ключевые слова: вертеброгенез, эмбриогенез позвоночника, краниовертебральная зона.

Для цитирования: Краснов И.М., Мушкин М.А., Мушкин А.Ю. Вертеброгенез: что добавили открытия XXI века в классическое понимание эмбриогенеза позвоночника вообще и краниовертебральной зоны в частности. Научный обзор // Хирургия позвоночника. 2024. Т. 21. № 2. С. 81–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2024.2.81-89>.

VERTEBROGENESIS: WHAT THE DISCOVERIES OF THE 21ST CENTURY ADDED INTO THE CLASSICAL UNDERSTANDING OF THE EMBRYOGENESIS OF THE SPINE IN GENERAL AND OF THE CRANIOVERTEBRAL ZONE IN PARTICULAR. SCIENTIFIC REVIEW

I.M. Krasnov¹, M.A. Mushkin², A.Yu. Mushkin^{2,3}

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

Classical concepts of embryogenesis of the spine, supplemented by modern data on the role of extracellular matrix factors, specific cell adhesion molecules, signaling molecules, and Hox and Pax genes are presented. They allow us to get closer to understanding the molecular genetic cascades possibly regulating the development of the axial skeleton. Particular attention is paid to the data on the influence of these factors on the morphogenesis of the craniovertebral zone and its defects, primarily associated with segmentation disorders.

Key Words: vertebrogenesis, embryogenesis of the spine, craniovertebral zone.

Please cite this paper as: Krasnov IM, Mushkin MA, Mushkin AYu. Vertebrogenesis: what the discoveries of the 21st century added into the classical understanding of the embryogenesis of the spine in general and of the craniovertebral zone in particular. Scientific review. Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika). 2024;21(2):81–89. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2024.2.81-89>.

Понимание механизмов эмбриогенеза позвоночника необходимо не только для объяснения разнообразия анатомических вариантов его развития, но и патологических процессов, которые могут развиваться на их фоне [1–4]. Среди всех отделов скелета человека краниовертебральное соч-

ленение (англ. craniovertebral junction, CVJ) обладает наиболее сложным диапазоном функций, обеспечивающих движения головы, защиту продолговатого мозга и краниальной части шейного отдела спинного мозга. Подобная функциональная уникальность требует особого развития формирующих CVJ

структур – затылочной кости, позвонков C₁, C₂ и относящихся к ним связок.

Цель исследования – представить современную концепцию эмбрионального развития позвоночника и возможные пути его регуляции в экспериментальной и потенциально практической вертебрологии.

Современная концепция эмбриогенеза позвоночника

NB! При подготовке обзора не ставилась задача описания всех этапов формирования эмбриона, в связи с чем мы останавливаемся на тех, которые имеют принципиальное значение для вертеброгенеза.

Нормальное эмбриональное развитие позвоночника включает 6 последовательных, но перекрывающихся фаз.

1. *Фаза гаструляции, формирования сомитов и нотохорда.* В первые две недели после оплодотворения человеческий эмбрион через этапы клеточных делений и перестроек образует однослойный эмбриобласт, расщепляющийся на эпи- и гипобласт, затем преобразуемый в трехслойный зародыш. Для понимания ранних фаз вертеброгенеза принципиальным является приобретение клетками эмбриона пространственной вентрально-дорсальной и краниокаудальной полярности, маркером чего является формирование первичной полоски, узелка Гензена и удлиняющегося нотохорда, с двух сторон окружаемого сомитной мезодермой, из которой в последующем и происходит осевой скелет [1–3, 5–9].

2. *Конденсация сомитной мезодермы, образование сомитов.* Первые сомиты (конденсаты мезодермальных клеток) появляются в начале третьей недели эмбриогенеза в будущем шейном отделе. К началу закрытия развивающейся нервной трубки присутствуют до пяти черепных сомитов; образование последующих в рострально-каудальном направлении сопровождается одновременной волной нейруляции. Считается, что осевая спецификация позвонка определяется разной степенью экспрессии различных гомеотических генов (Нох-гены, homeobox genes) на соответствующем уровне, что получило название «Нох-профиль», и подконтрольных им факторов транскрипции (см. ниже). В итоге на четвертой неделе беременности прилежащая к нервной трубке и сегментам хорды параксиальная мезодерма образует до 42 сомитов:

4 затылочных, 8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, 5 крестцовых и 8–10 копчиковых [3, 10–15].

3. *Формирование склеротома и дермомиотома.* Регулируемая нотохордом и вентральной пластинкой дна нервной трубки дифференциация клеток сомита приводит к формированию его сегментов – медиального (склеротом, дает начало осевому скелету), наружного (дерматом, формирует дерму и подкожные ткани спины) и внутреннего (миотом, определяет разви-

тие миоцитов дорсальной мускулатуры туловища), экспрессирующих разные молекулярные маркеры: склеротом – Pax-1 и Pax-9, дермомиотом – Pax-3 и Pax-7, а также Myo-D и другие.

События фаз 1–3 эмбрионеза представлены на рис. 1.

Последующее развитие сомитов принято разделять на 3 последовательные фазы [3, 12, 16].

4. *Формирование мембранозного сомита и ресегментация.* На 5-й неделе беременности все сомиты,

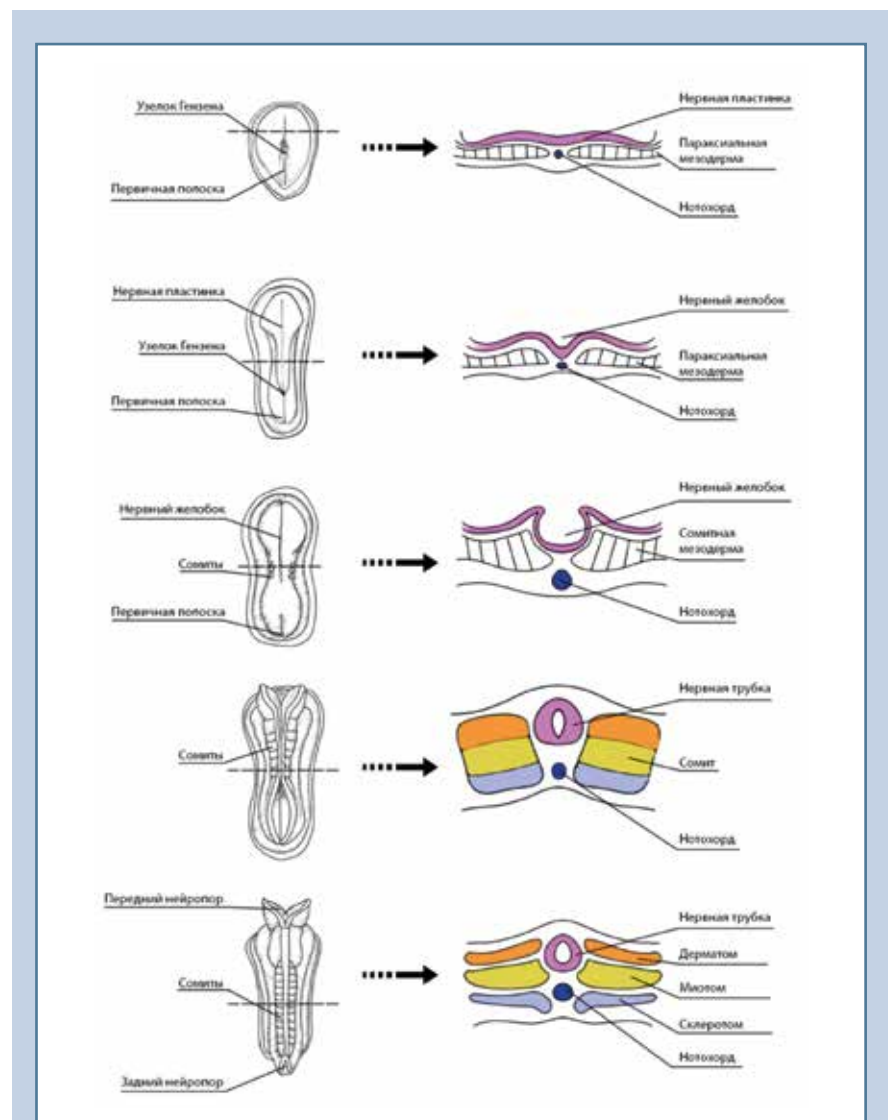


Рис. 1

События фаз 1–3 эмбриогенеза: пояснения в тексте (рисунок Я.Э. Сазонова по эскизу авторов)

за исключением нескольких краниальных, подвергаются реорганизации их рострально-каудальных границ – процессу ресегментации. При этом каждый склеротом делится на краниальную и каудальную половины, экспрессирующие разные наборы клеточных и молекулярных маркеров. Плотная каудальная часть склеротома соединяется с менее плотной краниальной частью нижележащего, образуя тело позвонка, не соответствующее исходной сегментации (этот процесс получил название «метамерный сдвиг»). Заполненная мезенхимой щель между новыми позвонками (щель фон Эбнера) превращается в межпозвонковые диски, в центре которых остается единственное образование, полностью происходящее из хорды, – пульпозное ядро. После метамерного сдвига спинно-мозговые нервы, первоначально вышедшие из нервной трубки, оказываются между прехрящевыми телами позвонков и, проникнув в центр склеротома, иннервируют сегментарные миотомы. Вблизи центра формируются сегментарные артерии.

CVJ развивается из четвертого затылочного, а также первого и второго шейных склеротомов. Четвертый затылочный или так называемый переходный склеротом проатланта образуется в результате слияния каудальной половины четвертого сомита и ростральной – пятого (в отечественной литературе термином «проатлант» обычно обозначают кость между затылочной костью и позвонком C_1). На границе сегментации образуется линия разрыва, представляющая собой окончательное клеточное разделение черепа и позвоночника. Таким образом, из четвертого затылочного склеротома (4-й и 5-й сомиты) происходят мышечки и кондиллярные отростки, кольцо большого затылочного отверстия (БЗО), часть зуба C_2 , а также апикальная, крестообразная и крыловидная связки. Первый шейный склеротом (5-й и 6-й сомиты) дает начало всем составляющим атланта и большей части зуба C_2 ; второй шейный склеротом (6-й и 7-й сомиты) – осталь-

ной части второго шейного позвонка. В итоге из восьми шейных сомитов развиваются семь шейных позвонков (рис. 2) [3, 12, 16–19].

Сомиты 4–7 в процессе ресегментации образуют проатлант (ПА), первый (C_1) и второй (C_2) шейный склеротомы, межпозвонковые ободочные зоны (MOZ_{1-3}), из которых, в свою очередь, формируются следующие анатомические образования:

- из ПА – скат затылочной кости (С), его передний бугорок (ПБС), базион (Б), затылочные мышечки (ЗМ), края БЗО (КБЗО), опистион (О), а также верхушка зубовидного отростка C_2 (ВЗО);

- из C_1 – базальный сегмент зубовидного отростка C_2 (БСЗО), а также передняя дуга атланта C_1 (ПДА), его латеральные массы (ЛМА), верхние и нижние суставные поверхности (ВСПА и НСПА) и задняя дуга (ЗДА);

- из C_2 – тело эпистрофея (ТЭ), его верхние и нижние поверхности (ВСПЭ и НСПЭ);

- из MOZ_1 – верхний синхондроз зубовидного отростка (ВСЗО);

- из MOZ_2 – нижний синхондроз зубовидного отростка (НСЗО);

- из MOZ_3 – первый межпозвонковый диск (МД).

5. Фаза хондрификации. Образование центров хондрификации, начиная с шестой недели эмбриогенеза в шейно-грудном отделе и распространяясь краниально и каудально, индуцируется секретлируемыми веществами нотохорда и нервной трубки. Как правило, в каждом позвонке появляются три парных центра хондрификации: вентральные (тело позвонка) окружают нотохорд вентральнее нервной трубки; дорсальные формируют задние дуги и остистые отростки; третьи (межуточные) развиваются между дорсальной и вентральной парами, формируя поперечные отростки и реберные дуги. Вентральные центры появляются раньше дорсальных, при этом кольцо межпозвонкового диска формируется из сгущающихся вокруг нотохорда клеток в то время, как его физалиформные клетки образуют центрально расположенное

студенистое ядро. Передняя и задняя продольные связки (ALL и PLL) формируются на этом же этапе из окружающих хрящевые позвонки мезенхимных клеток [3, 16].

6. Фаза оксификации. Окостенение позвонков начинается на восьмой-девятой неделе эмбриогенеза и продолжается после рождения. Оксификация центров в телах позвонков происходит немного раньше окостенения дорсальной дуги, начинается в груднопоясничном отделе (Th_{10-L_1}), быстро распространяется краниально до Th_2 и каудально до L_4 ; более краниальные и каудальные позвонки вовлекаются позже. В свою очередь, окостенение дорсальных дуг начинается одновременно от C_1 до L_1 и продолжается в краниокаудальном направлении. Все центры окостенения становятся видимыми к 14 неделям беременности [3, 16, 20].

Краниально и каудально от вентральных центров окостенения дифференцируются хрящевые замыкательные пластинки, на периферии которых между межпозвонковым диском и расширяющимся центром окостенения позвонка находится эллипсоидный кольцевой апофиз с относительно более прочной латеральной и вентральной частями. Вторичные центры окостенения в апофизах, верхушках остистых и поперечных отростков развиваются лишь к 11–14 годам после рождения, к 15–16 годам они сливаются. Полное срастание первичных и вторичных центров окостенения происходит в старшем подростковом возрасте.

В итоге основные периоды вертеброгенеза можно представить следующим образом (табл. 1).

Вклад открытий XXI века в понимание врожденной и наследственной вертебральной патологии

Достижения эмбриологии и молекулярной генетики помогли приблизиться к пониманию механизмов кодирования генетических программ и их зависимости от факторов микроокружения. Сведения о биохимиче-

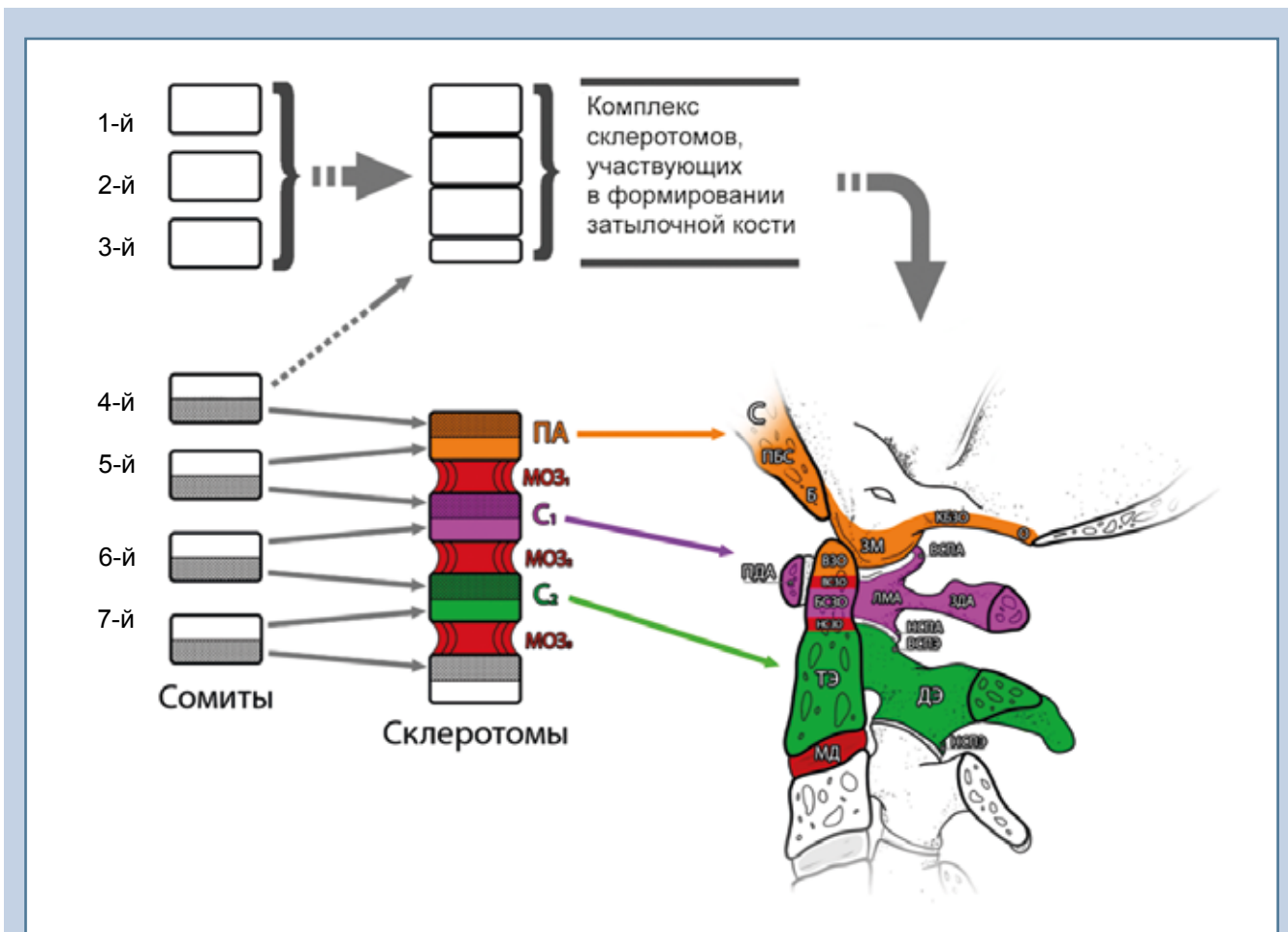


Рис. 2
 Схема распределения сомитов в результате ресегментации (рисунки Я.Э. Сазонова по эскизу авторов)

Таблица 1
 Детерминированные периоды пренатального и постнатального вертеброгенеза

Пренатальные фазы вертеброгенеза	
Сомитизация параксиальной мезодермы	4-я неделя
Формирование мембранозного сомита и ресегментация	5-я неделя
Появление центров хондрификации	6-я неделя
Начало оссификации позвонков (появление ядер окостенения)	8–9-я неделя
Визуализация всех центров окостенения позвоночника	14-я неделя
Постнатальные фазы вертеброгенеза	
Появление ядра окостенения зуба С ₂	3 года
Слияние зубовидного отростка и тела С ₂ позвонка, полное окостенение зуба	4–6 лет
Слияние ядра окостенения зуба и зубовидного отростка С ₂	6 лет
Появление очагов оссификации замыкательных пластинок тел позвонков	11–14 лет
Слияние очагов оссификации замыкательных пластинок тел позвонков	15 лет
Слияние первичных и вторичных центров окостенения позвоночника	15–16 лет
Завершение постнатального формирования костных компонентов шейного отдела позвоночника, синостозирование апофизов тел позвонков	14–17 лет

ских градиентах, морфогенах, механических силах, клеточной миграции и клеточной адгезии формируют общую концепцию эмбриогенеза врожденных аномалий позвоночника, в том числе зоны краниовертебрального перехода [12, 19].

Молекулы морфогенеза. Основной гисто- и органогенеза являются снижение плюрипотентности клеток и дифференцировка клеточных линий, обеспечивающие с первых клеточных делений позиционную информацию и биохимическую специфичность клеток [21]. При этом морфогенез определяется ограниченным набором процессов деления, изменения формы, состава, миграции и роста клеток. Влияющим на эти процессы считается внеклеточный матрикс (extracellular matrix, ECM), представляющий высокоорганизованную совокупность коллагена, протеогликанов и других макромолекул.

Согласно концепции системы движения, на стадии дифференцировки в результате взаимодействия с ним клетки приобретают морфофункциональную полярность, способствующие диффундировать в соответствующие области эмбриона и образовывать с помощью молекул клеточной адгезии специфические ассоциации [22–25].

Помимо распознавания сигналов ECM, коммуникация мигрирующих клеток осуществляется также сигнальными молекулами дальнего действия – морфогенами, которые благодаря градиенту концентрации регулируют дифференциальную экспрессию генов и контролируют спецификацию клеток в тканях. Молекулы морфогена высвобождаются из локального, но динамичного источника, собираются вместе и/или с другими молекулами и благодаря ограниченной диффузии движутся через внеклеточную среду. Форма градиента определяется интенсивностью выделения, диффузионной способностью морфогена и кинетикой его клиренса в тканях-мишенях. Взаимодействуя с гепарансульфат-протеогликанами (heparan sulfate proteoglycans, HSPG) и другими

внеклеточными белками, морфогены привязываются к поверхности клетки, влияя на их транспортировку и рецепцию. Линейный перенос морфогена может влиять на внутриклеточные сигнальные пути, что приводит к ступенчатой активации эффекта транскрипции (считывания), являющегося частью реакции целевого гена на концентрацию и продолжительность воздействия морфогена. Таким образом, гены-мишени регулируются не только благодаря сигнальному пути морфогена, но и с помощью ранее существовавших факторов и перекрестных взаимодействий. Механизмы обратной связи уравнивают колебания продукции морфогенов, влияют на интерпретацию сигналов и масштабируют формирование опосредованного ими паттерна [26–28].

Ключевые гены, регулирующие вертеброгенез. Считается, что решающую роль в контроле развития краниоцервикального соединения играют гены, относящиеся к гомеобоксу (Нох) и парному боксу (Рах) [29].

Нох-гены участвуют в создании молекулярной системы координат, определяющей основной план строения эмбриона. Исследования функций кодируемых Нох-генами белков показали, что они участвуют в дифференцировке клеток и развитии органов, даже во взрослом возрасте участвуя в гемопоэзе, создании нейронных цепей и регенерации тканей [30–34]. Нох-белки связаны с широким спектром патологий, развивающихся на фоне мутаций или неправильной регуляции [35, 36], в том числе трансформацией позвонков: так, у мышей избыточная экспрессия Нох-7 приводит к задней транслокации шейных позвонков, в результате чего последние затылочные сомиты вместо формирования затылочной кости образуют aberrantную кость – проатлант. Истинный атлант вместо этого образуется с полным телом позвонка [3].

Все Рах-гены у позвоночных содержат высококонсервативную последовательность ДНК, называемую «paired box». Кодируемые Рах-белки, часто называемые главными регуляторами,

являются тканеспецифичными факторами транскрипции, на протяжении клеточной дифференцировки управляющими развитием, структурированием и функцией тканей в органах посредством поддержания идентичности клеток. Несмотря на изученную функцию Рах-белков при развитии аномалий, роль их изоформ в эмбриогенезе краниовертебральной патологии продолжает изучаться [37–39].

Ключом к пониманию анатомии пороков развития позвонков может служить регуляция механизмов сегментации: если Нох-гены определяют рострально-каудальную идентичность клеток внутри сомитов после первичной сегментации, то экспрессия Рах-1 играет центральную роль в ресегментации, влияя на клеточное разделение между тканями [40]. Из девяти известных Рах-генов все, кроме Рах-1 и -9, участвуют в развитии центральной нервной системы. Указанные исключения, особенно Рах-1, контролируют формирование границ между тканями (клеточными популяциями): предположительно, он кодирует фактор транскрипции благодаря регуляции молекул, экспрессируемых разными популяциями поверхностных клеток [41, 42], необходимых для ресегментации молекул клеточной адгезии (таких, как NCAM (цитотактин)) и межклеточной коммуникации (таких, как коннексины) [41, 43–46]. При этом действие Рах-1 на содержащую мезенхиму будущего межпозвоночного диска межпозвоночную пограничную зону (intervertebral boundary zone, IBZ) помогает зонированию (сегрегации) склеротомов.

Экспрессия Рах-1 обнаруживается в предвременно дифференцированных сомитах очень рано: опосредованные белком SHH (Sonic Hedgehog) сигналы от хорды и вентральной пластинки дна нервной трубки индуцируют деление сомита на склеротом и дермомиотом, что совпадает с интенсивной экспрессией Рах-1 вентральной части склеротома, указывая на его роль в дорсовентральной спецификации сомитов [47, 48]. После дифференцировки сомита экс-

прессия *Rax-1* отмечается как в латеральных, так и в аксиальных склеротомах, где его колебания совпадают с критическими событиями ресегментации. Например, во время конденсации в склеротоме рыхлой и плотной половин экспрессия *Rax-1* слаба в рыхлоклеточных зонах предпозвонок, но интенсивна в пределах IBZ [41, 48]. Позже, в период хондрификации и образования гомогенного тела позвонка, *Rax-1* репрессируется, но сохраняется на высоких уровнях в межтеловых зонах, где происходит разделение центров до тех пор, пока не начинается формирование межпозвоночного диска. Уровень *Rax-1* также повышается во время конденсации латерального склеротома с образованием нервной дуги [48–51].

Напротив, нормальное слияние некоторых соседних склеротомов происходит только тогда, когда экспрессия *Rax-1* выключена. В CVJ куриных эмбрионов репрессия *Rax-1* синхронизирована с моментом слияния затылочных склеротомов в базиоципитальный. Слияние двух зачатков зуба C_2 с его телом совпадает со снижением регуляции гена *Rax-1*, в то время как эктопическая экспрессия *Rax-1* нарушает формирование зубовидного отростка и основания затылочной кости [48, 51]. *Rax-1* высоко экспрессируется в переходной зоне между проатлантом и первым шейным склеротомом. Таким образом, он может играть роль в сегментарном отделении головы от туловища. Волнистые мутанты *Rax-1* у мышей ассоциируются с множественным слиянием тел позвонков и слиянием зубовидного отростка с передней дугой атланта, что напоминает синдром Клиппеля – Фейля у человека [51, 52].

Вполне возможно, что дефекты гипер- и гипосегментации у людей могут быть объяснены чрезмерной или недостаточной экспрессией *Rax-1* в определенные периоды развития позвонков. Под контролем *Rax*- и *Hox*-генов гипоцентр проатланта образует передний бугорок ската, тогда как его центр – вершину зуба и апикальную связку. Нервная дуга делится

на вентрально-ростральный сегмент, формирующий затылочные мышечки, передний край БЗО, крыловидные и крестообразные связки, и дорсально-каудальный, который образует заднюю дугу и латеральные массы атланта [12, 39]. На ранней стадии развития плотная полоска соединительной ткани образует вентральное каждого сегмента позвонка дугу. Связанная с проатлантом гипохордальная дуга обычно регрессирует, а та, которая связана с первым шейным сомитом, способствует формированию передней дуги C_1 [12, 53, 54].

Мезодерма и эктодерма участвуют в развитии задней черепной ямки и росте частей черепа, расположенных впереди от хорды [55], в то время как части, расположенные каудальнее спинки седла, имеют позвоночное, в том числе хордальное (*chorda dorsalis*) происхождение [56]. Для ската характерен эндохондральный остеогенез – то есть исходное образование хряща с последующей его реабсорбцией и оксификацией [57]. В процессе развития нотохорд выходит из основания черепа на наружную поверхность будущего ската, где образуются иррегулярные отростки [56]. В *os basisphenoidale* хорда достигает каудальной части гипофиза, где начинается развитие основание черепа [58]. Мозг окружается толстой массой мезэнхимы, охватывающей хорду и формирующей скат и спинку седла [59]. Эти механизмы полностью объясняют склонность к формированию в этой зоне таких опухолей, как хордомы и хондромы/хондросаркомы.

Ген *Rax-1* также участвует в формировании такого порока, как срединный (третий) затылочный мышцелок (так называемый *condylus tertius*) – расположенный впереди от БЗО остатка затылочного позвонка, иногда срастающийся с зубом или атлантом и ограничивающий движения CVJ [53]. В свою очередь, с атланто-осевой нестабильностью ассоциируется гипоплазия затылочных мышцелков и *condylus tertius*, сопровождающаяся не только сохранением проатлан-

та, но и гипоплазией зубовидного отростка, стенозом БЗО и шейного отдела позвоночного канала, компрессией продолговатого мозга и позвоночной артерии, слабостью поперечных связок [54].

Группы молекул, участвующих в вертеброгенезе. Достижения молекулярной генетики последних 20 лет позволили приблизиться к пониманию молекулярно-генетических сигнальных каскадов, имеющих решающее значение в развитии осевого скелета. Благодаря Williams et al. [60] удалось выделить группы генов и белков, участвующих в процессах эмбрионального вертеброгенеза, и характерные заболевания, обусловленные нарушением деятельности соответствующих молекул. Так, при синдроме Клиппеля – Фейля, характеризующемся прежде всего нарушением сегментации шейных позвонков, ряд авторов выделяет мезэнхимальный гомеобокс *Meox-1* (*Mesenchyme Homeobox-1*) как один из пусковых агентов дифференцировки склеротома [61], с которым взаимодействуют *Rax-1* и *Rax-9*, индуцируя экспрессию *Varx-1* [60, 62, 63]. Активация механизма положительной обратной связи *Varx1-Sox-9* позволяет склеротому реагировать на передачу костными морфогенными белками (*bone morphogenetic protein*, BMP) сигналов для дифференцировки хондроцитов [64–66]. Таким образом, *Varx-1* имеет решающее значение для их формирования при развитии тел позвонков и межпозвоночных дисков [67, 68]. Pang и Thompson называют *Rax-1* геном ресегментации [40]. Среди молекулярных маркеров аномалии критически важными считаются отражающие полярность склеротома ростральные (*Mesp-2* и *Tbx-18*) и каудальные (*Ripply-1* и *-2*, *Uncx-4.1* и *Rax-1/9*) [69–71]. Идентификация мутаций в гене *GDF6* при синдроме Клиппеля – Фейля предполагает его важную роль в сегментации позвонков [72, 73].

Примеры некоторых процессов и регулирующих их агентов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Некоторые сигнальные молекулы, контролирующие фазы эмбрионального вертеброгенеза

Сигнальные молекулы	Ключевой подконтрольный процесс
Рах-1, SHH	Дифференцировка сомита
Меох-1, Рах-1, Рах-9, Варх-1, Сох-9, BMP	Дифференцировка склеротома
TBX-18, UNCX-4.1, GDF-6, Mesp-2, Ripply-1/2, Рах-1/9	Ресегментация

Заключение

Посвященные регуляции эмбриогенеза классические эксперименты конца прошлого столетия в начале наступившего были дополнены выделением групп молекулярных маркеров и генов, ответственных за образование определенных анатомических структур и их патологии. Краниовертебральная зона как анатомически наиболее сложная

из всех отделов осевого скелета может стать объектом изучения фундаментальных механизмов патологического вертеброгенеза и возможностей его регуляции.

Новые знания могут не только приблизить к направленному созданию экспериментальных моделей врожденных пороков осевого скелета, но и стать основой для таргетных способов влияния на такие состояния,

как первичные аномалии сегментации позвонков и ребер, их вторичное (в том числе послеоперационное) синостозирование, а также формирование послеоперационного костного блока. Таким образом, они могут иметь неожиданные прикладные эффекты, что с учетом стремительно накопления научных знаний может стать одним из направлений вертебрологии в будущем.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Проведение исследования одобрено локальными этическими комитетами учреждений.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература/References

- Menezes AH, Ryken TC, Brockmeyer DL.** Abnormalities of the craniocervical junction. In: McClone DG, ed. Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001:400–422.
- O’Rahilly R, Meyer DB.** The timing and sequence of events in the development of the human vertebral column during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)*. 1979;157:167–176. DOI: 10.1007/BF00305157.
- Brockmeyer DL.** Advanced Pediatric Craniocervical Surgery. 1th ed. Thieme, 2006:1–30.
- Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю., Губин А.В.** Вертебральная патология в синдромах. Новосибирск, 2016. [Ulrikh EV, Mushkin AYU, Gubin AV. Vertebral Pathology in Syndromes. Novosibirsk, 2016].
- Modak SP.** [Experimental analysis of the origin of the embryonic endoblast in birds]. *Rev Suisse Zool*. 1966;73:877–908. In French.
- Nicolet G.** [An autoradiographic study of the presumptive fate of the primitive streak in chick embryos]. *J Embryol Exp Morphol* 1970;23:70–108. In French.
- Nicolet G.** Avian gastrulation. *Adv Morphog* 1971;9:231–262. DOI: 10.1016/B978-0-12-028609-6.50019-8.
- Rosenquist GC.** A radioautographic study of labeled grafts in the chick blasto-derm: development from primitive-streak stages to stage 12. *Contrib Embryol*. 1966;38(262):71–110.
- Vakaet L.** Some new data concerning the formation of the definitive endoblast in the chick embryo. *J Embryol Exp Morphol* 1962;10:38–57.
- Bagnall KM, Sanders EJ, Higgins SJ, Leam H.** The effects of somite removal on vertebral formation in the chick. *Anat Embryol (Berl)*. 1988;178:183–190. DOI: 10.1007/BF02463652.
- Flint OP, Ede DA, Wilby OK, Proctor J.** Control of somite number in normal and amputated mutant mouse embryos: an experimental and a theoretical analysis. *J Embryol Exp Morphol*. 1978;45:189–202.
- Menezes AH.** Craniocervical developmental anatomy and its implications. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:1109–1122. DOI: 10.1007/s00381-008-0600-1.
- Muller F, O’Rahilly R.** Somitic-vertebral correlation and vertebral levels in the human embryo. *Am J Anat* 1986;177:3–19. DOI: 10.1002/aja.1001770103.
- Parke WW.** Development of the spine. In: Herkowitz HN, Garfin SR, Balderston RA, Eismont FJ, Bell GR, Wiesel SW, eds. Rothman-Simeone the Spine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999:3–27.
- Tam PP.** The control of somitogenesis in mouse embryos. *J Embryol Exp Morphol*. 1981;65(Suppl):103–128.
- Menezes AH.** Embryology, development, and classification of disorders of the craniovertebral junction. In: Bambakidis NC, Dickman CA, Spetzler RF, Sonntag VKH, eds. *Surgery of the Craniovertebral Junction*. Thieme Medical Publishers, 2013:3–12.
- Choi KS, Cohn MJ, Harfe BD.** Identification of nucleus pulposus precursor cells and notochordal remnants in the mouse: implications for disk degeneration and chordoma formation. *Dev Dyn*. 2008;237:3953–3958. DOI: 10.1002/dvdy.21805.
- Slipka J, Tonar Z.** Outlines of Embryology. 2nd ed. Charles University in Prague, Karolinum Press, 2019.
- Flynn JM, Weinstein S, eds.** Lovell and Winter’s Pediatric Orthopaedics. 8th ed. LWW, 2020.
- Садюфьева В.И.** Нормальная рентгеноанатомия костно-суставной системы детей. Л., 1990. [Sadofieva VI. Normal X-ray Anatomy of the Osteoarticular System in Children. Leningrad, 1990].
- Wolpert L.** Positional information and pattern formation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1981;295:441–450. DOI: 10.1098/rstb.1981.0152.
- Loganathan R, Rongish BJ, Smith CM, Filla MB, Czirok A, Benazeraf B, Little CD.** Extracellular matrix motion and early morphogenesis. *Development*. 2016;143:2056–2065. DOI: 10.1242/dev.127886.
- Saiyin W, Li L, Zhang H, Lu Y, Qin C.** Inactivation of FAM20B causes cell fate changes in annulus fibrosus of mouse intervertebral disc and disc defects via the alter-

- ations of TGF- and MAPK signaling pathways. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865:165555. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165555.
24. **Shi DL.** Planar cell polarity regulators in asymmetric organogenesis during development and disease. *J Genet Genomics.* 2023;50:63–76. DOI: 10.1016/j.jgg.2022.06.007.
 25. **Simonova OB, Burdina NV.** [Morphogenetic movement of cells in embryogenesis of *Drosophila melanogaster*: mechanism and genetic control]. *Ontogenez.* 2009;40(5):355–372. In Russian.
 26. **Ashe HL, Briscoe J.** The interpretation of morphogen gradients. *Development.* 2006;133:385–394. DOI: 10.1242/dev.02238.
 27. **Rogers KW, Schier AF.** Morphogen gradients: from generation to interpretation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:377–407. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154148.
 28. **Barresi MJF, Gilbert SF.** *Developmental Biology.* Oxford University Press, 2020. 758 p.
 29. **Zeoli T, Iwanaga J, Bui CJ, Dumont AS, Tubbs RS.** Duplication of the odontoid process with other congenital defects of the craniocervical junction: case report and review of the literature. *Anat Cell Biol.* 2020;53:522–526. DOI: 10.5115/acb.20.189.
 30. **Collins EM, Thompson A.** HOX genes in normal, engineered and malignant hematopoiesis. *Int J Dev Biol.* 2018;62:847–856. DOI: 10.1387/ijdb.180206at.
 31. **Gofflot F, Lizen B.** Emerging roles for HOX proteins in synaptogenesis. *Int J Dev Biol.* 2018;62:807–818. DOI: 10.1387/ijdb.180299fg.
 32. **Philippidou P, Dasen JS.** Hox genes: choreographers in neural development, architects of circuit organization. *Neuron.* 2013;80:12–34. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.09.020.
 33. **Roux M, Zaffran S, Zappavigna V, Conway SJ.** Hox genes in cardiovascular development and diseases. *J Dev Biol.* 2016;4:14. DOI: 10.3390/jdb4020014.
 34. **Schiedmeier B, Santos AC, Ribeiro A, Moncaut N, Lesinski D, Auer H, Kornacker K, Ostertag W, Baum C, Mallo M, Klump H.** HOXB4's road map to stem cell expansion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:16952–16957. DOI: 10.1073/pnas.0703082104.
 35. **Shah N, Sukumar S.** The Hox genes and their roles in oncogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:361–371. DOI: 10.1038/nrc2826.
 36. **Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Sener EC, Nester MJ, Oystreck DT, Chan WM, Andrews C, Erickson RP, Engle EC.** Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet.* 2005;37:1035–7. DOI: 10.1038/ng1636.
 37. **Dahl E, Koseki H, Balling R.** Pax genes and organogenesis. *Bioessays.* 1997;19:755–765. DOI: 10.1002/bies.950190905.
 38. **Deutsch U, Dressler GR, Gruss P.** Pax 1, a member of a paired box homologous murine gene family, is expressed in segmented structures during development. *Cell.* 1988;53:617–625. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90577-6.
 39. **Menezes AH, Fenoy KA.** Remnants of occipital vertebrae: proatlal segmentation abnormalities. *Neurosurgery.* 2009;64:945–954. DOI: 10.1227/01.NEU.0000345737.56767.B8.
 40. **Pang D, Thompson DN.** Embryology and bony malformations of the craniovertebral junction. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:523–564. DOI: 10.1007/s00381-010-1358-9.
 41. **Smith CA, Tuan RS.** Human PAX gene expression and development of the vertebral column. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(302):241–250.
 42. **Wallin J, Mizutani Y, Imai K, Miyashita N, Moriwaki K, Taniguchi M, Koseki H, Balling R.** A new Pax gene, Pax-9, maps to mouse chromosome 12. *Mamm Genome.* 1993;4:354–358. DOI: 10.1007/BF00360584.
 43. **Pedrosa AE, de Azevedo GBL, Cardoso JV, Guimar es JAM, Defino HLA, Perini JA.** Polymorphisms in paired box 1 gene were associated with susceptibility of adolescent idiopathic scoliosis: A case-control study. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2022;13:318–324. DOI: 10.4103/jcvjs.jcvjs_54_22.
 44. **Jones FS, Chalepakis G, Gruss P, Edelman GM.** Activation of the cytotactin promoter by the homeobox-containing gene *Evx-1*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:2091–2095. DOI: 10.1073/pnas.89.6.2091.
 45. **Jones FS, Prediger EA, Bittner DA, De Robertis EM, Edelman GM.** Cell adhesion molecules as targets for Hox genes: neural cell adhesion molecule promoter activity is modulated by cotransfection with *Hox-2.5* and *-2.4*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:2086–2090. DOI: 10.1073/pnas.89.6.2086.
 46. **Musil IS, Goodenough DA.** Gap junctional intercellular communication and the regulation of connexin expression and function. *Curr Opin Cell Biol.* 1990;2:875–880. DOI: 10.1016/0955-0674(90)90086-t.
 47. **Koseki H, Wallin J, Wilting J, Mizutani Y, Kispert A, Ebensperger C, Herrmann BG, Christ B, Balling R.** A role for Pax-1 as a mediator of notochordal signals during the dorsoventral specification of vertebrae. *Development.* 1993;119:649–660. DOI: 10.1242/dev.119.3.649.
 48. **Wilting J, Ebensperger C, Mller TS, Koseki H, Wallin J, Christ B.** Pax-1 in the development of the cervico-occipital transitional zone. *Anat Embryol (Berl).* 1995;192:221–227. DOI: 10.1007/BF00184746.
 49. **Dietrich S, Gruss P.** Undulated phenotypes suggest a role of Pax-1 for the development of vertebral and extravertebral structures. *Dev Biol.* 1995;167:529–548. DOI: 10.1006/dbio.1995.1047.
 50. **Dietrich S, Schubert FR, Gruss P.** Altered Pax gene expression in murine notochord mutants: the notochord is required to initiate and maintain ventral identity in the somite. *Mech Dev.* 1993;44:189–207. DOI: 10.1016/0925-4773(93)90067-8.
 51. **Wallin J, Wilting J, Koseki H, Fritsch R, Christ B, Balling R.** The role of Pax-1 in axial skeleton development. *Development.* 1994;120:1109–1121. DOI: 10.1242/dev.120.5.1109.
 52. **Stapleton P, Weith A, Urb nek P, Kozmik Z, Busslinger M.** Chromosomal localization of seven PAX genes and cloning of a novel family member, PAX-9. *Nat Genet.* 1993;3:292–298. DOI: 10.1038/ng0493-292.
 53. **Rao PV.** Median (third) occipital condyle. *Clin Anat.* 2002;15:148–151. DOI: 10.1002/ca.1111.
 54. **Tubbs RS, Lingo PR, Mortazavi MM, Cohen-Gadol AA.** Hypoplastic occipital condyle and third occipital condyle: review of their dysembryology. *Clin Anat.* 2013;26:928–932. DOI: 10.1002/ca.22205.
 55. **Di Ieva A, Bruner E, Haider T, Rodella LF, Lee JM, Cusimano MD, Tschabitscher M.** Skull base embryology: a multidisciplinary review. *Childs Nerv Syst.* 2014;30:991–1000. DOI: 10.1007/s00381-014-2411-x.
 56. **Hofmann E, Prescher A.** The clivus: anatomy, normal variants and imaging pathology. *Clin Neuroradiol.* 2012;22:123–139. DOI: 10.1007/s00062-011-0083-4.
 57. **Sajisevi M, Hoang JK, Eapen R, Jang DW.** Nasopharyngeal masses arising from embryologic remnants of the clivus: a case series. *J Neurol Surg Rep.* 2015;76:e253–257. DOI: 10.1055/s-0035-1564603.
 58. **Kawase T, Shiobara R, Ohira T, Toya S.** Developmental patterns and characteristic symptoms of petroclival meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1996;36:1–6. DOI: 10.2176/nmc.36.1.
 59. **Rai R, Iwanaga J, Shokouhi G, Loukas M, Mortazavi MM, Oskouian RJ, Tubbs RS.** A comprehensive review of the clivus: anatomy, embryology, variants, pathology, and surgical approaches. *Childs Nerv Syst.* 2018;34:1451–1458. DOI: 10.1007/s00381-018-3875-x.
 60. **Williams S, Alkhatib B, Serra R.** Development of the axial skeleton and intervertebral disc. *Curr Top Dev Biol.* 2019;133:49–90. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2018.11.018.
 61. **Zhao J, Li S, Trilok S, Tanaka M, Jokubaitis-Jameson V, Wang B, Niwa H, Nakayama N.** Small molecule-directed specification of sclerotome-like chondroprogenitors and induction of a somitic chondrogenesis program from embryonic stem cells. *Development.* 2014;141:3848–3858. DOI: 10.1242/dev.105981.

62. **Rodrigo I, Bovolenta P, Mankoo BS, Imai K.** Meox homeodomain proteins are required for Bapx1 expression in the sclerotome and activate its transcription by direct binding to its promoter. *Mol Cell Biol.* 2004;24:2757–2766. DOI: 10.1128/ MCB.24.7.2757-2766.2004.
63. **Rodrigo I, Hill RE, Balling R, M nsterberg A, Imai K.** Pax1 and Pax9 activate Bapx1 to induce chondrogenic differentiation in the sclerotome. *Development.* 2003;130:473–482. DOI: 10.1242/dev.00240.
64. **Kempf H, Ionescu A, Udager AM, Lassar AB.** Prochondrogenic signals induce a competence for Runx2 to activate hypertrophic chondrocyte gene expression. *Dev Dyn.* 2007;236:1954–1962. DOI: 10.1002/dvdy.21205.
65. **Tribioli C, Lufkin T.** The murine Bapx1 homeobox gene plays a critical role in embryonic development of the axial skeleton and spleen. *Development.* 1999;126:5699–5711. DOI: 10.1242/dev.126.24.5699.
66. **Yamashita S, Andoh M, Ueno-Kudoh H, Sato T, Miyaki S, Asahara H.** Sox9 directly promotes Bapx1 gene expression to repress Runx2 in chondrocytes. *Exp Cell Res.* 2009;315:2231–2240. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.03.008.
67. **Akazawa H, Komuro I, Sugitani Y, Yazaki Y, Nagai R, Noda T.** Targeted disruption of the homeobox transcription factor Bapx1 results in lethal skeletal dysplasia with asplenia and gastroduodenal malformation. *Genes Cells.* 2000;5:499–513. DOI: 10.1046/j.1365-2443.2000.00339.x.
68. **Herbrand H, Pabst O, Hill R, Arnold HH.** Transcription factors Nkx3.1 and Nkx3.2 (Bapx1) play an overlapping role in sclerotomal development of the mouse. *Mech Dev.* 2002;117:217–224. DOI: 10.1016/s0925-4773(02)00207-1.
69. **Kawamura A, Koshida S, Takada S.** Activator-to-repressor conversion of T-box transcription factors by the Ripply family of Groucho/TLE-associated mediators. *Mol Cell Biol.* 2008;28:3236–3244. DOI: 10.1128/MCB.01754-07.
70. **Leitges M, Neidhardt L, Haenig B, Herrmann BG, Kispert A.** The paired homeobox gene Uncx4.1 specifies pedicles, transverse processes and proximal ribs of the vertebral column. *Development.* 2000;127:2259–2267. DOI: 10.1242/dev.127.11.2259.
71. **Morimoto M, Sasaki N, Oginuma M, Kiso M, Igarashi K, Aizaki K, Kanno J, Saga Y.** The negative regulation of Mesp2 by mouse Ripply2 is required to establish the rostro-caudal patterning within a somite. *Development.* 2007;134:1561–1569. DOI: 10.1242/dev.000836.
72. **Tassabehji M, Fang ZM, Hilton EN, McGaughran J, Zhao Z, de Bock CE, Howard E, Malass M, Donnai D, Diwan A, Manson FD, Murrell D, Clarke RA.** Mutations in GDF6 are associated with vertebral segmentation defects in Klippel-Feil syndrome. *Hum Mutat.* 2008;29:1017–1027. DOI: 10.1002/humu.20741.
73. **Wei A, Shen B, Williams LA, Bhargav D, Gulati T, Fang Z, Pathmanandavel S, Diwan AD.** Expression of growth differentiation factor 6 in the human developing fetal spine retreats from vertebral ossifying regions and is restricted to cartilaginous tissues. *J Orthop Res.* 2016;34:279–289. DOI: 10.1002/jor.22983.

Адрес для переписки:

Краснов Илья Михайлович
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
Санкт-Петербургский государственный университет,
st102310@student.spbu.ru

Address correspondence to:

Krasnov Ilya Mikhailovich,
St. Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russia,
st102310@student.spbu.ru

Статья поступила в редакцию 27.03.2024

Рецензирование пройдено 17.04.2024

Подписано в печать 26.04.2024

Received 27.03.2024

Review completed 17.04.2024

Passed for printing 26.04.2024

Илья Михайлович Краснов, студент, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, ORCID: 0009-0002-0901-6466, st102310@student.spbu.ru;

Михаил Александрович Мушкин, канд. мед. наук, травматолог-ортопед, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, ORCID: 0000-0001-8520-9425, mikhail_mushkin@mail.ru;

Александр Юрьевич Мушкин, д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вертебрыологии, травматологии-ортопедии; руководитель научно-исследовательской лаборатории патологии опорно-двигательного аппарата у детей, Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. 2–4; проф. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, ORCID: 0000-0002-1342-3278, aymushkin@mail.ru.

Ilya Mikhailovich Krasnov, student, St. Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russia, ORCID: 0009-0002-0901-6466, st102310@student.spbu.ru;

Mikhail Aleksandrovich Mushkin, MD, PhD, orthopedic traumatologist, Department of traumatology and orthopedics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 194064, Russia, ORCID: 0000-0001-8520-9425, mikhail_mushkin@mail.ru;

Aleksandr Yuryevich Mushkin, DMSc, Prof., Chief Researcher, Head of Department of Vertebralogy, Traumatology and Orthopaedics, Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Pathology of Locomotor System in Children, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovsky prospekt, St. Petersburg 191036, Russia; Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 194064, Russia, ORCID: 0000-0002-1342-3278, aymushkin@mail.ru.