

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

Затоchnая В.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь, e-mail: v.zatochnaya@rambler.ru

THE FORMATION OF THE SPINAL CANAL IN THE HUMAN EMBRYOGENESIS

Zatochnaya VV

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: v.zatochnaya@rambler.ru

Для цитирования:

Затоchnая В.В. Формирование позвоночного канала в эмбриогенезе человека// Морфологические ведомости.- 2018.- Том 26.- № 1.- С. 33-37.
[https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).01.33-37](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).01.33-37)

For the citation:

Zatochnaya VV. Formation of the spinal canal in the human embryogenesis. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter. 2018 Mar 31;26(1):33-37. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).01.33-37](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).01.33-37)

Резюме: Изучено 29 тотально окрашенных и просветленных зародыша человека 7-12 недели гестации и 33 серии гистологических срезов зародышей человека от 7 до 70 мм теменно-копчиковой длины (ТКД). На пятой неделе гестации закладки позвонков представляют собой мезенхимные конденсации вокруг хорды. У 7 недельных эмбрионов в закладках позвонков выявляются отдельные центры хондрификации. В конце эмбрионального периода (8 неделя развития) за счет слияния центров хондрификации закладки позвонков представлены цельными хрящевыми структурами, имеющими тело, расположенное спереди от закладки спинного мозга и два нейральных отростка, охватывающих ее с двух сторон. Тело будущих позвонков расположено с вентральной стороны от закладки спинного мозга, переднезадний размер которого примерно в два раза превосходит аналогичный размер хрящевой закладки. Нейральные отростки направляются дорсально и охватывают с двух сторон только три четверти окружности закладки спинного мозга. В результате позвоночное отверстие остается незамкнутым сзади, а также отсутствует остистый отросток. У плодов 10 недельного возраста срастаются нейральные дуги всех грудных и верхних поясничных позвонков. На 10-й неделе гестации в нейральных отростках с C2 по Th8 появляются центры оссификации. Первичные центры оссификации в ребрах появляются с 8 недели эмбриогенеза. Установлено, что смыкание нейральных отростков позади закладки спинного мозга начинается с нижних шейных – верхних грудных позвонков и далее процесс распространяется в краниальном и каудальном направлении. Одновременно со слиянием нейральных отростков происходит образование остистого отростка позвонков. Формирование позвоночного канала завершается у 12 недельных плодов человека. На всех этапах развития закладок позвонков прослеживается тесное их взаимодействие с хордой. Хорда играет важную роль в морфогенезе осевых структур. Врожденный дефект развития нервной трубки (анэнцефалия) сочетается со spina bifida и конкресценцией дуг смежных позвонков.

Ключевые слова: позвоночный канал, развитие эмбриона человека, позвонок, спинной мозг

Summary: In the study, 29 totally cleared and double-stained human embryos of 7-12 weeks of gestational age and 33 series of histological sections of 7-70 mm CRL human embryos were used. At the 5th week of gestation, the vertebrae are presented by mesenchymal condensations around the notochord. In 7 week embryos, separate centers of chondrification are identified in the vertebral primordia. At the end of the embryonic period (8th week of development) due to the fusion of the centers of chondrification, the vertebral primordia are presented by whole cartilaginous structures having a centrum located in front of the spinal cord and two neural processes that span it from two sides. The body of the future vertebrae is located on the ventral side of the spinal cord, the anteroposterior size of which is approximately twice as large as the similar size of the cartilaginous primordium of vertebral body. The neural processes are directed dorsally and cover only 3/4 of the circumference of the spinal cord from both sides. As a result, the vertebral foramen remains open behind and there is no spinous process. The neural arches of all thoracic and upper lumbar vertebrae fuse in fetuses of the 10th week of gestation. At the 10th week of gestation, the centers of ossification appear in the neural processes of C2-Th8. The primary centers of ossification in the ribs appear from the 8th week of embryogenesis. It is established that the fusion of the neural processes behind the spinal cord begins with the lower cervical - upper thoracic vertebrae and then the process spreads in the cranial and caudal directions. Simultaneously with the fusion of the neural processes, a spinous process of the vertebrae is formed. The formation of the spinal canal is completed in 12-week human fetuses. At all stages of development of the vertebral primordia, their close interaction with the notochord is traced. Notochord plays an important role in the morphogenesis of axial structures. The congenital neural tube defect (anencephaly) is combined with the spina bifida and fusion of adjacent vertebral arches.

Key words: spinal canal, human embryo development, vertebra, spinal cord

Введение. Позвоночный канал, который является вместилищем для спинного мозга, образуется за счет позвоночных отверстий отдельных позвонков. Современные представления о развитии позвонков в эмбриогенезе основываются на изучении серий гистологических срезов эмбрионов [1, 2] или рентгеновских снимков плодов человека [3]. В меньшей степени изучен вопрос о морфогенезе позвоночного столба в целом.

Цель исследования – изучить морфогенез позвонков разных отделов позвоночного столба и установить последовательность слияния их дуг вокруг спинного мозга у эмбрионов и плодов человека.

Материалы и методы исследования. Изучены 29 неидентифицируемых по происхождению зародышей человека 7-12 недель гестации, полученных в Городской гинекологической больнице города Минска в ходе искусственного прерывания беременности. После фиксации в 96% спирте, обезвоживания в ацетоне, зародыши тотально окрашивались ализариновым красным и альциановым синим, а затем просветлялись в 10% растворе КОН. Кроме того, изучено 18 сагиттальных и 15 поперечных серий срезов зародышей человека от 7 до 70 мм теменно-копчиковой длины (далее – ТКД) из эмбриологической коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета. Указанные значения ТКД соответствуют возрасту 5-12 недель гестации. Срезы были окрашены азотнокислым серебром по Бильшовскому-Буке и гематоксилин-эозином. Микрофотографирование препаратов производилось с помощью микроскопа Axio Imager M2 и стереомикроскопа Leica MS 5.

Результаты исследования и обсуждение. У зародыша 11 мм ТКД (5 недель гестации) закладки тел позвонков представляют собой мезенхимные конденсации вокруг хорды, которая имеет вид солидной структуры, состоящей из плотно расположенных клеток, окруженных слоем ацеллюлярного матрикса (влагалище хорды) (рис. 1-А, 1-Б). Хорда выявляется на всем протяжении позвоночника и продолжается в головной конец зародыша. Нейральные отростки также образованы конденсациями мезенхимных клеток, разделенные спинномозговыми узлами.

У 7 недельных эмбрионов человека (22 мм ТКД) в закладке позвонка грудного отдела хорошо идентифицируется тело (centrum) и нейральные отростки. В середине закладки тела позвонка вокруг хорды лежат более крупные клетки (хондроциты), чем по ее периферии. Нейральные отростки представляют собой конденсации мезенхимных клеток с латеральной стороны от нервной трубки. У эмбрионов 28 мм ТКД нейральные отростки образованы хрящевой тканью. Хорда сохраняет свою непрерывность на всем протяжении позвоночного столба, располагаясь в центре закладок тел позвонков.



Рис. 1. Органогенез и гистогенез позвонков зародышей человека (А, Б – 11 мм ТКД; В – 8 недельного возраста; Г, Ж – 10 недельного возраста, Д, Е – 40 мм ТКД; З – 70 мм ТКД): 1 – мезенхимная закладка тела позвонка; 2 – закладка межпозвоночного диска; 3 – закладка спинного мозга; 4 – хорда; 5 – ребро; 6 – хрящевая закладка тела позвонка; 7–нейральный отросток; 8 – поперечный отросток; 9 – поперечное отверстие; 10 – центр окостенения в теле позвонка; 11 – брюшная аорта; 12 – остатки хорды в межпозвоночном диске. А, Б, Д, Е, З – микрофотографии гистологических препаратов; окраска: А, Б – гематоксилин-эозином; Д, Е, З – импрегнация серебром по Бильшовскому-Букке. Ув.: А – х50; Б – х200; Д, Е, З – х25. В, Г, Ж – просветленные препараты; окраска альциановым синим и красным ализарином. Ув.: В – х10; Г – х6, Ж – х25.

В конце эмбрионального периода развития (8-я неделя эмбриогенеза) в результате слияния отдельных центров хондрификации закладка каждого отдельного позвонка приобретает вид цельной хрящевой структуры. Она имеет тело и два нейральных отростка. Тело будущих позвонков расположено с вентральной стороны от закладки спинного мозга, переднезадний размер которого примерно в два раза превосходит аналогичный размер хрящевой закладки. Нейральные отростки направляются в дорсальном направлении и охватывают с двух сторон только 3/4 окружности закладки спинного мозга. В результате позвоночное отверстие остается незамкнутым сзади, а также отсутствует остистый отросток (рис. 1-В). Нейральные отростки каждого позвонка имеют расширение на конце и соединяются между собой соединительнотканной мембраной. Нейральные отростки смежных позвонков разделяют чувствительные узлы спинномозговых нервов, большая часть которых расположена с медиальной стороны от суставного отростка.

В шейных и поясничных позвонках поперечный и реберный отростки представляют собой единую хрящевую структуру. В закладках грудных позвонков проксимальная часть ребра идентифицируется как самостоятельная структура, прилежащая к поперечному отростку позвонка. На 9-й неделе внутриутробного развития ширина промежутка между концами нейральных отростков в разных отделах позвоночного столба не одинаковая и составляет: на уровне Th1-9 – 1,27 ($\pm 0,11$) мм, С3-7 – 1,56 ($\pm 0,18$) мм, L1-5 – 1,12 ($\pm 0,11$) мм. Ближе всего друг к другу подходят пластинки дуги 10-12 грудных позвонков. Дальше всего друг от друга отстоят концы нейральных отростков 1-2 шейных и 3 поясничного позвонков. Закладки грудных позвонков контактируют с проксимальной частью закладки ребра, в составе которой различаются головка, шейка и бугорок. Все эти структуры целиком состоят их хрящевой ткани (рис. 1-Е). Закладки ребер и позвонков контактируют в двух местах: тела двух смежных позвонков – с головкой ребра; поперечный отросток – с бугорком ребра. На гистологических срезах наличия полости суставов не выявляется. В шейных позвонках закладки ребер как обособленные структуры отсутствуют, но в поперечном отростке имеется замкнутое со всех сторон отверстие (foramen transversarium), в

котором проходят позвоночная артерия (рис. 1-Д). Верхушки нейральных отростков, по крайней мере, части закладок шейных позвонков отклонены в латеральном направлении, предвзяв расщепление остистого отростка в дефинитивном состоянии. Поперечный отросток имеет более или менее выраженные передний и задний бугорки Атлант представляет собой незамкнутое хрящевое полукольцо, передняя дуга полностью сформирована. Латеральные массы хорошо выражены и содержат суставные поверхности для сочленения с затылочной костью и осевым позвонком. Дуга осевого позвонка также не замкнута. Его тело хорошо сформировано и на верхней поверхности имеет возвышение – зуб, который направляется вверх в сторону атланта. На зубе различаются суставная поверхность для сочленения с передней дугой атланта.

Закладки поясничных позвонков по внешнему виду напоминают грудные позвонки. Рудимент ребра и истинный поперечный отросток представляют собой единое целое. Условной границей между ними может служить задняя ветвь спинномозгового нерва. Спереди от нее находится гомолог ребра, сзади – поперечного отростка. Сосцевидный отросток на закладках поясничных позвонков не выявляется. 10-ти недельных зародышей человека происходит дальнейшее сближение концов нейральных отростков и постепенное их слияние, начиная с края, находящегося ближе к дорсальной части спинного мозга. Полностью замкнутую (нейральную) дугу имеют Th4-Th9. Одновременно со слиянием нейральных отростков в этих позвонках начинается формирование остистого отростка. Дуги всех шейных, 3 верхних и 3 нижних грудных и всех поясничных позвонков остаются не замкнутыми. Поэтому при рассмотрении позвоночника сзади расщелина дуг позвонков по форме напоминает «песочные часы» (рис. 1-Г).

На 10-й неделе гестации в нейральных отростках C2–Th8 появляются центры оксификации. В закладках шейных позвонков они округлой формы и находятся на уровне реберных отростков, ближе к позвоночному отверстию. В закладках грудных позвонков первичный центр окостенения имеет слегка вытянутую овальную форму и расположен напротив поперечного отростка, также ближе к позвоночному отверстию. В хрящевых закладках ребер зона окостенения доходит до уровня бугорка. Первичные центры оксификации в ребрах появляются с 8 недели эмбриогенеза.

На 12-й неделе внутриутробного развития завершается формирование позвоночного канала на всем протяжении позвоночного столба за счет сращения нейральных отростков позади спинного мозга. Во всех грудных, нижних шейных и во всех поясничных позвонках имеются выраженные остистые отростки (рис. 1Ж). Осевой позвонк также имеет остистый отросток, раздвоенный на конце. У атланта вместо остистого отростка на дорсальной поверхности дуги имеется небольшой бугорок. Размеры тела позвонка соответствуют поперечнику спинного мозга. Чувствительные узлы спинномозговых нервов расположены с латеральной стороны от суставного отростка, т.е. за пределами позвоночного канала. В телах грудных Th2-Th12 и поясничных L1-L5 позвонков появляются центры оксификации (рис. 1-3). Суставная щель в местах соединения ребра с позвонком отсутствует, зона оксификации ребра простирается до бугорка ребра.

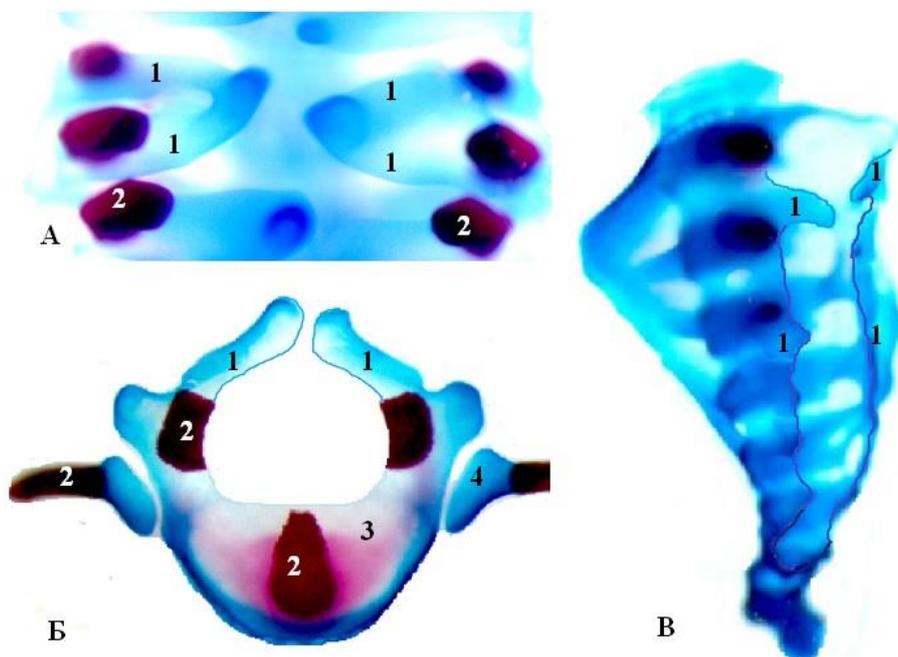


Рис. 2. Аномалии позвонков зародыша человека 77 мм ТКД с анэнцефалией (А – шейные позвонки [С5-7], вид сзади; Б – грудной позвонк [Th12], вид сверху; В – расщелина крестца, вид сбоку и сзади).

1 – нейральный отросток; 2 – центр окостенения; 3 – тело позвонка; 4 – головка ребра. Тотальные препараты, окраска альциановым синим и красным ализарином. Ув.: А, Б, В – х10.

дуги. Клетки, мигрирующие в дорсолатеральном направлении, окружают нервную трубку и входят в состав нейральных отростков [7]. На сериях гистологических срезов мезенхимные конденсации в области centrum и нейральных отростков нами обнаружены у зародышей человека 11 мм ТКД (5-я неделя эмбриогенеза).

У зародыша человека 77 мм ТКД (11-я неделя внутриутробного развития) с диагнозом анэнцефалия нами обнаружено отсутствие сращения дуг шейных позвонков на протяжении С1 – С7, Th1 – Th2 и Th11 – Th12, L1 – L2 и всех крестцовых позвонков (рис. 2-А, 2-Б, 2-В). Кроме того, выявлено сращение несомкнутых дуг смежных позвонков: у С5 – С6 одновременно с обеих сторон; у С7 и Th1 только с правой стороны; у Th1 – Th2 и Th4 – Th5 только с левой стороны (рис. 2-А, 2-В).

Известно, что источником развития позвонков и ребер являются склеротомные части сомитов [4,5]. На 5-й неделе эмбриогенеза склеротомные клетки мигрируют в трех направлениях [6]. Перемещаясь в медиальном и вентральном направлении, они окружают хорду и входят в состав centrum позвонков, а также формируют две вентролатеральных (реберных)

На всех этапах развития закладок позвонков прослеживается их тесное взаимодействие с хордой. Хорда, хотя и является транзитной эмбриональной структурой, играет важную роль в морфогенезе осевых структур [8]. Она способствует дорсовентральной поляризации сомитов, индуцирует трансформацию склеротомных клеток в хондроциты, а также детерминирует сегментацию позвоночного столба. В экспериментах на эмбрионах амфибий [9, 10] и куриных эмбрионах [11, 12, 13] было показано, что хордэктомия (абляция хорды) приводит к формированию несегментированной хрящевой полоски с вентральной стороны от нервной трубки на всем протяжении отсутствия хорды, тогда как сегментарность нейральных дуг не нарушается. Удаление хорды на стадии несегментированной мезодермы вообще препятствует развитию позвонков [14]. При имплантации эктопической хорды с дорсальной стороны от нервной трубки ингибируется развитие всех дорсальных структур, в том числе остистых отростков позвонков [14]. Напротив, размещение эктопической хорды в вентролатеральной области приводит к увеличению размеров тела позвонков [15]. В процессе эмбрионального развития в центре мезенхимных конденсаций в области тела позвонка хорда подвергается инволюции. Ее остатки определяются между закладками тел позвонков, на месте будущих межпозвоночных дисков.

Кроме хорды развитию позвонков в эмбриогенезе индуцируется со стороны нейрального гребня и нервной трубки [16]. Удаление нервной трубки в эксперименте у ранних куриных зародышей не вызывает нарушения морфогенеза *centrum*, но препятствует формированию нейральных дуг [12, 13]. Аномальная нейруляция, когда нарушается процесс закрытия головного конца нервной трубки, является причиной анэнцефалии, а также сопровождается спинальным дизрафизмом. У плода человека 77 мм ТКД с анэнцефалией нами описаны множественные аномалии развития позвонков, включая их раздвоение (*spina bifida*), т.е. не срастание нейральных отростков позади спинного мозга. По мнению Scheuer and Black [16] при спинальном дизрафизме со стороны нервной трубки отсутствует индуктивный сигнал к началу формирования нейральных отростков, или он не достаточно сильный. В морфогенезе нейральных дуг участвуют спинномозговые узлы [17, 18]. Они формируются клетками, выселившимися из нейрального гребня еще до начала склеротомной миграции. После удаления клеток нейрального гребня у амфибий или ранних куриных зародышей спинномозговые узлы не развиваются совсем, или имеют очень маленькие размеры. При этом наблюдается также отсутствие сегментарности нейральных дуг позвонков. Одновременно с боков и сзади от спинного мозга формируется непрерывный хрящевой тяж.

В конце эмбрионального периода развития закладки позвонков представляют собой хрящевые структуры, в которых можно различить тело, расположенное спереди от закладки спинного мозга и два нейральных отростка, охватывающие ее с двух сторон. Считается, что тело каждого позвонка формируют два первичных хрящевых центра (*centrum*), которые появляются на 6-й неделе внутриутробного развития в конденсации склеротомной мезодермы вокруг хорды, а также ближайшие к *centrum* части нейральных дуг, имеющие по собственному центру хондрификации [7]. Хотя на 8-й неделе внутриутробного развития граница между отдельными компонентами тела позвонка уже не выявляется. По данным Scheuer and Black [16] формирование хрящевых закладок всех позвонков, повторяющих форму дефинитивных костей, завершается к 4-му месяцу фетального развития. В конце эмбрионального периода позвоночный столб на всем протяжении не замкнут сзади. По данным Grzymislawska & Wozniak [2], срастание нейральных дуг с формированием остистых отростков происходит в кранио-каудальном направлении. На 9-й неделе внутриутробного развития «расщелина» позвоночного канала исчезает в его шейном, верхнем и среднем грудной отделе. У плодов 10-недельного возраста срастаются нейральные дуги всех грудных и верхних поясничных позвонков. По данным литературы нейральные отростки закладок позвонков грудного отдела позвоночника смыкаются у зародышей, начиная от 50 мм теменно-копчиковой длины, что соответствует, примерно, 10-й неделе внутриутробного развития [1].

По нашим данным срастание нейральных отростков происходит в интервале между 10 и 11-й неделями внутриутробного развития и полностью завершается к 12-й неделе гестации. Начинается этот процесс в нижнем шейном – верхнем грудном отделах позвоночника и наподобие замка-молнии распространяется в краниальном и каудальном направлении. Смыкание краев нервного желобка и формирование нервной трубки, из которой развивается спинной мозг, также начинается в шейном отделе (на уровне 5-го [шейного] сомита) [19]. Одновременно со слиянием нейральных отростков происходит формирование остистого отростка позвонков. Отклонение в латеральную сторону дорсальных концов нейральных дуг ряда шейных позвонков еще до их сближения по средней линии, свидетельствует о том, что раздвоение остистого отростка этих позвонков в дефинитивном состоянии, по всей видимости, детерминировано генетически.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что формирование позвоночного канала связано с ростом нейральных отростков в дорсальном направлении. Их смыкание позади закладки спинного мозга начинается с нижних шейных – верхних грудных позвонков и далее процесс распространяется в краниальном и каудальном направлении. Формирование позвоночного канала на протяжении всего позвоночного столба завершается у 12 недельных плодов человека. Образование заднего фрагмента замкнутого кольца вокруг спинного мозга (срастание нейральных дуг по средней линии) предопределяется нормальным развитием нервной трубки.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. O'Rahilly R, Muller F, Meyer DB. The human vertebral column at the end of the embryonic period proper. 1. The column as a whole. *J Anat.* 1980; 131(Pt 3):565–575.
2. Grzymislawska M, Wozniak W. Formation of the vertebral arches in the cervical, thoracic and lumbar vertebrae in early human fetuses. *Folia Morphol (Warsz).* 2010 Aug;69(3):177-9.
3. Bagnall KM, Harris PF, Jones PR. A radiographic study of the human fetal spine. 2. The sequence of development of ossification centers in the vertebral column. *J Anat.* 1977; 124(Pt 3):791–802.
4. Huang R, Christ B. Origin of the epaxial and hypaxial myotome in avian –embryos. *Anat Embryol (Berl).* 2000;202:369-374.

5. Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J.* 2005;5(5):564-76.
6. Brookes M, Zietman A. *Clinical embryology: a color atlas and text.* CRC Press, Boca Raton, Florida; 1998. 341pp.
7. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The developing human: clinically oriented embryology - 9th ed.:* Elsevier; 2013. 540pp.
8. Fleming A, Keynes RJ, Tannahill D. The role of the notochord in vertebral column formation. *J Anat.* 2001;199(Pt 1-2):177-180.
9. Kitchin IC. The effects of notochordectomy in *Amblystoma mexicanum*. *J Exp Zool.* 1949;112:393-411.
10. Holtzer H, Detwiler SR. An experimental analysis of the development of the spinal column. III. Induction of skeletogenous cells. 1. *Exp. Zool.* 1953;123:335-370.
11. Watterson RI, Fowler I, Fowler BJ. The role of the neural tube and notochord in development of the axial skeleton of the chick. *Am. J. Anat.* 1954;95: 337-400.
12. Strudel G. L'action morphogène du tube nerveux et de la corde sur la différenciation des vertèbres et des muscles vertébraux chez l'embryon de poulet. *Arch Anat Microsc Morphol Exp.* 1955;44:209-235.
13. Strudel G. Some aspects of organogenesis of the chick spinal column. *Exp. Biol. Med.* 1967;1:183-198.
14. Monsoro-Burq AH, Bontoux M, Teillet MA, Le Douarin NM. Heterogeneity in the development of the vertebra. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:10435-10439.
15. Pourquié O, Coltey M, Teillet MA, Ordahl C, Le Douarin NM. Control of dorsoventral patterning of somitic derivatives by notochord and floor plate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(11):5242-5246.
16. Scheuer L, Black S. *The Juvenile Skeleton.* Elsevier Academic Press, London; 2004.
17. Khanna C, Wan X, Bose S, Cassaday R, Olomu O, Mendoza A, Yeung C, Gorlick R, Hewitt SM, Helman LJ. The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis. *NatMed.* 2004;10:182-186.
18. Hall BK. Endoskeleton/exo (dermal) skeleton—mesoderm/neural crest: two pair of problems and a shifting paradigm. *J Appl Ichthyol.* 2014;30:608-615.
19. Sadler T. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135:2-8.

Авторская справка:

Заточная Валентина Владимировна, аспирант кафедры морфологии человека, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь; e-mail: v.zatochnaya@rambler.ru