

Молекулярні та морфогенетичні особливості нейруляції

Н. М. Невмержицька^{✉*A,C,D,E,F}, О. М. Грабовий^{✉A,C,D}, Л. М. Яременко^{✉B,D,E},
І. В. Дзевульська^{✉D,E}, А. М. Синицька^{✉D,E}, Г. І. Козак^{✉D,E}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
нейруляція,
дефекти нервової
трубки, нервова
трубка.

**Запорізький
медичний журнал.**
2024. Т. 26, № 1(142).
С. 72-77

***E-mail:**
natalianmu@ukr.net

Розрізняють два різних механізми – первинну та вторинну нейруляцію. У людини первинна нейруляція відбувається вздовж більшої частини ростокаудальної осі ембріона, а вторинна – каудально, тільки в нижній крижовій і куприковій ділянках. Первинна нейруляція призводить до зміни форми нервової пластинки, латеральні краї якої піднімаються вгору, а потім сходяться на дорсальній серединній лінії для злиття у трубку. Спочатку нервова трубка, що утворилася в результаті первинної нейруляції, відкрита з обох кінців через так звані ростральну та каудальну нейропори. Ці нейропори з'єднують внутрішню частину нервової трубки з навколишнім середовищем (амніотичною порожниною) і згодом (до кінця первинної нейруляції) закриваються. Під час первинної нейруляції формується головний мозок, спинний – до верхньої крижової області (до рівня з'єднання тіл хребців S1-S2), однак найбільш каудальна частина цієї анатомічної ділянки (крижово-куприковий відділ спинного мозку, мозковий конус і кінцева нитка) утворюється при вторинній нейруляції. У людей вторинна нейруляція відбувається внаслідок подовження та кавітації каудальної клітинної маси у мозковий тяж, який потім перетворюється на вторинну нервову трубку.

Отже, головні відмінності між первинною та вторинною нейруляцією полягають у тому, що нервова пластинка складається, інвагується в тіло ембріона й відокремлюється від поверхневої ектодерми, утворюючи розташовану нижче порожню трубку при первинній нейруляції. Скупчення мезенхімальних клітин утворюють щільний тяж, який зазнає мезенхімально-епітеліального переходу, утворює порожнини та порожню трубку при вторинній нейруляції для формування термінального відділу спинного мозку.

Висновки. Розуміння детальних молекулярних і генетичних механізмів кожного етапу нейруляції є актуальним у зв'язку зі значною поширеністю вроджених дефектів нервової трубки. Детальне розуміння кожного аспекту нейруляції та всіх можливих чинників потенційного впливу на неї сприятиме розробленню сучасних варіантів впливу на деякі з них і, можливо, зменшенню частоти вроджених дефектів нервової трубки.

Keywords:
neurulation,
neural tube defects,
neural tube.

**Zaporozhye
medical journal.**
2024;26(1):72-77

Molecular and morphogenetic features of neurulation

N. M. Nevmerzhytska, O. M. Grabovyi, L. M. Yaremenko, I. V. Dzevulska, A. M. Synytska, H. I. Kozak

Neurulation occurs by two different mechanisms, called primary and secondary neurulation. In humans, primary neurulation occurs along most of the rostrocaudal axis of the embryo, while secondary neurulation occurs caudally, only in the lower sacral and coccygeal regions. Primary neurulation is responsible for a change in the neural plate shape, the lateral edges of which rise and then converge at the dorsal midline to merge into a tube. Initially, the neural tube, formed as a result of primary neurulation, is open at both ends through the so-called rostral and caudal neuropores. These neuropores connect the inner part of the neural tube with the environment (amniotic cavity) and later (by the end of primary neurulation) are closed. During primary neurulation, the brain and spinal cord are formed up to the upper sacral region (up to the level of junction between S1 and S2 vertebral bodies), however, the most caudal part of this anatomical region (sacral-coccygeal division of the spinal cord, conus medullaris and filum terminale) is formed at secondary neurulation. In humans, secondary neurulation occurs due to elongation and cavitation of the caudal cell mass into the medulla, which then transforms into a secondary neural tube.

Thus, the main differences between primary and secondary neurulation are that the neural plate folds and invaginates into the body of the embryo and separates from the surface ectoderm, forming an underlying hollow tube in primary neurulation. Mesenchymal cell clusters form a dense cord that undergoes mesenchymal-epithelial transition and forms cavities and an empty tube during secondary neurulation to form the terminal part of the spinal cord.

Conclusions. Understanding the detailed molecular and genetic mechanisms of each stage of neurulation is relevant due to widespread congenital neural tube defects, and only perfect knowledge on each aspect of neurulation and all possible factors of potential influence on it will help to develop modern options for influencing some of them, and probably, cause a decrease in neural tube congenital defects.

Дефекти нервової трубки є другим за поширеністю (1 на 1000 народжень у всьому світі) класом вроджених дефектів людини [1,2,3,4]. Порушення нейруляції перешкоджають нормальному закриттю нервової трубки і є причиною дефектів нервової трубки [1], тому детальне розуміння патофізіологічних механізмів нейруляції може допомогти знайти методи впливу і, можливо, запобігти виникненню деяких із них.

Нейруляція є критичним періодом у розвитку хребетних, оскільки вона визначає формування центральної нервової системи [5].

Взаємодія між факторами росту, локальною градієнтною концентрацією, експресією рецепторів, наявністю морфогенетичних нейротрансмітерів [1], а також взаємодія між мережами регуляції генів, міжклітинна комунікація та фізична взаємодія, опосередковані ме-

ханічними силами, загалом забезпечують реалізацію нейруляції [6].

Розрізняють два різних механізми – первинну та вторинну нейруляцію. У людини первинна нейруляція відбувається вздовж більшої частини рострокаудальної осі ембріона на 3–4 тижнях вагітності; вторинна нейруляція відбувається на 5 тижні вагітності, каудально, тільки в нижній крижовій і куприковій ділянках [7,8].

Первинна нейруляція призводить до зміни форми нервової пластинки, латеральні краї якої піднімаються вгору, а потім сходяться на дорсальній серединній лінії для злиття у трубку [8,9,10]. Спочатку нервова трубка, що утворилася в результаті первинної нейруляції, відкрита з обох кінців через так звані ростральну і каудальну нейропори. Ці нейропори з'єднують внутрішню частину нервової трубки з навколишнім середовищем (амніотичною порожниною) і згодом (до кінця первинної нейруляції) закриваються [11,12]. Передня частина нервової трубки розширюється внаслідок накопичення цереброспинальної рідини в її просвіті та перетворюється на головний мозок. Задня частина нервової трубки не збільшується і стає спинним мозком, який розташовується в хорді, яка з часом перетвориться на хребтовий стовбур. У хребетних до кінця нейруляції мозок, що росте, починає зазнавати стереотипних звужень, вигинів і розширень, поділяючись на первинні ембріональні мозкові пухири та формуючи майбутній передній, середній і задній мозок [11,13].

Під час первинної нейруляції формується головний мозок, спинний – до верхньої крижової області (до рівня з'єднання тіл хребців S1-S2) [9,10,14], однак найбільш каудальна частина цієї анатомічної ділянки (крижово-куприковий відділ спинного мозку, мозковий конус і кінцева нитка) утворюється за іншим механізмом [9,10,15].

Оскільки морфогенетичний процес, протягом якого утворюються каудальні відділи спинного мозку, відбувається після процесу, що стосується нервової пластинки та без участі ненейральної ектодерми [14], його визначають як вторинну нейруляцію [9,10]. У людей вторинна нейруляція відбувається шляхом подовження та кавітації каудальної клітинної маси (caudal cell mass) у мозковий тяж [15,16], який потім перетворюється на вторинну нервову трубку.

Отже, головні відмінності між первинною та вторинною нейруляцією полягають у тому, що нервова пластинка складається, інвагується в тіло ембріона й відокремлюється від поверхневої ектодерми, утворюючи розташовану нижче порожню трубку при первинній нейруляції. Скупчення мезенхімальних клітин утворюють щільний тяж, який зазнає мезенхімально-епітеліального переходу, утворює порожнину та порожню трубку при вторинній нейруляції для формування термінального відділу спинного мозку [17].

Умовно розрізняють такі етапи нейруляції:

- 1) формування нервової пластинки;
- 2) згинання нервової пластинки й утворення нервової трубки;
- 3) закриття передньої та задньої нейропор;
- 4) вторинна нейруляція.

Формування нервової пластинки відбувається під впливом нейральної індукції та паралельно з рухами пер-

винної смужки [18]. Цей процес відбувається під впливом специфічних молекулярних сигналів, що секретуються хордою (передусім sonic hedgehog), і поверхневою ектодермою (насамперед bone morphogenic proteins) [8,17], відомих як білки-індуктори (нейральні індуктори) [19]. Під впливом нейральної індукції первинна ембріональна ектодерма (поверхневий шар ембріона) диференціюється в нейроектодерму та поверхневу ектодерму (синоніми – епідермальна ектодерма, ненейральна ектодерма) [10,20]. Зауважимо, що нейральна індукція насправді включає гальмування епідермальної долі, а не індукцію нейральної, оскільки первинна ектодерма априорі є нейральною, а не епідермальною, як передбачали в класичних дослідженнях [18].

Нейроектодерма складається з сотень або тисяч клітин (залежно від організму) і простягається від краніального до каудального полюсів ембріона. Вона утворює нервову пластинку, з якої розвиватиметься центральна нервова система й більша частина периферичної нервової системи [10]. Навколишня ненейральна ектодерма утворює епідерміс шкіри, епітеліальну вистилку ротової та носової порожнин [20], залози, емаль зубів. У ссавців нервова пластинка представлена псевдобагатощаровим стовпчастим епітелієм [8,19]. Зовні нервова пластинка спочатку схожа на лопатоподібний лист, медіолатеральна частина якого є ширшою за передньо-задню частину, потім вона починає потовщуватися, звужуватися медіолатерально й витягуватися рострокаудально [7]. Цей морфогенетичний процес визначають як конвергентне (клітинні маси конвергують у напрямі дорсальної серединної лінії) розширення (витягування / розширення у передньо-задньому напрямі) [7,21].

Один із найпоширеніших механізмів, що лежать в основі конвергентного розширення, – інтеркаляція поляризованих клітин, що спрямовуються неканонічним шляхом Wnt/Planar Cell Polarity (PCP). Міжклітинна інтеркаляція – це процес, протягом якого сусідні клітини міняються місцями в одній чи кількох площинах [21,22]. Зазначимо також, що нервова пластинка може формуватися ізольовано від навколишньої епідермальної ектодерми [23]. Як тільки ектодерма взяла участь у нейральної долі, процес формування нервової пластинки є автономним, хоча для повноцінного передньо-заднього видовження нервової пластинки потрібні нормальні гастрюляційні «рухи» [24].

Наступний етап – **згинання / вигин нервової пластинки**. При цьому утворюються нервові валики на латеральних кінцях нервової пластинки. Нервові валики згодом підіймаються, конвергують у напрямі дорсальної серединної лінії. Кожний нервовий валик є двошаровим – складається з шару нейроепітелію, що зовні покритий шаром епідермальної ектодерми. Підіймання нервових валиків утворює жолобоподібний простір, що називають нервовою борозною (нервовим жолобком), який пізніше стає просвітом примітивної нервової трубки [21,24].

У людини розрізняють два етапи згинання нервової пластинки – борозенчастий і складчастий. Борозенчастий етап реалізується в трьох локалізованих ділянках (шарнірних точках): одна серединна шарнірна точка, розташована над прехордальною пластинкою і хордою, тягнеться уздовж усієї рострокаудальної частини нервової пластинки, та парні дорсолатеральні шарнірні

точки, що є в нервових складках [7,8]. Шарнірні точки полегшують зближення нервових валиків по середній лінії [7]. Складчастий етап, на відміну від борозенчастого, включає обертання нервової пластинки навколо шарнірних точок; при цьому складання відбувається навколо серединної шарнірної точки, яку називають елевацією, і навколо дорсолатеральних шарнірних точок, визначених як конвергенція [7,8,21].

Зупинимось детальніше на механізмах утворення шарнірних точок. Повідомляли, що шарнірні точки формуються завдяки механізму внутрішнього вигину, що включає апікальне звуження та базальне розширення нейроепітеліальних клітин [8]. Апікальне звуження клітин призводить до зміни форми клітин із кубоподібної на клиноподібну через зменшення їхньої апікальної площі та зумовлене скороченням F-актину в апікальному сполучному комплексі [7,25]. Нейроепітеліальні клітини у ссавців щільно «упаковані» в стовпчастий псевдобагатошаровий епітелій, тому клітини розширюються, а ядра переміщуються протягом клітинного циклу та локалізуються базально, що визначили як інтеркінетичну ядерну міграцію [8,21,25].

В області серединної шарнірної точки розміщена більша частка клітин в S-фазі клітинного циклу з базально розташованими ядрами. Це спостереження обґрунтувало думку, що інтеркінетична міграція ядер є рушійною силою для утворення серединної шарнірної точки [8,21,23]. У дорсолатеральних шарнірних точках ссавців не виявлено значного збільшення кількості клітин із базально розташованими ядрами; втім, повідомляли про збільшену кількість таких клітин у птахів [8]. Відсутність порушень утворення шарнірних точок при руйнуванні актинових філаментів суперечить ідеї про те, що шарнірні точки утворюються внаслідок інтеркінетичної міграції ядер [6,8].

У результаті найновіших досліджень встановили, що шарнірні точки утворюються пасивно у відповідь на рушійні «зовнішні» сили (розширення мезодерми, міграцію клітин ненейрональної ектодерми медіально та адгезію нервової пластинки до хорди) [8,21]. Апоптоз також бере участь у ремоделюванні тканин під час формування нервової трубки і може відігравати механічну роль у морфогенезі дорсолатеральних шарнірних точок під час згинання нервової пластинки [21,26]. Частота апоптозу збільшується в майбутніх ділянках дорсолатеральних шарнірних точок, що безпосередньо передують вигину тканини, а інгібування апоптозу запобігає вигину саме в дорсолатеральних шарнірних точках [21].

Аномалії в нейроепітелії та поверхневій ектодермі можуть порушити нейруляцію, спричиняючи дефекти нервової трубки [27,28].

Змикання нервової трубки. Парні нервові валики наближаються один до одного і зрештою змикаються, так утворюється нервова трубка. Потім відбувається міграція клітин епідермальної ектодерми медіально, щоб покрити нервову трубку [8]. З часом відбувається відокремлення нервової трубки від розташованої вище епідермальної ектодерми [7]. При цьому на молекулярному рівні відбувається значне ремоделювання тканин із формуванням клітинних містків, складок, ламелоподій і філоподій [6,7]. Відокремлена епідермальна ектодерма є джерелом утворення епідермісу шкіри ембріона [7].

Отже, змикання нервової трубки є складним процесом, у якому беруть участь клітинні реакції: конвергентне розширення, апікальне звуження та інтеркінетична міграція ядер, формування, зближення та змикання нервових валиків. Цей процес характеризується також молекулярним механізмом через неканонічний шлях полярності Wnt/планарних клітин, передачу сигналів SHh/BMP і фактори транскрипції (Ghl2/3, Pax3, Cdx2 та Zic2) [1,2,19,29]. Крім внутрішніх сил згинання нервової пластинки, зовнішні сили хорди і мезодерми беруть участь у змиканні нервової трубки [8]. Оскільки поверхнева ектодерма є джерелом сигнальних молекул (наприклад, bone morphogenic proteins – BMP), що регулюють початковий контакт нервових складок та їх змикання, вона відіграє вирішальну роль у змиканні нервової трубки [27].

Закриття нейропор. Закриття передньої нейропори (ростральне змикання нервової трубки) відбувається на 24–25 день ембріонального розвитку [14]. Порушення на цьому етапі є причиною патології краніального кінця нервової трубки [19]. Закриття задньої нейропори (каудальне змикання нервової трубки) відбувається на 26–27 добу [14]. Порушення цього процесу є причиною аномалій каудального полюса нервової трубки.

Вторинна нейруляція. Після закриття задньої нейропори починається вторинна нейруляція [19,30]. Залишки вузлика Гензена та первинна смужка утворюють каудальну клітинну масу (плуріпотентну мезенхімальну бластему), що є джерелом вторинної нервової трубки [16,30]. Спочатку шляхом агрегації та конденсації клітин каудальної маси розвивається стрижнеподібний медулярний тяж, що зазнає численних кавітацій. Ці порожнини, зливаючись разом, утворюють більший просвіт із продовженням у первинну нервову трубку [30,31]. З каудальної клітинної маси, крім вторинної нервової трубки, походять також каудальна хорда, каудальні соміти, більша частина задньої кишки та урогенітального тракту [31].

Отже, вторинна нейруляція – це процес, у якому група стовбурових клітин у каудальній хвостовій частині ембріона конденсується та зазнає каналізації, перетворюючи твердий нервовий попередник на порожнисту вторинну нервову трубку [7]. Наприкінці первинної нейруляції та на початку трансформації каудальної клітинної маси відбувається злиття і функціональний зв'язок ростральної первинної нервової трубки з каудальною вторинною нервовою трубкою, що формується. Окремі дослідники називають цей процес «об'єднувальна нейруляція» (junctional neurulation) [31]. Втім, зауважимо, що у нормальному ембріогенезі первинна та вторинна нервові трубки ніколи не поділяються структурно [30]. Незважаючи на те, що первинна та вторинна нервові трубки ніколи не відокремлюються одна від одної під час розвитку, їм потрібні «з'єднання». Термін «з'єднання» може призвести до неправильного уявлення, що дві окремі структури фізично об'єднуються, але дві структури, створені різними механізмами, мають бути поєднані не структурно, а функціонально [16].

Дефекти нейруляції поліетіологічні, але наголосимо на визначальній ролі морфогенетичних мутацій у цій патології [31]. Встановили, що у формуванні нервової трубки беруть участь не менше ніж 300 генів [29]. Незва-

жаючи на це, їхній зв'язок із механізмами нейруляції та формуванням нервової трубки, а також появою дефектів нервової трубки мало деталізовано [2].

Сигнальний шлях *sonic hedgehog* бере участь у згинанні нервової пластинки, а шлях планарної клітинної полярності (*planar cell polarity*) – в ініціації закриття нервової трубки [31]. Мутація генів, що кодують компоненти PCP, як-от *Frizzled* (*Fz3/Fz6* або *Fz2/7*), *Van Gogh-like* (*Vangl1/Vangl2*) та *Disheveled* (*Dvl1/2/3*) у мишей спричиняють відкриття нервової трубки та краніорахішизис [32]. Аномальна експресія гена *NOX*, викликана аберацями рівнями *N3K27me3*, також може бути фактором ризику дефектів нервової трубки [33]. Експресія гена фолатного шляху активується протягом усього процесу закриття нервової трубки в мишей [34,35]. Низький рівень харчового фолату або мутації в генах, що кодують ферменти *FMOSM*, підвищують ризик дефектів закриття нервової трубки [34,36], включаючи мутації у *Slc25a32*, який кодує мітохондріальний переносник фолієвої кислоти (*MFTC*) [34,37].

У недавньому дослідженні групи з 348 пацієнтів з мієломенінгоцеле [38,39] виявили нові переносники фолієвої кислоти (*SLC19A1*), а також нові варіанти рецепторів фолієвої кислоти (*FO3*), *FOLR1*, *FOLR1*, а отже підтвердили міцний зв'язок між точним транспортом фолієвої кислоти та ризиком дефектів нервової трубки. В іншому дослідженні [38,40] визначили додаткові поліморфізми в генах шляхів метаболізму фолієвої кислоти (*MTHFR*, *MTHFD1*, *MTRR*, *RFC1*) як фактори ризику дефектів нервової трубки [38].

Білок *Scribble* (*Scrib*) бере участь в апікально-базальній і планарній поляризації клітин, що відбувається при змиканні нервової трубки [32,38]. *DLC1*, *ITGB1* *MYO1E* – гени, що беруть участь у ремоделюванні цитоскелету та асоційовані з дефектами нервової трубки [38,41]. Патерни гіпометилування в *TRIM4* пов'язані з підвищеною експресією мРНК і білка *TRIM4*, які впливають на патогенез дефектів нервової трубки через імунні шляхи [38,42]. *GPR161* негативно регулює канонічні шляхи передачі сигналів *WNT* та ретиноевої кислоти під час нейруляції на моделях мишей, а також пригнічує шлях *SHN* за допомогою передачі сигналів цАМФ; у людей спричиняють підвищений ризик, особливо щодо розщипли хребта [43]. *Shroom3* – один із регуляторів апікального звуження, що визначають найчастіше, водночас необхідний для управління зміною форми клітин при змиканні нервової трубки [4]. Змикання нервових валиків майже по всій довжині осі тіла залежить також від *Grhl2* і *Grhl3* [28,32]. Передача сигналів *SMAD3/YAP* необхідна для реалізації фізіологічної вторинної нейруляції [21]. Гени *Prickle-1*, *Fleming* і *Vangl-2* необхідні для процесу, що названий конвергентним розширенням. *Prickle-1* ген також може відігравати вирішальну роль у функціональному об'єднанні первинної та вторинної нервової трубок [39].

Крім того, описано участь *FGFs* і нейротрансмітерів у ранніх подіях під час розвитку: проліферації нейральних попередників, диференціюванні та міграції [2]. У змиканні нервової трубки також задіяний глутамат, білок *25*, асоційований із синапсоматомами (*SNAP25*), синтаксин *1* (*Stx1*), везикулярний переносник глутамату (*VGluT1*), мембранний білок, асоційований з везикулами (*VAMP1*)

[1,44]. Інтегрин- $\beta 1$ бере участь у змиканні нервової трубки, а порушення регулятора інтегрину *TMEM132A* спричиняє каудальні дефекти нервової трубки в мишей [21,45]. Зміни розташування органел, зокрема рибосом і мітохондрій у нейральних попередниках, що супроводжують нейруляцію, призводять до зміненої трансляції та метаболізму [34,46].

Розроблено кілька класифікацій дефектів нервової трубки [14,16,19].

Згідно з однією з них [14], розрізняють 4 групи дефектів нервової трубки:

- 1) нервова пластинка залишається відкритою (аненцефалія та мієлошизис);
- 2) екстеріоризація нервової трубки (енцефаломенінгоцеле та мієломенінгоцеле);
- 3) екстеріоризуються тільки мозкові оболонки (черепа та спінальні менінгоцеле);
- 4) очевидний тільки дефект скелета (прихована розщелина черепа чи хребта).

Згідно з іншими класифікаціями [10,16,19], розрізняють відкриті, закриті та змішані дефекти нервової трубки. Доведено, що відкриті дефекти нервової трубки пов'язані з патологічними процесами, які вплинули на первинну нейруляцію [10]. Це зумовлено тим, що під час первинної нейруляції відбуваються «поверхневі зміни», зокрема згортання та злиття [16]. Ці дефекти нервової трубки – зовнішнє випинання або оголення нервової тканини [19]. Аномалії вторинної нейруляції є причиною закритих дефектів нервової трубки, коли ураження вкриті шкірою та спричиняють приховану розщелину хребта та крайню фіксацію спинного мозку. Такі аномалії зазвичай мають безсимптомний перебіг, їх діагностують випадково [10,19]. Відсутність шкірних дефектів при патології вторинної нейруляції зумовлена тим, що формування каудальної клітинної маси та медулярного тяжа не супроводжується такими вираженими поверхневими змінами [16].

Визначають також так званий «дефект з'єднання нервової трубки» (*junctional neural tube defect, JNTD*) як форму вродженої спінальної дизрафії, що характеризується функціональним роз'єднанням між первинною і вторинною нервовою трубкою. Вважають, що *JNTD* виникає через ваду розвитку, яка не відповідає ні первинній, ні вторинній нейруляції, імовірно, виникає між двома процесами нейруляції [31]. Спільні риси таких вад розвитку визначено як нетримання сечі, гіпертонус сфінктера сечового міхура й анального сфінктера, часткову агенезію крижового відділу хребта та інші вади розвитку каудальних клітин [31]. Однак при цій патології «первинний» спинний мозок на рівні *L5* або вище добре сформований, неврологічно функціональний, не фіксують відкриті шкірні дефекти [31].

Виявили також змішані форми вад розвитку спинного мозку, що поєднують характеристики первинної та вторинної нейруляції. Дорсальні ліпони спинного мозку, наприклад, мають нормальне шкірне покриття, хоча вважають, що вони виникають внаслідок патологічного перебігу первинної нейруляції. Перехідні спінальні ліпони складаються з ростральної частини, що ідентична дорсальній ліпомі, а також конуса, явно інвазованого адипогенною мезенхімою під час вторинної нейруляції [31].

Висновки

1. Розуміння детальних морфогенетичних механізмів кожного етапу нейруляції є пріоритетним та актуальним у зв'язку з широкою поширеністю вроджених дефектів нервової трубки різних, часто вкрай тяжких і несумісних з життям, ступенів тяжкості.

2. Дефекти нервової трубки поліетіологічні, важлива роль належить механічним силам, що зумовлюють складну міжмолекулярну взаємодію на клітинному та субклітинному рівнях.

3. Детальне розуміння кожного аспекту нейруляції та всіх можливих чинників потенційного впливу на неї сприятиме розробленню сучасних варіантів впливу на деякі з них і, можливо, зменшенню частоти вроджених дефектів нервової трубки.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Вивчити особливості відновлювальних процесів у головному мозку та нервовому стовбурі при модуляції накопичення та диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин», за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0123U101051 (2023–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 13.11.2023

Відомості про авторів:

Невмержицька Н. М., асистент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5378-2267

Грабовий О. М., д-р мед. наук, професор, в. о. зав. каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

Яременко Л. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7076-467X

Дзевульська І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. описової та клінічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8043-6626

Синицька А. М., канд. мед. наук, доцент каф. описової та клінічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6201-9194

Козак Г. І., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-2889-6685

Information about the authors:

Nevmerzhytska N. M., Assistant of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. Grabovyi O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Acting Head of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yaremenko L. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Dzevulska I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Synytska A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kozak H. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Benavides-Rivas C, Tovar LM, Zúñiga N, Pinto-Borguero I, Retamal C, Yévenes GE, et al. Altered Glutaminase 1 Activity During Neurulation and Its Potential Implications in Neural Tube Defects. *Front Pharmacol.* 2020;11:900. doi: 10.3389/fphar.2020.00900
- Tovar LM, Burgos CF, Yévenes GE, Moraga-Cid G, Fuentealba J, Coddou C, et al. Understanding the Role of ATP Release through Connexins Hemichannels during Neurulation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2159. doi: 10.3390/ijms24032159
- Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2017. *NCHS Data Brief.* 2018;(328):1-8.
- Baldwin AT, Kim JH, Seo H, Wallingford JB. Global analysis of cell behavior and protein dynamics reveals region-specific roles for Shroom3 and N-cadherin during neural tube closure. *Elife.* 2022;11:e66704. doi: 10.7554/eLife.66704
- Yadav JK, Khizar A, Yadav PK, Mustafa G, Bhatti SN. A case report of triple neural tube defect: revisiting the multisite closure theory. *BMC Surg.* 2019;19(1):164. doi: 10.1186/s12893-019-0633-2
- Abdel Fattah AR, Daza B, Rustandi G, Berrocal-Rubio MÁ, Gorissen B, Poovathingal S, et al. Actuation enhances patterning in human neural tube organoids. *Nat Commun.* 2021;12(1):3192. doi: 10.1038/s41467-021-22952-0
- Wang M, Marco P, Capra V, Kibar Z. Update on the Role of the Non-Canonical Wnt/Planar Cell Polarity Pathway in Neural Tube Defects. *Cells.* 2019;8(10):1198. doi: 10.3390/cells8101198
- de Goederen V, Vetter R, McDole K, Iber D. Hinge point emergence in mammalian spinal neurulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(20):e2117075119. doi: 10.1073/pnas.2117075119
- Kim KH, Lee JY, Wang KC. Secondary Neurulation Defects-1 : Retained Medullary Cord. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020;63(3):314-20. doi: 10.3340/jkns.2020.0052
- Catala M. Overview of Secondary Neurulation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021;64(3):346-58. doi: 10.3340/jkns.2020.0362
- Bueno D, Parvas M, Nabiuni M, Miyan J. Embryonic cerebrospinal fluid formation and regulation. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;102:3-12. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.09.006
- Fedorova V, Vanova T, Elrefae L, Pospisil J, Petrasova M, Kolajova V, et al. Differentiation of neural rosettes from human pluripotent stem cells in vitro is sequentially regulated on a molecular level and accomplished by the mechanism reminiscent of secondary neurulation. *Stem Cell Res.* 2019;40:101563. doi: 10.1016/j.scr.2019.101563
- Darnell D, Gilbert SF. *Neuroembryology.* Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2017;6(1):10.1002/wdev.215. doi: 10.1002/wdev.215
- Ko HY. Neural Tube Defects and Abnormalities in Neurulation. In: *Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries.* Singapore: Springer Nature Singapore; 2022. p. 371-9. doi: 10.1007/978-981-19-0228-4_18
- Choi S, Kim KH, Kim SK, Wang KC, Lee JY. Three-dimensional visualization of secondary neurulation in chick embryos using microCT. *Dev Dyn.* 2022;251(5):885-96. doi: 10.1002/dvdy.441
- Wang KC. Perspectives : The Role of Clinicians in Understanding Secondary Neurulation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021;64(3):414-7. doi: 10.3340/jkns.2021.0040
- Wu Y, Peng S, Finnell RH, Zheng Y. Organoids as a new model system to study neural tube defects. *FASEB J.* 2021;35(4):e21545. doi: 10.1096/fj.202002348R
- Zhang L, Wei X. Stepwise modulation of apical orientational cell adhesions for vertebrate neurulation. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2023;98(6):2271-83. doi: 10.1111/brv.13006
- Ravi KS, Divasha, Hassan SB, Pasi R, Mitra S, Kumar R. Neural tube defects: Different types and brief review of neurulation process and its clinical implication. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(12):4383-90. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_904_21
- Williams RM, Lukosevicute M, Sauka-Spengler T, Bronner ME. Single-cell atlas of early chick development reveals gradual segregation of neural crest lineage from the neural plate border during neurulation. *Elife.* 2022;11:e74464. doi: 10.7554/eLife.74464
- van der Spuy M, Wang JX, Kociszewska D, White MD. The cellular dynamics of neural tube formation. *Biochem Soc Trans.* 2023;51(1):343-52. doi: 10.1042/BST20220871

22. Lavalou J, Lecuit T. In search of conserved principles of planar cell polarization. *Curr Opin Genet Dev.* 2022;72:69-81. doi: [10.1016/j.gde.2021.11.001](https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.11.001)
23. Shi DL. Wnt/planar cell polarity signaling controls morphogenetic movements of gastrulation and neural tube closure. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(12):586. doi: [10.1007/s00018-022-04620-8](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04620-8)
24. Matsuda M, Rozman J, Ostvar S, Kasza KE, Sokol SY. Mechanical control of neural plate folding by apical domain alteration. *Nat Commun.* 2023;14(1):8475. doi: [10.1038/s41467-023-43973-x](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43973-x)
25. Sulistomo HW, Nemoto T, Yanagita T, Takeya R. Formin homology 2 domain-containing 3 (Fhod3) controls neural plate morphogenesis in mouse cranial neurulation by regulating multidirectional apical constriction. *J Biol Chem.* 2019;294(8):2924-34. doi: [10.1074/jbc.RA118.005471](https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005471)
26. Roellig D, Theis S, Proag A, Allio G, Bénazéraf B, Gros J, et al. Force-generating apoptotic cells orchestrate avian neural tube bending. *Dev Cell.* 2022;57(6):707-18.e6. doi: [10.1016/j.devcel.2022.02.020](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.02.020)
27. Nikolopoulou E, Hirst CS, Galea G, Venturini C, Moulding D, Marshall AR, et al. Spinal neural tube closure depends on regulation of surface ectoderm identity and biomechanics by Grhl2. *Nat Commun.* 2019;10(1):2487. doi: [10.1038/s41467-019-10164-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10164-6)
28. De Castro SCP, Hirst CS, Savery D, Rolo A, Lickert H, Andersen B, et al. Neural tube closure depends on expression of Grainyhead-like 3 in multiple tissues. *Dev Biol.* 2018;435(2):130-7. doi: [10.1016/j.ydbio.2018.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.016)
29. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene ND, Copp AJ. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development.* 2017;144(4):552-66. doi: [10.1242/dev.145904](https://doi.org/10.1242/dev.145904)
30. Kim KH, Lee JY. Junctional Neurulation : A Junction between Primary and Secondary Neural Tubes. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021;64(3):374-9. doi: [10.3340/jkns.2021.0021](https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0021)
31. Eibach S, Pang D. Junctional Neural Tube Defect. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020;63(3):327-37. doi: [10.3340/jkns.2020.0018](https://doi.org/10.3340/jkns.2020.0018)
32. Lesko AC, Keller R, Chen P, Sutherland A. Scribble mutation disrupts convergent extension and apical constriction during mammalian neural tube closure. *Dev Biol.* 2021;478:59-75. doi: [10.1016/j.ydbio.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.05.013)
33. Yu J, Wang L, Pei P, Li X, Wu J, Qiu Z, et al. Reduced H3K27me3 leads to abnormal Hox gene expression in neural tube defects. *Epigenetics Chromatin.* 2019;12(1):76. doi: [10.1186/s13072-019-0318-1](https://doi.org/10.1186/s13072-019-0318-1)
34. Fame RM, Lehtinen MK. Mitochondria in Early Forebrain Development: From Neurulation to Mid-Corticogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:780207. doi: [10.3389/fcell.2021.780207](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.780207)
35. Keuls RA, Kojima K, Lozzi B, Steele JW, Chen Q, Gross SS, et al. MiR-302 Regulates Glycolysis to Control Cell-Cycle during Neural Tube Closure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7534. doi: [10.3390/ijms21207534](https://doi.org/10.3390/ijms21207534)
36. Steele JW, Kim SE, Finnell RH. One-carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? *Biochimie.* 2020;173:27-32. doi: [10.1016/j.biochi.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.005)
37. Kim J, Lei Y, Guo J, Kim SE, Wlodarczyk BJ, Cabrera RM, et al. Formate rescues neural tube defects caused by mutations in Slc25a32. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(18):4690-5. doi: [10.1073/pnas.1800138115](https://doi.org/10.1073/pnas.1800138115)
38. Wolujewicz P, Ross ME. The search for genetic determinants of human neural tube defects. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):739-46. doi: [10.1097/MOP.0000000000000817](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000817)
39. Findley TO, Tenpenny JC, O'Byrne MR, Morrison AC, Hixson JE, Northrup H, et al. Mutations in folate transporter genes and risk for human myelomeningocele. *Am J Med Genet A.* 2017;173(11):2973-84. doi: [10.1002/ajmg.a.38472](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38472)
40. Cai CQ, Fang YL, Shu JB, Zhao LS, Zhang RP, Cao LR, et al. Association of neural tube defects with maternal alterations and genetic polymorphisms in one-carbon metabolic pathway. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):37. doi: [10.1186/s13052-019-0630-1](https://doi.org/10.1186/s13052-019-0630-1)
41. Lemay P, De Marco P, Traverso M, Merello E, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, et al. Whole exome sequencing identifies novel predisposing genes in neural tube defects. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(1):e00467. doi: [10.1002/mgg3.467](https://doi.org/10.1002/mgg3.467)
42. Zhang H, Guo Y, Gu H, Wei X, Ma W, Liu D, et al. TRIM4 is associated with neural tube defects based on genome-wide DNA methylation analysis. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):17. doi: [10.1186/s13148-018-0603-z](https://doi.org/10.1186/s13148-018-0603-z)
43. Kim SE, Lei Y, Hwang SH, Wlodarczyk BJ, Mukhopadhyay S, Shaw GM, et al. Dominant negative GPR161 rare variants are risk factors of human spina bifida. *Hum Mol Genet.* 2019;28(2):200-8. doi: [10.1093/hmg/ddy339](https://doi.org/10.1093/hmg/ddy339)
44. Sequerra EB, Goyal R, Castro PA, Levin JB, Borodinsky LN. NMDA Receptor Signaling Is Important for Neural Tube Formation and for Preventing Antiepileptic Drug-Induced Neural Tube Defects. *J Neurosci.* 2018;38(20):4762-73. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2634-17.2018](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2634-17.2018)
45. Li B, Brusman L, Dahlka J, Niswander LA. TMEM132A ensures mouse caudal neural tube closure and regulates integrin-based mesodermal migration. *Development.* 2022;149(17):dev200442. doi: [10.1242/dev.200442](https://doi.org/10.1242/dev.200442)
46. Chau KF, Shannon ML, Fame RM, Fonseca E, Mullan H, Johnson MB, et al. Downregulation of ribosome biogenesis during early forebrain development. *Elife.* 2018;7:e36998. doi: [10.7554/eLife.36998](https://doi.org/10.7554/eLife.36998)