

## История изучения нервного гребня (обзор)

Н.Ю. Пахомова, Е.Л. Строкова, А.А. Корыткин, В.В. Кожевников, А.Ф. Гусев,  
А.М. Зайдман

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

### Резюме

Нервный гребень давно привлекает внимание биологов, занимающихся вопросами эволюционного развития, а в последнее время – и клинических специалистов, поскольку исследования последних десятилетий значительно расширили границы познания об участии нервного гребня и его клеток в развитии патологии человека. Нервный гребень и клетки нервного гребня – это уникальная эволюционно-обоснованная эмбриональная структура. Его открытие полностью изменило видение процесса эмбриогенеза. Знания о развитии нервного гребня проливают свет на многие из самых «устоявшихся» вопросов биологии развития и эволюции. В статье отражены исторические этапы открытия и изучения нервного гребня и влияние этого открытия на укоренившиеся представления о специфичности зародышевых листков и теории зародышевых слоев – рассуждения о нервном гребне как четвертом зародышевом листке. **Целью** настоящего обзора является описание истории открытия и изучения нервного гребня и его клеток на основе анализа литературных данных. При написании статьи выполнен анализ научных литературных источников по поисковым словосочетаниям «нервный гребень», «клетки нервного гребня», «морфология клеток нервного гребня», «зародышевые листки», «эмбриональное развитие» в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Глубина аналитического поиска соответствует периоду открытия нервного гребня и первому упоминанию его как эмбриональной морфологической структуры в научной литературе. Представленная информация подтверждает высокий интерес ученых-исследователей и клинических специалистов в изучении нервного гребня и его клеток. Особое внимание в последние десятилетия уделяется участию клеток нервного гребня в формировании соматических патологий и патологий костно-мышечной системы. Источники литературы представлены 169 полнотекстовыми рукописями и монографиями в основном на английском языке. **Заключение.** Нервный гребень и его клетки являются уникальными эволюционными структурами. Закономерности образования, причины, обуславливающие процесс миграции, дифференцировки, взаимодействия клеток нервного гребня с другими структурами в эмбриогенезе, а также их потенциал, который реализуется в постнатальном периоде, продолжает быть предметом исследования и в настоящее время.

**Ключевые слова:** клетки нервного гребня, нервный гребень, зародышевые листки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Гусев А.Ф., e-mail: agusev@niito.ru

**Для цитирования:** Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Корыткин А.А., Кожевников В.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. История изучения нервного гребня (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(1):13–29. doi: 10.18699/SSMJ20230102

## History of the study of the neural crest (review)

N.Yu. Pakhomova, E.L. Stroкова, A.A. Korytkin, V.V. Kozhevnikov, A.F. Gusev,  
A.M. Zaydman

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

### Abstract

The neural crest has long attracted the attention of evolutionary biologists and, more recently, clinical specialists, as research in recent decades has significantly expanded the boundaries of knowledge about the involvement of neural crest and neural crest cells in the development of human pathology. The neural crest and neural crest cells are a unique evolutionarily based embryonic structure. Its discovery completely changed the view of the process of embryogenesis.

Knowledge of neural crest development sheds light on many of the most “established” questions of developmental biology and evolution. Our article will reflect on the historical stages of the discovery and study of the neural crest and the impact of this discovery on entrenched ideas about germ layer specificity and the theory of germ layers - the reasoning of the neural crest as the fourth germ layer. **The aim** of this review is to describe the history of the discovery and study of neural crest and neural crest cells based on an analysis of the literature. In writing this article, an analysis of the scientific literature was conducted using the search terms “neural crest,” “neural crest cells,” “neural crest cell morphology,” “germinal layers,” and “embryonic development” in the computer databases PubMed, Scopus, Web of Science, and eLibrary. The depth of the analytical search corresponds to the period of the discovery of the neural crest and the first mention of the neural crest as an embryonic morphological structure in the scientific literature. The information presented confirms the high interest of research scientists and clinical specialists in the study of neural crest and neural crest cells. The involvement of neural crest cells in the formation of somatic and musculoskeletal pathologies has received particular attention in recent decades. The literature sources are represented by 169 full-text manuscripts and monographs mainly in English. **Conclusions.** Neural crest and neural crest cells are unique evolutionary structures. Regularities of formation, reasons which condition migration, differentiation, interaction of neural crest cells with other structures during embryogenesis as well as their potential, which is realized in postnatal period, continue to be the subject of research up to now.

---

**Key words:** neural crest cells, neural crest, germinal layers.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Corresponding author:** Gusev A.F., e-mail: agusev@niito.ru

**Citation:** Pakhomova N.Yu., Strokova E.L., Korytkin A.A., Kozhevnikov V.V., Gusev A.F., Zaydman A.M. History of the study of the neural crest (review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):13–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230102

## Введение

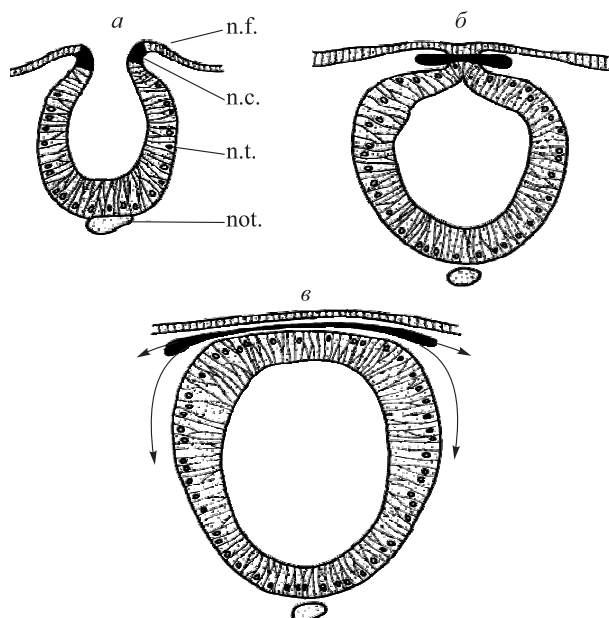
Нервный гребень давно привлекает внимание биологов, занимающихся вопросами эволюционного развития [1], а в последнее время – и клинических специалистов, поскольку исследования последнего десятилетия значительно расширили границы познания об участии нервного гребня и его клеток в развитии патологии человека [2]. Нервный гребень – это морфологический термин – название, данное складке нейральной эктодермы на стыке между нейральной и эпидермальной эктодермой у эмбрионов позвоночных на стадии нейрулы [3].

Нервный гребень состоит из особой популяции клеток, которые дают начало поразительному количеству типов клеток и столь же удивительному числу тканей и органов [3]. Все зародышевые слои на стадии бластулы изначально являются эпителиальными. За некоторыми исключениями, эндодерма и эктодерма и их производные остаются эпителиальными. Однако мезодерма и нервный гребень (третий и четвертый зародышевые слои) расслаиваются как мезенхимальные клетки после прохождения эпителиально-мезенхимальной трансформации. Для того чтобы произошло отслоение, этому предшествуют клеточные процессы – потеря межклеточных адгезий, растворение базальной пластинки, изменение полярности клеток и начало миграции – эпителиальные клетки в дорсальной нервной трубке теряют свою эпи-

телиальную организацию, трансформируются в мезенхимальный фенотип и покидают нервную трубку в виде мезенхимальных клеток [3].

На рис. 1 представлены последовательные стадии миграции клеток нервного гребня, отражены эмбриональные структуры и пути, которые проходят клетки нервного гребня [4].

Прежнее название нервного гребня, эктомезенхима, описывает его происхождение, а не локализацию, поскольку это эктодермальное производное, которое дает начало широкому спектру мезенхимальных структур [5]. Нервный гребень возникает во время гастролы из широкой полумесячной зоны в области эктодермы, которая характеризуется экспрессией BMP4. Он берет начало из эктодермы на стыке не-нейральной эктодермы и предполагаемой нейральной эктодермы. Эти две ткани взаимодействуют, чтобы инициировать «образование» нервного гребня. Секретируемые эктодермой белки BMP4 и BMP7 индуцируют экспрессию белков slug и Rhob в клетках, которые становятся нервным гребнем, и в отсутствие одного из них клетки нервного гребня не могут покинуть нервную трубку [4]. Белок Rhob участвует в образовании цитоскелетных элементов, необходимых для миграции клеток нервного гребня [3]. Нервный гребень впервые виден как утолщенная область непосредственно перед закрытием нервной трубки. Когда нервная трубка закрывается, нервный гребень становится между



**Рис. 1.** Срезы нервной трубки на трех последовательных стадиях для иллюстрации происхождения нервного гребня. Стрелками показаны пути, пройденные мигрирующими клетками нервного гребня. n.c. – нервный гребень; n.f. – нервная складка; n.t. – нервная трубка; not – нотохорд [4]

**Fig. 1.** Sections through the neural tube at three consecutive stages to illustrate the origin of the neural crest. Arrows show the paths taken by the migrating neural crest cells. n.c. – neural crest; n.f. – neural fold; n.t. – neural tube; not – notochord [4]

ней и вышележащей эктодермой, и по мере того, как ткани отделяются друг от друга, клетки нервного гребня оседают на дорсальной поверхности нервной трубки [4].

Формирование и последующее развитие нервного гребня происходят от головной части эмбриона к хвостовой. Как правило, определяются три основные области нервного гребня:

1) краниальный (cranial) нервный гребень, который лежит впереди сомитов и дает начало скелетным структурам лица, меланоцитам, нейронам, ганглиям и глиальным клеткам;

2) вагальный (vagal) нервный гребень, который связан с 1-й по 7-ю пару сомитов, дает начало энтеральным нейронам кишечника, меланоцитам и т.д. и включает сердечный нервный гребень, который дает начало компонентам сердца, в том числе в сердечной перегородке (на уровне 1–3-й пары сомитов);

3) туловищный (trunk and tail) нервный гребень (симпатические нейроны), который лежит после 8-й пары сомитов и включает адренальный (adrenal) нервный гребень на уровне 18–24-й

пары сомитов (формируется медуллярная ткань надпочечников).

Огромный спектр типов клеток служит важным источником доказательств того, что нервный гребень является зародышевым листком, что позволяет довести число зародышевых листков до четырех: эктодерма, энтодерма, мезодерма и нервный гребень [6].

Целью настоящего обзора является описание истории открытия и изучения нервного гребня и клеток нервного гребня на основе анализа литературных данных. При его написании выполнен анализ научных литературных источников по поисковым словосочетаниям «нервный гребень», «клетки нервного гребня», «морфология клеток нервного гребня», «зародышевые листки», «эмбриональное развитие» в компьютерных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Глубина аналитического поиска соответствует периоду открытия нервного гребня и первому упоминанию его как эмбриональной морфологической структуры в научной литературе.

Представленная информация подтверждает высокий интерес ученых-исследователей и клинических специалистов в изучении нервного гребня и его клеток. Особое внимание в последние десятилетия уделяется участию клеток нервного гребня в формировании соматических патологий и патологий костно-мышечной системы. Источники литературы представлены 169 полнотекстовыми рукописями и монографиями в основном на английском языке.

### Исторические периоды открытия и изучения нервного гребня

Хронология открытия, изучения нервного гребня и его клеток охватывает три столетия. Этот достаточно значимый промежуток времени насыщен весомыми результатами, которые практически изменили видение и понимание биологии развития и эмбриологии позвоночных.

1874–1879 гг.

Морфологическое описание нервного гребня впервые в эмбриологии появилось благодаря В. Гису (W. His), профессору анатомии и физиологии (Базель, Швейцария). В 1868 г. он идентифицировал полосу клеток, расположенную между развивающейся нервной трубкой и будущей эпидермальной эктодермой, как источник спинного и черепного ганглиев у куриных эмбрионов и назвал ее «Zwischenstrang» – «промежуточный канатик» [7]. В 1874 г. В. Гис включил Zwischenstrang – нервный гребень, каким мы его знаем сейчас, в число органообразующих зародышевых областей [8].

В научной литературе термин «нервный гребень» («neural crest») впервые использовал в 1879 г. в статье о развитии органа обоняния А.М. Маршалл (A.M. Marshall), профессор зоологии в колледже Оуэнс, Манчестер [9]. В работе о развитии черепных нервов у куриных эмбрионов [10] ученый использовал термин «нервный хребет» («neural ridge») для обозначения клеток, дающих начало черепным и спинномозговым ганглиям. Понимая, что данный термин менее описателен, чем хотелось бы, год спустя он заменил его термином «нервный гребень» («neural crest») [3]. «Пользуясь случаем, я хочу внести небольшое изменение в номенклатуру, принятую в моей предыдущей работе. Там я предложил термин “нервный хребет” (neural ridge) для обозначения продольного ряда клеток, который вырастает из угла повторного входа между наружным эпибластом и невральным каналом, и из которого возникают черепные или спинномозговые нервы. Поскольку этот хребет (ridge) появляется до закрытия нервного канала, очевидно, что существует два нервных хребта (neural ridges), по одному с каждой стороны; но я также применяю тот же термин, нервный хребет (neural ridge), к единственному выросту, образующемуся в результате слияния нервных хребтов (neural ridges) с обеих сторон после полного закрытия нервного канала и после того, как наружный эпибласт полностью отделился от нервного канала. Я предлагаю в будущем говорить об этом единственном срединном выросте как о нервном гребне (neural crest), ограничивая термин нервный хребет (neural ridge) прежним употреблением» [3].

В. Гис и А.М. Маршалл описали нервный гребень как источник черепных и спинномозговых ганглиев и нейронов, что было принято другими исследователями, поскольку эти типы клеток и нервный гребень связаны с дорсальной нервной трубкой, источником дорсальной нервной системы.

#### 1890–1900 гг.

В 1890-х годах Дж.Б. Платт (J.B. Platt) утверждала, что черепно-лицевые и глоточные хрящи и дентинообразующие клетки (одонтобласты) *Necturus maculosus* возникли из эктодермы, прилегающей к нервной трубке [11, 12]. Этот вывод не был принят, поскольку противоречил укоренившейся теории зародышевого слоя того времени, согласно которой скелетные ткани возникли из мезодермы, а не из эктодермы [3]. Период XX в. представлен исследованиями, в которых нервный гребень был обозначен основным источником мезенхимы, соединительной ткани, хряща и не только. Проводились многочисленные рабо-

ты по изучению влияния окружающих тканей на миграцию, дифференцировку клеток нервного гребня. Морфологические исследования выявили плюрипотентность клеток нервного гребня в процессе их дальнейшей дифференцировки.

#### 1920–1940 гг.

Исследовательские работы L.S. Stone [13] и C.P. Raven [14], демонстрировавшие происхождение скелетных тканей из нервного гребня, отражали результаты изысканий многих эмбриологов этого исторического периода.

#### 1940–1960 гг.

Еще более подробные результаты, свидетельствующие, что клетки нервного гребня дифференцируются в остеобласты у *Ambystoma*, были представлены в работах S. Sellman [15], G.R. de Beer [16]. Несмотря на эти исследования, до 1950-х годов интерес эволюционистов был сосредоточен на нервном гребне как источнике пигментных клеток (хроматофоров) [17–19] и нейронных элементов, таких как спинальные ганглии [3]. Важной вехой на пути к пониманию нервного гребня является монография S. Horstadius [20]. Опубликованная в 1950 г., через 82 года после открытия нервного гребня, она была переиздана в 1969 и 1988 гг. [3]. В своей работе S. Horstadius представляет обширное экспериментальное исследование происхождения черепно-лицевых хрящей и дентина у *Amblystoma mexicanum* [21] и убедительные доказательства вклада нервного гребня в развитие перепончатой кости черепа [22]. Работы D.R. Newth затрагивали концепцию влияния клеток нервного гребня на формирование зародышевых листков у *Lampetra fluviatilis* [23, 24].

#### 1960–1980 гг.

В 1960-х годах начались исследования механизмов миграции клеток нервного гребня и перехода от эмбрионов амфибий к эмбрионам птиц в качестве выбранных организмов [3]. Новое направление в изучении нервного гребня и его клеток открыли фундаментальные исследования J.A. Weston [25, 26], M.C. Johnston [27] и J. Holtfreter [28] по миграции стволовых и черепных клеток нервного гребня у куриных эмбрионов, исследования P. Chibon [29] влияния нервного гребня на формирование скелета у *Pleurodeles waltlii*, открытие и использование ядерного маркера перепелов N.M. Le Douarin [30], а также фундаментальная работа J.A. Weston по миграции и дифференцировке клеток нервного гребня [31, 32].

Подробное изучение клеток нервного гребня выполнено в 1970-х годах. Установлено, что микроокружение, в котором они находятся, является



основным фактором, определяющим их миграцию, дифференцировку и морфогенез у нормальных эмбрионов и у эмбрионов с аномалиями, возникшими в результате мутаций или воздействия тератогенов [33–36].

*1980–1999 гг.*

Исследование нервного гребня и его клеток в этот период времени не ограничивалось только морфологическими исследованиями. Спектр изучения расширился знаниями о причине миграции клеток нервного гребня, факторах, влияющих на формирование миграционного пути, а также микроокружения, которое оказывает взаимомодулирующее влияние на дальнейшую дифференцировку клеток нервного гребня. Результаты многогранных исследований этого времени масштабны. Но мы позволили себе определить следующие направления этих изысканий, возможно, допуская погрешность в указании не всех существующих работ представленных направлений.

Изучению клеточно-молекулярной структуры нервного гребня посвящены работы E. Dupin et al. [37], в которых описаны следующие последовательности клеточных изменений: клетки нервного гребня удлиняются и перемещают свои органеллы в базальную область эпителия; утрачиваются апикальные контакты между клетками, что приводит к развитию стратифицированного эпителия с базальными свободными вытянутыми клетками [38]; отростки базальных клеток проникают в базальную пластинку, которая затем деградирует или нарушается, позволяя им освободиться от нейроэпителия; апикальные клетки формируют новую базальную пластинку [39, 40].

Дальнейшие исследования по изучению происхождения и морфогенеза клеток нервного гребня выявили следующее: незадолго до выхода из нервной трубки клетки нервного гребня уплощаются и переориентируются таким образом, что самая длинная ось каждой из них располагается под прямым углом к оси эмбриона, происходит уменьшение межклеточных пространств [41, 42]. Экспрессия эндогенных галактозидсвязывающих лектинов увеличивается во время миграции клеток нервного гребня и снижается при их адгезии, совпадая с экспрессией NCAM и кадгеринов. Экспрессия и/или снижение регуляции молекул клеточной адгезии необходимы для последовательности событий, которые инициируют мезенхимальную миграцию клеток и контролируют эпителиально-мезенхимальную трансформацию. Для индукции последней требуется по меньшей мере четыре процесса: уменьшение адгезии клеток; снижение экспрессии NCAM; утрата Cad2; модуляция экспрессии интегринов, семейства

трансмембранных рецепторов, связывающих фибронектин, ламинин, коллаген I типа и другие компоненты внеклеточного матрикса, с которыми сталкиваются мигрирующие клетки [43–45].

На клеточном уровне во время эпителиально-мезенхимальной трансформации происходит снижение регуляции адгезивных соединений и десмосом, массивная перестройка цитоскелета и ремоделирование актина, большая часть которого находится под контролем членов ГТФаз семейства Rho или взаимодействия Ras-Rho и требуется для инициирования эпителиально-мезенхимальной трансформации [46]; ее сроки регулирует Cad6B. Клетки нервного гребня, особенно его ствола (TNCCs), нуждаются в бесклеточных пространствах, через которые они могут мигрировать. Гиалуронан, также известный как гиалуроновая кислота, представляет собой чередующийся полимер глюкокуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных 1–3 связями. На ранних стадиях развития гиалуронан участвует в поднятии и закрытии нервных складок. Внеклеточный матрикс вокруг нервных складок богат гиалуронаном. Впоследствии, благодаря разнообразным связывающим доменам, гиалуронан взаимодействует по меньшей мере с 30 генами. Взаимодействия гиалуронана с версиканом или сам версикан (белок внеклеточного матрикса) могут регулировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию. Гиалуронан вовлечен в отслоение клеток нервного гребня от нервной трубки (особенно в стволе) и в открытии пространств, через которые мигрируют TNCCs [47–49]. Ингибиторы протеинкиназ могут инициировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию, необходимую для расслаивания нервного гребня. Клетки нервного гребня также вырабатывают протеазы, такие как активатор плазминогена, которые помогают создавать пространства, через которые они мигрируют [50]. Металлопротеиназы становятся регуляторами как при трансформации клеток нервного гребня из эпителиальных в мезенхимальные, так и при миграции. Матриксная металлопротеаза-2 (Mmp2) экспрессируется в клетках нервного гребня, когда они отделяются от нервной трубки [51].

Особое внимание уделялось исследованию формирования миграционного пути клеток нервного гребня. Миграция клеток из нервной трубки происходит волнообразно от передней к задней части тела [52–54]. Важно, что она следует непосредственно за волной сегментации сомитов, каждая пара сомитов влияет на выброс клеток нервного гребня в своей окрестности, воздействуя на взаимосвязь BMP4 и его ингибитора noggin [4]. BMP4 играет важную роль в высвобождении клеток нервного гребня из нервной

трубки [55–58]. Клетки краниального нервного гребня (CNCCs) мигрируют в потоках и колонизируют верхнечелюстной, нижнечелюстной, срединный и латеральный носовые отростки, в дальнейшем формируя соединительную ткань; хрящ и кость – самый роstralный поток мигрирует в область первой (нижнечелюстной) дуги, из которой развиваются челюсти; более каудальный поток мигрирует ко второй (подъязычной) дуге; самый каудальный поток дает начало фарингеальным дугам [59–61]. TNCCs мигрируют по двум основным путям – вниз по латеральной стороне нервной трубки и в переднюю часть соседних сомитов, следуя за базальной пластинкой дерматома. Это вентральный путь, который повторяется на уровне одного сомита за другим вниз по стволу. Его сменяет дорсолатеральный путь, где клетки мигрируют под дермой [62, 63]. Дальнейшие исследования детализировали направления миграции TNCCs в «рамках» двух основных путей – поверхностно, вдоль дорсального ствола эпидермальной эктодермы; более медиально, вдоль латеральных краев сомитов; между сомитами; вдоль границы дерматома/миотома в самих сомитах (через роstralную половину

каждого сомита); между спинным мозгом и сомитами в наиболее медиальной популяции [64, 65].

Основные сигналы, направляющие миграцию клеток нервного гребня, «формируются» окружающей средой [66–70]. F-спондин, который экспрессируется только в задней части сомитов, препятствует проникновению клеток гребня в эту область. Аналогично эфрин-белки ингибируют прохождение клеток нервного гребня через заднюю область сомитов [71–75]; на направление, в котором они мигрируют, также влияет нервная трубка [76, 77]. Окружающие ткани оказывают значительную часть своего влияния на нервный гребень через внеклеточный матрикс, наиболее важными компонентами которого являются фибронектин, ламинин, тенасцин, коллаген и различные протеогликаны [78, 79]. Интегрины и другие молекулы адгезии позволяют клеткам нервного гребня взаимодействовать с внеклеточным матриксом [80] и играют определенную роль в направлении миграции [81–84].

Другим из изучаемых направлений была дальнейшая дифференцировка клеток нервного гребня и их производных (таблица) [85–87]. Клетки нервного гребня, образующиеся в области головы (краниального), формируют хрящи, кости чере-

*Производные нервного гребня по отношению к четырем основным областям гребня [3]*

*Derivatives of the neural crest in relation to the four major regions of the crest [3]*

Клеточное производное	
Краниальный нервный гребень	Мезенхима (индукция тимуса и паращитовидных желез)
	Соединительная ткань (включая мышечные оболочки)
	Хрящевая ткань
	Костная ткань
	Дентин (одонтобласты)
	Парафолликулярные клетки (ульtimoбранхиальные тела) щитовидной железы
	Роговица
	Склера
	Цилиарная мышца и мышцы для прикрепления глаза
	Внутреннее ухо (с отическим плакодом)
	Сенсорные ганглии черепных нервов V, VI, IX и X
Вагальный и крестцовый нервный гребень	Нейроны парасимпатической нервной системы пищеварительного канала
	Нейроны парасимпатической нервной системы кровеносных сосудов
	Энтеральные ганглии
Туловищный нервный гребень	Пигментные клетки Меркеля
	Дорсальные корешковые ганглии
	Нейроны и ганглии симпатической нервной системы
	Хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников
Сердечный нервный гребень	Эпинефрин-продуцирующие клетки надпочечника
	Соединительная ткань, связанная с большими сосудами сердца
	Аортолегочная перегородка сердца
	Гладкие мышцы крупных артерий
	Ганглии (целиакия, верхний и нижний брыжеечные, а также аортальный почечный)

па и лицевого скелета [88, 89], дают начало соединительной ткани [90], а также шванновским и краниальным сенсорным ганглиям [91–93]. Клетки вагального нервного гребня (непосредственно позади головы) и в крестцовых отделах формируют всю энтеральную нервную систему [94–96]. Клетки туловищного нервного гребня мигрируют в виде двух отдельных потоков; дорсальный проходит латерально под эктодермой, пока не достигнет средней вентральной стенки тела. В конце концов, он проникает в вещество дермы и образует пигментные клетки [97, 98]. По мере того как вентролатеральный поток проходит через передние половины сомитов, некоторые клетки остаются там и дифференцируются в дорсальные корешковые ганглии, в то время как другие дают начало симпатическим ганглиям [99], шванновским и адреномедулярным клеткам [100, 101]. Сердечный нервный гребень простирается от первого до третьего сомита и участвует в формировании сердечной перегородки, электрогенерирующей и проводящей системы сердца [102–104].

Взаимомодулирующее влияние клеток нервного гребня и окружающих эмбриональных тканей оказывает непосредственное влияние на дальнейшую дифференцировку клеток нервного гребня [105–108]. TNCCs, из которых развиваются меланобласты, становятся специфическими (детерминированными) вскоре после выхода из нервной трубки [109–111], в то время как другие остаются плюрипотентными до тех пор, пока они не достигнут места назначения [112–116].

Исследование участия клеток нервного гребня в развитии мутаций сформировало, на наш взгляд, отдельное направление. Изменение в процессе расслоения нервного гребня, обусловленное сверхэкспрессией Cad2 или Cad7 в нервных трубках эмбрионов, ингибирует отслоение клеток нервного гребня, препятствует миграции меланоцитов по нормальному дорсолатеральному пути миграции и приводит к накоплению меланоцитов и их предшественников внутри нервной трубки [117–120]. Cad2 ингибирует эпителиально-мезенхимальную трансформацию через клеточную адгезию и пути Wnt-сигнализации; уровень Cad2 снижается в дорсальной нервной трубке, что приводит к уменьшению содержания Vmp4 через сигнал Adam10 и торможению расслаивания нервного гребня [121]. Аналогичным образом воздействие на премиграционный нервный гребень витамином А (ретиноевая кислота) усиливает действие NCAM [122–125]. Следовательно, клетки нервного гребня не могут инициировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию. Они накапливаются в нейроэпителии, что

приводит к черепно-лицевым аномалиям. Cad2 ингибирует расслаивание (которое знаменует начало миграции) по крайней мере двумя способами: с помощью механизма, зависящего от адгезии клеток, и путем подавления канонического Wnt-сигнала [126, 127].

Нокаут гиалуронансинтазы-2 (Has2), одного из членов семейства трех генов, участвующих в синтезе гиалуронана у млекопитающих, нарушает развитие эндокардиальной подушки сердца (производное клеток нервного гребня) (tuber endocardiale atrioventriculare, LNE), сформированный дефект связан с ингибированием миграции клеток сердечного нервного гребня (CarNCCs) [128–132].

#### *2000 г. – настоящее время*

Последние десятилетия работы клинических исследователей были сфокусированы на проблеме развития патологии при участии клеток нервного гребня. Экзо- и эндогенные факторы, вызывающие нарушения в физиологических процессах миграции, дифференцировки и взаимодействия, способствуют развитию многих патологий. Изучение патогенеза рабдомиосаркомы и связанного с ним эмбрионального транскрипционного фактора PAX3, необходимость экспрессии PAX3 при формировании миграционного пути клеток нервного гребня представлены в работах J. Anderson et al. [133–136].

Особенности механизмов подвижности и пролиферации клеток нервного гребня стали основой изучения опухолеобразования и метастазирования в постнатальном периоде [137]. Представлены доказательства, что в опухолевых клетках выявлены генетические и молекулярные особенности, присущие клеткам нервного гребня (клеточные трансформации), а также результаты изучения новообразований, возникающих из клеток нервного гребня. Рассматриваются механистические процессы, общие для процессов их онкогенного и метастатического развития и онтогенеза эмбриональных клеток нервного гребня [138].

Нейрокриптопатии – это класс патологий, которые являются результатом аномальной миграции и дифференцировки, а также гибели клеток нервного гребня во время эмбрионального развития [139]. Различные нарушения в развитии щитовидной железы, органов слуха, пигментации кожи, черепно-лицевые и сердечные аномалии, нарушения в работе пищеварительного тракта, а также опухоли могут рассматриваться как нейрокриптопатии. В проведенных исследованиях [140–142] рассматривается существующая классификация нейрокриптопатий и предлагается



новый способ, основанный на эмбриональном происхождении пораженных тканей, с учетом последних открытий в отношении молекулярных механизмов, определяющих формирование нервного гребня, и на возросшей сложности современных методов молекулярной эмбриологии.

Интерес исследователей-фундаменталистов базируется на выявлении маркеров, способствующих идентификации клеток нервного гребня в эмбриональном и постнатальном периодах. В работе M. Kleber et al. представлены результаты исследования канонического Wnt-сигнала, который способствует сенсорному нейрогенезу в клетках нервного гребня, а также его взаимодействие с морфогенным белком BMP [143]. Доказано, что развитие клеток нервного гребня регулируется комбинаторными эффектами факторов роста, которые взаимодействуют с изменяющимися внутренними сигналами клетки [144].

В работах D. Giovannone et al. представлены результаты исследований миграции клеток нервного гребня при их идентификации HNK1 (нейральный маркер) – установлены закономерности волнообразного отслоения клеток нервного гребня от 14-й пары сомитов к 19-й паре [145, 146]. Определено, что предшественники меланоцитов начинают миграцию в дорсолатеральном направлении к 17-й паре сомитов [147].

Изучению молекулярных механизмов клеточной дифференцировки и реализации мультипотентности клеток нервного гребня на основе данных транскриптомики и протеомики посвящены работы сотрудников Каролинского института (Стокгольм, Швеция) в соавторстве с И.И. Адамейко и В.А. Дячуком [148]. Основные результаты работы И.И. Адамейко сфокусированы на роли клеток нервного гребня в развитии, эволюции и регенерации [149]. И.И. Адамейко и соавт. предложили новую концепцию возникновения клеток нервного гребня в тесной связи с развитием фотосенсорных систем в процессе эволюции хордовых, а также установили мультипотентность и терапевтический потенциал периферических глиальных клеток [150]. Исследования мультипотентности клеток нервного гребня отражены в работах Е.С. Пшеничковой и А.С. Ворониной [151].

Вопросы эволюции, структурной и функциональной организации центральной нервной системы всех основных групп позвоночных, общие представления об уровнях и принципах организации нервной системы, строения и эволюционных преобразованиях спинного и головного мозга позвоночных, структурно-функциональная организация отделов головного мозга (ствола головного

мозга, мозжечка, промежуточного и конечного мозга), включая вариантную морфологию нервных центров ядерного и коркового типа, систем проводящих путей центральной нервной системы в аспекте теории эволюции нервной системы позвоночных, представлены в работе Д.К. Обухова, Н.Г. Андреевой [152].

Результаты исследований нарушения миграции клеток нервного гребня (эктопическая локализация) и взаимомодулирующее влияние окружающих тканей и клеток нервного гребня отражены в работах фундаменталиста-морфолога А.А. Зайдман и соавт. [153]. В результатах представлены этиопатогенетические аспекты формирования сколиотической деформации позвоночника [154].

### **Нервный гребень и зародышевые листки**

На наш взгляд, эта область изучения эмбриологии заслуживает отдельного внимания. Первые данные о теории зародышевых слоев упоминаются в начале XIX в. Х.И. Пандер в 1817 г. в ходе исследований развития куриных эмбрионов определил, что бластодерма образована тремя зародышевыми слоями, которые сегодня известны как эктодерма, мезодерма и энтодерма, описал верхний «серозный», нижний «слизистый» и нечетко определенный средний «сосудистый» слой и ввел термины *Kembla* (зародышевый слой) и *Keimhaut* (бластодерма) [155]. Некоторое время спустя многими биологами было признано, что все эмбрионы позвоночных построены по трехслойному типу.

На основе изучения организации кишечнополостных Т.Г. Гексли (Т.Н. Huxley) пришел к важному выводу, что наружный и внутренний слой взрослых кишечнополостных гомологичны наружному и внутреннему слоям эмбрионов позвоночных [156]. Теория Гексли трансформировала концепцию зародышевых слоев с позвоночных на беспозвоночных, с эмбрионов на взрослых особей и с онтогенеза на филогенез. Ни один биолог не мог игнорировать зародышевые слои [3]. В 1853 г. G.J. Allman определил термины «эктодерма» и «энтодерма» для обозначения наружного и внутреннего слоев гидроида *Cordylophora* [3]. В своем энциклопедическом труде о развитии животных, опубликованном в 1850–1855 гг., польский эмбриолог-физиолог R. Remak дал первые гистологические описания каждого зародышевого слоя [1].

Термин «мезенхима» ввели братья О. Hertwig и R. Hertwig для тех клеток, которые покидают мезодермальный зародышевый слой во время



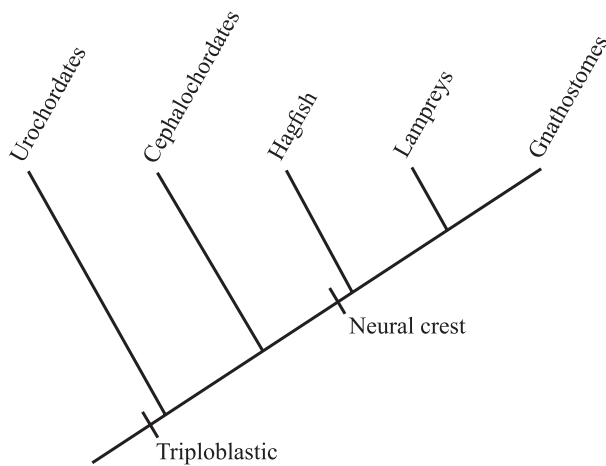
формирования кишечника и образуют элементы соединительной ткани или крови [157]. В 1877 г. влиятельный английский зоолог E.R. Lankester расширил концепцию зародышевых слоев из онтогенеза в систематику, разделив царство животных на три класса на основе количества зародышевых слоев [158]:

*Homoblastica* – одноклеточные организмы;

*Diploblastica* (диплобласты, двухслойные животные) – губки и кишечнополостные;

*Triploblastica* (трехслойные животные) – остальная часть животного царства.

Схема Ланкестера просуществовала 125 лет, пока не были собраны доказательства того, что позвоночные являются тетрабластическими, а не



**Рис. 2.** Филогенез современных хордовых (*urochordates*, *cephalochordates*), бесчелюстных (*hagfish*, *lampreys*) и челюстных (*gnathostomes*) позвоночных. *Urochordates*, *Cephalochordates* являются трипобластами, имеющие эктодерму, энтодерму и мезодерму в качестве зародышевых слоев. Четвертый зародышевый слой, нервный гребень, возник у общего предка бесчелюстных и челюстных позвоночных. Этот филогенез показывает, что *cephalochordates* являются сестринской группой по отношению к *vertebrates*, а *urochordates* – более низшей группой [3].

**Fig. 2.** A phylogeny of extant chordates (*urochordates*, *cephalochordates*), jawless vertebrates (*hagfish*, *lampreys*), and jawed vertebrates (*gnathostomes*). *Urochordates* and *cephalochordates* are triploblastic, having ectoderm, endoderm, and mesoderm as germ layers. The fourth germ layer, the neural crest, arose in the common ancestor of jawless and jawed vertebrates. This phylogeny shows *cephalochordates* as the sister group to *vertebrates*, with *urochordates* as a more basal group [3].

трибластическими, а нервный гребень представляет собой четвертый зародышевый слой (рис. 2) [3].

Эктодерма и энтодерма – первичные зародышевые слои. Они первыми появились в эволюции животных, раньше всех сформировались в эмбриональном периоде и определяются цитоплазматическими факторами, известными как материнский цитоплазматический контроль [3]. Мезодерма – вторичный зародышевый слой. Он возникает путем активации генов зиготы после индуктивных взаимодействий между эктодермой и энтодермой [159–161]. Нервный гребень появляется на ранних стадиях развития и дает начало различным типам клеток и тканей. Как и мезодерма, нервный гребень возникает путем вторичной индукции из первичного зародышевого слоя и, таким образом, отвечает критериям вторичного зародышевого слоя.

Как четвертый зародышевый слой, нервный гребень присущ только позвоночным, которые поэтому являются тетра-, а не трибластическими [162–169]. Действительно, нервный гребень является синапоморфией позвоночных [3]. Клади-стический анализ, проведенный M.K. Vickaryous and B.K. Hall [168], а также выполненный J.-R. Martinez-Morales et al. с использованием биоинформатики анализ тканеспецифических генов и генных программ [169] обеспечивают независимое подтверждение родственных связей между производными клеток нервного гребня с молекулярной точки зрения и эволюционного развития [3].

Три зародышевых слоя, признанные в течение последних почти 180 лет, могут быть заменены четырьмя зародышевыми слоями, два из которых являются первичными (эктодерма и энтодерма) и два – вторичными (мезодерма и нервный гребень) [3].

Представленные научные данные не являются аксиомой в изучении эволюции развития хордовых, что дает основание для продолжения изучения появления и организации Vertebrate.

## Заключение

Нервный гребень и клетки нервного гребня являются уникальными эволюционными структурами. Закономерности образования, причины, обуславливающие процесс миграции, дифференцировки, взаимодействия клеток нервного гребня с другими структурами в эмбриогенезе, а также их потенциал, который реализуется в постнатальном периоде, продолжают быть предметом исследования и в настоящее время. Исторические периоды открытия и изучения нервного гребня и его клеток свидетельствуют, что данная струк-

тура не сразу была принята в научном мире. До сих пор нет единого мнения, что нервный гребень является четвертым зародышевым листком. Бесспорным является лишь тот факт, на наш взгляд, что его существование оказывает многогранное влияние на развитие и жизнь организма. Вариативность нервного гребня и клеток нервного гребня оставляет возможность для дальнейших исследований в области нарушения развития опорно-двигательного аппарата, а также соматических патологий. Понимание патогенетических механизмов, возникающих при нарушении расслаивания нервного гребня, отслоения клеток нервного гребня, миграции, дифференцировки, позволит разработать методики, воздействующие на реперные механизмы возникновения патологии.

### Список литературы / References

1. Remak R. Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbelthiere. Berlin: Walter De Gruyter Incorporated, 1855. 194 p.
2. Etchevers H.C., Dupin E., le Douarin N.M. The diverse neural crest: from embryology to human pathology. *Development*. 2019;146(5):dev169821. doi: 10.1242/dev.169821
3. Hall B.K. The neural crest and neural crest cells in vertebrate development and evolution. Springer Science Business Media, LLC, 2010. 400 p. doi: 10.1007/978-0-387-09846-3
4. Bellairs R., Osmond M. Atlas of Chick Development 3rd Edition. San Diego: Elsevier Ltd., 2014. 660 p.
5. Gammill L.S., Bronner-Fraser M. Genomic analysis of neural crest induction. *Development*. 2002;129(24): 5731–5741. doi: 10.1242/dev.00175
6. Hall B.K. Germ layers and the germ-layer theory revisited: Primary and secondary germ layers, neural crest as a fourth germ layer, homology, demise of the germ-layer theory. *Evolut. Biol*. 1998;30:121–186. doi: 10.1007/978-1-4899-1751-5\_5
7. His W. Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbelthierleibes: die erste Entwicklung des Hühnchens im Ei. Leipzig: F.C.W. Vogel, 1868. doi: 10.5962/bhl.title.15288
8. His W. Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung: Briefe an einen befreundeten Naturforscher. Leipzig: F.C.W. Vogel, 1874.
9. Marshall A.M. The morphology of the vertebrate olfactory organ. *Quart. J. Microsc. Sci.* 1879;19:300–340.
10. Marshall A.M. The development of the cranial nerves in the chick. *Quart. J. Microsc. Sci.* 1878;18:10–40.
11. Platt J.B. The development of the cartilaginous skull and of the branchial and hypoglossal musculature in *Necturus*. *Morphol. Jb.* 1897;25:377–464.
12. Platt J.B. Ontogenetic differentiation of the ectoderm in *Necturus*. II. On the development of the peripheral nervous system. *Quart. J. Microsc. Sci.* 1896;38:485–547.
13. Stone L.S. Experiments showing the role of migrating neural crest (mesectoderm) in the formation of head skeleton and loose connective tissue in *Rana palustris*. *Wilhelm Roux Arch. Entw. Mech. Org.* 1929;118:40–77. doi: 10.1007/BF02108871
14. Raven C.P. Zur entwicklung der Ganglienleiste. I. Die Kinematik der Ganglienleistenentwicklung bei den Urodelen. *Wilhelm Roux Arch. Entw. Mech. Org.* 1931;125(2-3):210–292. doi: 10.1007/BF00576356
15. Sellman S. Some experiments on the determination of the larval tooth in *Amblystoma mexicanum*. *Odont. Tidskr.* 1946;54:1–128.
16. de Beer G.R. The differentiation of neural crest cells into visceral cartilages and odontoblast in *Amblystoma*, and a re-examination of the germ-layer theory. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1947;2;134(876):377–398.
17. DuShane G.P. The embryology of vertebrate pigment cells. Part I. Amphibia. *Quart. Rev. Biol.* 1943;18:108–127.
18. DuShane G.P. The embryology of vertebrate pigment cells. Part II. Birds. *Quart. Rev. Biol.* 1944;19:98–117. doi: 10.1086/394689
19. Niu M.C. The axial organization of the neural crest, studied with particular reference to its pigmentary component. *J. Exp. Zool.* 1947;105(1):79–113. doi: 10.1002/jez.1401050105
20. Hörstadius S. The neural crest: its properties and derivatives in the light of experimental research. London: Oxford Univ. Press, 1950.
21. Hörstadius S., Sellman S. Experimental studies on the determination of the chondrocranium in *Amblystoma mexicanum*. *Ark. Zool.* 1941;1;33(13):1–8.
22. Hörstadius S., Sellman S. Experimentelle Untersuchungen über die Determination des knorpeligen Kopfskelettes bei Urodelen. *Nova Acta R. Soc. Scient. Upsal. Ser.* 1946;4;13(8).
23. Newth D.R. Fate of the neural crest in lampreys. *Nature*. 1950;18;165(4190):284. doi: 10.1038/165284a0
24. Newth D.R. On the neural crest of the lamprey embryo. *Development*. 1956;4(4):358–375. doi: 10.1242/dev.4.4.358
25. Weston J.A. A radioautographic analysis of the migration and localization of trunk neural crest cells in the chick. *Dev. Biol.* 1963;6:279–310. doi: 10.1016/0012-1606(63)90016-2
26. Weston J.A. The migration and differentiation of neural crest cells. *Adv. Morphog.* 1970;8:41–114. doi: 10.1016/b978-0-12-028608-9.50006-5

27. Johnston M.C. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo. *Anat. Rec.* 1966;156(2):143–155. doi: 10.1002/ar.1091560204
28. Holtfreter J. Epithelial-mesenchymal interactions. Ed. R. Fleischmajer, ... R.E. Billingham. 18th Hahnemann symposium. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968. 326 p.
29. Chibon P. Nuclear labelling by tritiated thymidine of neural crest derivatives in the amphibian *Urodele Pleurodeles waltlii* Michah. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1967;18(3):343–358.
30. le Douarin N.M. Cell recognition based on natural morphological nuclear markers. *Med. Biol.* 1974;52(5):281–319.
31. Weston J.A. A radioautographic analysis of the migration and localization of trunk neural crest cells in the chick. *Dev. Biol.* 1963;6:279–310. doi: 10.1016/0012-1606(63)90016-2
32. Weston J.A. The migration and differentiation of neural crest cells. *Adv. Morphog.* 1970;8:41–114. doi: 10.1016/b978-0-12-028608-9.50006-5
33. Bolande R.P. The neurocristopathies: A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Human. Pathol.* 1974;5:409–429. doi: 10.1016/S0046-8177(74)80021-3
34. le Lièvre C., le Douarin N.M. Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1975;34:125–154.
35. Hassell J.R., Greenberg J.H., Johnston M.C. Inhibition of cranial neural crest cell development by vitamin A in cultured chick embryo. *J. Embryol. Exp. Morph.* 1977;39:267–271.
36. le Lièvre C. Participation of neural crest-derived cells in the genesis of the skull in birds. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1978;47:17–37.
37. Dupin E., Sextier-Sainte-Claire Deville F., Nataf V., le Douarin N.M. The ontogeny of the neural crest. *C. R. Acad. Sci. III.* 1993;316(9):1062–1081.
38. Baker C.V.H., Bronner-Fraser M., le Douarin N.M., Teillet M.A. Early- and late-migrating cranial neural crest cell populations have equivalent developmental potential *in vivo*. *Development.* 1997;124(16):3077–3087. doi: 10.1242/dev.124.16.3077
39. le Douarin N.M., Kalcheim C. The neural crest. 2nd Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. 445 p.
40. le Douarin N., Kalcheim C. The neural crest. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 445 p.
41. Sieber-Blum M. Mechanisms of neural crest diversification. *Comments Dev. Neurobiol.* 1990;4:225–249.
42. Perris R., Krotoski D., Lallier T., Domingo C., Sorrell J.M., Bronner-Fraser M. Spatial and temporal changes in the distribution of proteoglycans during avian neural crest development. *Development.* 1991;111(2):583–599. doi: 10.1242/dev.111.2.583
43. Erickson C.A. Morphogenesis of the avian trunk neural crest: use of morphological techniques in elucidating the process. *Microsc. Res. Tech.* 1993;1;26(4):329–351. doi: 10.1002/jemt.1070260406
44. Ito K., Morita T., Sieber-Blum M. *In vitro* clonal analysis of mouse neural crest development. *Dev. Biol.* 1993;157(2):517–525. doi: 10.1006/dbio.1993.1154
45. Stocker K.M., Brown A.M., Ciment G. Gene transfer of lacZ into avian neural tube and neural crest cells by retroviral infection of grafted embryonic tissues. *J. Neurosci. Res.* 1993;34(1):135–145. doi: 10.1002/jnr.490340114
46. Raible D.W., Eisen J.S. Regulatory interactions in zebrafish neural crest. *Development.* 1996;122(2):501–507. doi: 10.1242/dev.122.2.501
47. Nakata K., Nagai T., Aruga J., Mikoshiba K. *Xenopus Zic3*, a primary regulator both in neural and neural crest development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;28;94(22):11980–11985. doi: 10.1073/pnas.94.22.11980
48. Baker C.V.H., Bronner-Fraser M. The origins of the neural crest. Part I: Embryonic induction. *Mech. Dev.* 1997;69(1-2):3–11. doi: 10.1016/s0925-4773(97)00132-9
49. Baker C.V.H., Bronner-Fraser M. The origins of the neural crest. Part II: An evolutionary perspective. *Mech. Dev.* 1997;69(1-2):13–29. doi: 10.1016/s0925-4773(97)00129-9
50. la Bonne C., Bronner-Fraser M. Neural crest induction in *Xenopus*: evidence for a two-signal model. *Development.* 1998;125(13):2403–2414. doi: 10.1242/dev.125.13.2403
51. Hall B.K. The neural crest in development and evolution. New York: Springer, 1999.
52. Lumsden A., Sprawson N., Graham A. Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo. *Development.* 1991;113(4):1281–1291. doi: 10.1242/dev.113.4.1281
53. Kuratani S., Kirby M.L. Migration and distribution of circumpharyngeal crest cells in the chick embryo: Formation of the circumpharyngeal ridge and E/c8+ crest cells in the vertebrate head region. *Anat. Rec.* 1992;234(2):263–280. doi: 10.1002/ar.1092340213
54. Fukiishi Y., Morriss-Kay G.M. Migration of cranial neural crest cells to the pharyngeal arches and heart in rat embryos. *Cell Tissue Res.* 1992;268(1):1–8. doi: 10.1007/BF00338048
55. Collazo A., Bronner-Fraser M., Fraser S.E. Vital dye labelling of *Xenopus laevis* trunk neural crest reveals multipotency and novel pathways of migration. *Development.* 1993;118(2):363–376. doi: 10.1242/dev.118.2.363
56. Erickson C.A. From the crest to the periphery: control of pigment cell migration and lineage segregation.



- gation. *Pigment Cell Res.* 1993;6(5):336–347. doi: 10.1111/j.1600-0749.1993.tb00611.x
57. Erickson C.A., Goins T.L. Avian neural crest cells can migrate in the dorsolateral path only if they are specified as melanocytes. *Development.* 1995;121(3):915–924. doi: 10.1242/dev.121.3.915
58. Graveson A.C., Hall B.K. The relationship between migration and chondrogenic potential of trunk neural crest cells in *Ambystoma mexicanum*. *Roux's Arch. Dev. Biol.* 1995;204(7–8):477–483. doi: 10.1007/BF00360855
59. Peterson P.E., Blankenship T.H., Wilson D.B., Hendrickx A.G. Analysis of hindbrain neural crest migration in the long-tailed monkey (*Macaca fascicularis*). *Anat. Embryol. (Berl.)*. 1996;194(3):235–246. doi: 10.1007/BF00187134
60. Blankenship T.N., Peterson P.E., Hendrickx A.G. Emigration of neural crest cells from macaque optic vesicles is correlated with discontinuities in its basement membrane. *J. Anat.* 1996;188(2):473–483.
61. Krull C.E., Lansford R., Gale N.W., Collazo A., Marcelle C., Yancopoulos G.D., Fraser S.E., Bronner-Fraser M. Interactions of Eph-related receptors and ligands confer rostrocaudal pattern to trunk neural crest migration. *Curr. Biol.* 1997;1;7(8):571–580. doi: 10.1016/s0960-9822(06)00256-9
62. Serbedzija G.N., McMahon A.P. Analysis of neural crest cell migration in *Splotch* mice using a neural crest-specific LacZ reporter. *Dev. Biol.* 1997;15;185(2):139–147. doi: 10.1006/dbio.1997.8551
63. Conway S.J., Henderson D.J., Copp A.J. *Pax3* is required for cardiac neural crest migration in the mouse: Evidence from the *Splotch* (*Sp2H*) mutant. *Development.* 1997;124(2):505–514. doi: 10.1242/dev.124.2.505
64. Poelmann R.E., Mikawa T., Gittenberger-de Groot A.C. Neural crest cells in outflow tract septation of the embryonic chicken heart: Differentiation and apoptosis. *Dev. Dyn.* 1998;212(3):373–384. doi: 10.1002/(SICI)1097-0177(199807)212:3<373:AID-AJA5>3.0.CO;2-E
65. Vaglia J.L., Hall B.K. Regulation of neural crest cell populations in vertebrates: Occurrence, distribution and underlying mechanisms. *Int. J. Dev. Biol.* 1999;43(2):95–110.
66. Poelmann R.E., Gittenberger-de Groot A.C., Mentink M.M.T., Delpech B., Girard N., Christ B. The extracellular matrix during neural crest formation and migration in rat embryos. *Anat. Embryol. (Berl.)*. 1990;182(1):29–39. doi: 10.1007/BF00187525
67. Bronner-Fraser M., Wolf J.J., Murray B.A. Effects of antibodies against N-cadherin and N-CAM on the cranial neural crest and neural tube. *Dev. Biol.* 1992;153(2):291–301. doi: 10.1016/0012-1606(92)90114-v
68. Peters-Van der Sanden M.J., Kirby M.L., Gittenberger-de Groot A., Tibboel D., Mulder M.P., Meijers C. Ablation of various regions within the avian vagal neural crest has differential effects on ganglion formation in the fore-, mid- and hindgut. *Dev. Dyn.* 1993;196(3):183–194. doi: 10.1002/aja.1001960305
69. Spence S.G., Poole T.J. Developing blood vessels and associated extracellular matrix as substrates for neural crest migration in Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*. *Int. J. Dev. Biol.* 1994;38(1):85–98.
70. Lee Y.M., Osumi-Yamashita N., Ninomiya Y., Moon C.K., Eriksson U., Eto K. Retinoic acid stage-dependently alters the migration pattern and identity of hindbrain neural crest cells. *Development.* 1995;121(3):825–837. doi: 10.1242/dev.121.3.825
71. Ito K., Morita T. Role of retinoic acid in mouse neural crest cell development *in vitro*. *Dev. Dyn.* 1995;204(2):211–218. doi: 10.1002/aja.1002040212
72. Moiseiwitsch J.R., Lauder J.M. Serotonin regulates mouse cranial neural crest migration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995;1;92(16):7182–7186. doi: 10.1073/pnas.92.16.7182
73. Newgreen D.F., Minichiello J. Control of epitheliomesenchymal transformation. I. Events in the onset of neural crest cell migration are separable and inducible by protein kinase inhibitors. *Dev. Biol.* 1995;170(1):91–101. doi: 10.1006/dbio.1995.1198
74. Rowe A., Brickell P.M. Expression of the chicken retinoic X receptor-gamma gene in migrating cranial neural crest cells. *Anat. Embryol. (Berl.)*. 1995;192(1):1–8. doi: 10.1007/BF00186986
75. Olsson L., Svensson K., Perris R. Effects of extracellular matrix molecules on subepidermal neural crest cell migration in wild type and white mutant (*dd*) axolotl embryos. *Pigment Cell Res.* 1996; 9(1):18–27. doi: 10.1111/j.1600-0749.1996.tb00082.x
76. Olsson L., Stigson M., Perris R., Sorrell J.M., Löfberg J. Distribution of keratin sulfate and chondroitin sulfate in wild type and white mutant axolotl embryos during neural crest cell-migration. *Pigment Cell Res.* 1996;9(1):5–17. doi: 10.1111/j.1600-0749.1996.tb00081.x
77. Ikeya M., Lee S.M.K., Johnson J.E., McMahon A.P., Takada S. Wnt signalling required for expansion of neural crest and CNS progenitors. *Nature.* 1997;30;389(6654):966–970. doi: 10.1038/40146
78. Mayor R., Guerrero N., Martínez C. Role of FGF and Noggin in neural crest induction. *Dev. Biol.* 1997;1;189(1):1–12. doi: 10.1006/dbio.1997.8634
79. Smith A., Robinson V., Patel K., Wilkinson D.G. The EphA4 and EphB1 receptor tyrosine kinases and ephrin-B2 ligand regulate targeted migration of branchial neural crest cells. *Curr. Biol.* 1997; 1;7(8):561–570. doi: 10.1016/s0960-9822(06)00255-7
80. Wehrle-Haller B., Weston J.A. Receptor tyrosine kinase-dependent neural crest migration in response to differentially localized growth factors. *Bioessays.* 1997;19(4):337–345. doi: 10.1002/bies.950190411

81. Moro Balbás J.A., Gato A., Alonso M., Barbosa E. Local increase level of chondroitin sulfate induces changes in the rhombencephalic neural crest migration. *Int. J. Dev. Biol.* 1998;42(2):207–216.
82. Nakagawa S., Takeichi M. Neural crest emigration from the neural tube depends on regulated cadherin expression. *Development.* 1998;125(15):2963–2971. doi: 10.1242/dev.125.15.2963
83. Baker J.C., Beddington R.S.P., Harland R.M. WNT signaling in *Xenopus* embryos inhibits bmp4 expression and activates neural development. *Genes Dev.* 1999;13(23):3149–3159. doi: 10.1101/gad.13.23.3149
84. Tucker R.P., Hagios C., Chiquet-Ehrismann R., Lawler J., Hall R.J., Erickson C.A. Thrombospondin-1 and neural crest cell migration. *Dev. Dyn.* 1999;214(4):312–322. doi: 10.1002/(SICI)1097-0177(199904)214:4<312::AID-AJA4>3.0.CO;2-A
85. Osumi-Yamashita N., Eto K. Mammalian cranial neural crest cells and facial development. *Develop. Growth. Differ.* 1990;32(5):451–459. doi: 10.1111/j.1440-169X.1990.00451.x
86. Seufert D.W., Hall B.K. Tissue interactions involving cranial neural crest in cartilage formation in *Xenopus laevis* (Daudin). *Cell. Differ. Dev.* 1990;1;32(2):153–165. doi: 10.1016/0922-3371(90)90109-a
87. Hall B.K., Ekanayake S. Effects of growth factors on the differentiation of neural crest cells and neural crest cell-derivatives. *Int. J. Dev. Biol.* 1991;35(4):367–387.
88. Maxwell G.D., Forbes M.E. Spectrum of *in vitro* differentiation of quail trunk neural crest cells isolated by cell sorting using the HNK-1 antibody and analysis of the adrenergic development of HNK-1+ sorted subpopulations. *J. Neurobiol.* 1991;22(3):276–286. doi: 10.1002/neu.480220307
89. Stocker K.M., Sherman L., Rees S., Ciment G. Basic FGF and TGF-beta1 influence commitment to melanogenesis in neural crest-derived cells of avian embryos. *Development.* 1991;111(2):635–645. doi: 10.1242/dev.111.2.635
90. Gvirtzman G., Goldstein R.S., Kalcheim C. A positive correlation between permissiveness of mesoderm to neural crest migration and early DRG growth. *J. Neurobiol.* 1992;23(3):205–216. doi: 10.1002/neu.480230302
91. le Douarin N.M., Dupin E., Baroffio A., Dulac C. New insights into the development of neural crest derivatives. *Int. Rev. Cytol.* 1992;138:269–314. doi: 10.1016/s0074-7696(08)61591-0
92. le Douarin N.M., Ziller C., Couly G.F. Patterning of neural crest derivatives in the avian embryo: *in vivo* and *in vitro* studies. *Dev. Biol.* 1993;159(1):24–49. doi: 10.1006/dbio.1993.1219
93. Sherman L., Stocker K.M., Morrison R., Ciment G. Basic fibroblast growth factor (bFGF) acts intracellularly to cause the transdifferentiation of avian neural crest-derived Schwann cell precursors into melanocytes. *Development.* 1993;118(4):1313–1326. doi: 10.1242/dev.118.4.1313
94. Asamoto K., Nojyo Y., Aoyama H. Restriction of the fate of early migrating trunk neural crest in gangliogenesis of avian embryos. *Int. J. Dev. Biol.* 1995;39(6):975–984.
95. Goldstein R.S., Avivi C., Geffe R. Initial axial level-dependent differences in size of avian dorsal root ganglia are imposed by the sclerotome. *Dev. Biol.* 1995;168(1):214–222. doi: 10.1006/dbio.1995.1073
96. Nieto M.A., Sechrist J., Wilkinson D.G., Bronner-Fraser M. Relationship between spatially restricted Krox-20 gene expression in branchial neural crest and segmentation in the chick embryo hindbrain. *EMBO J.* 1995;18;14(8):1697–1710. doi: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb07159.x
97. Robertson K., Mason I. Expression of *ret* in the chicken embryo suggests roles in regionalization of the vagal neural tube and somites and in development of multiple neural crest and placodal lineages. *Mech. Dev.* 1995;53(3):329–344. doi: 10.1016/0925-4773(95)00449-1
98. Lahav R., Ziller C., Dupin E., le Douarin N.M. Endothelin 3 promotes neural crest cell proliferation and mediates a vast increase in melanocyte number in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996;30;93(9):3892–3897. doi: 10.1073/pnas.93.9.3892
99. Anderson D.J. Cellular and molecular biology of neural crest cell lineage determination. *Trends Genet.* 1997;13(7):276–280. doi: 10.1016/s0168-9525(97)01187-6
100. Graveson A.C., Smith M.M., Hall B.K. Neural crest potential for tooth development in a urodele amphibian: developmental and evolutionary significance. *Dev. Biol.* 1997;1;188(1):34–42. doi: 10.1006/dbio.1997.8563
101. Kerr R.S.E., Newgreen D.F. Isolation and characterization of chondroitin sulfate proteoglycans from embryonic quail that influence neural crest cell behavior. *Dev. Biol.* 1997;192(1):108–124. doi: 10.1006/dbio.1997.8731
102. Soriano P. The PDGF alpha receptor is required for neural crest cell development and for normal patterning of the somites. *Development.* 1997;124(14):2691–2700. doi: 10.1242/dev.124.14.2691
103. Wehrle-Haller B., Weston J.A. Receptor tyrosine kinase-dependent neural crest migration in response to differentially localized growth factors. *Bioessays.* 1997;19(4):337–345. doi: 10.1002/bies.950190411
104. Thomas T., Kurihara H., Yamagishi H., Kurihara Y., Yazaki Y., Olson E.N., Srivastava D. A signaling cascade involving endothelin-1, dHAND and *msx1* regulates development of neural-crest-derived branchial

arch mesenchyme. *Development*. 1998;125(16):3005–3014. doi: 10.1242/dev.125.16.3005

105. Takahashi Y., le Douarin N.M. cDNA cloning of a quail homeobox gene and its expression in neural crest-derived mesenchyme and lateral plate mesoderm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87(19):7482–7486. doi: 10.1073/pnas.87.19.7482

106. Gvirtsman G., Goldstein R.S., Kalcheim C. A positive correlation between permissiveness of mesoderm to neural crest migration and early DRG growth. *J. Neurobiol.* 1992;23(3):205–216. doi: 10.1002/neu.480230302

107. Rothman T.P., Goldowitz D., Gershon M.D. Inhibition of migration of neural crest-derived cells by the abnormal mesenchyme of the presumptive aganglionic bowel of ls/ls mice: analysis with aggregation and interspecies chimeras. *Dev. Biol.* 1993;159(2):559–573. doi: 10.1006/dbio.1993.1264

108. Osumi-Yamashita N., Ninomiya Y., Doi H., Eto K. The contribution of both forebrain and midbrain crest cells to the mesenchyme in the frontonasal mass of mouse embryos. *Dev. Biol.* 1994;164(2):409–419. doi: 10.1006/dbio.1994.1211

109. Dickinson M.E., Sellek M.A.J., McMahon A.P., Bronner-Fraser M. Dorsalization of the neural tube by the non-neural ectoderm. *Development*. 1995;121(7):2099–2106. doi: 10.1242/dev.121.7.2099

110. Dunlop L.L., Hall B.K. Relationships between cellular condensation, preosteoblast formation and epithelial–mesenchymal interactions in initiation of osteogenesis. *Int. J. Dev. Biol.* 1995;39(2):357–371.

111. Liem K.F.Jr., Tremml G., Roelink H., Jessell T.M. Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm. *Cell*. 1995; 2;82(6):969–979. doi: 10.1016/0092-8674(95)90276-7

112. Wilson P.A., Hemmati-Brivanlou A. Induction of epidermis and inhibition of neural fate by BMP-4. *Nature*. 1995;27;376(6538):331–333. doi: 10.1038/376331a0

113. Holland N.D., Panganiban G., Henyey E.L., Holland L.Z. Sequence and developmental expression of *AmphiD11*, an amphioxus *Distal-less* gene transcribed in the ectoderm, epidermis and nervous system: insights into evolution of craniate forebrain and neural crest. *Development*. 1996;122(9):2911–2920. doi: 10.1242/dev.122.9.2911

114. Imai H., Osumi-Yamashita N., Ninomiya Y., Eto K. Contribution of early-migrating midbrain crest cells to the dental mesenchyme of mandibular molar teeth in rat embryos. *Dev. Biol.* 1996;15;176(2):151–165. doi: 10.1006/dbio.1996.9985

115. Barlow L.A., Northcutt R.G. Taste buds develop autonomously from endoderm without induction by cephalic neural crest or paraxial mesoderm. *Development*. 1997;124(5):949–957. doi: 10.1242/dev.124.5.949

116. Marchant L., Linke C., Ruiz P., Guerrero N., Mayor R. The inductive properties of mesoderm suggest that the neural crest cells are specified by a BMP gradient. *Dev. Biol.* 1998;15;198(2):319–329.

117. Morrison-Graham K., Schattman G.C., Bork T., Bowen-Pope D.F., Weston J.A. A PDGF receptor mutation in the mouse (Patch) perturbs the development of a non-neural subset of neural crest-derived cells. *Development*. 1992;115(1):133–142. doi: 10.1242/dev.115.1.133

118. Couly G.F., Coltey P.M., le Douarin N.M. The triple origin of the skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development*. 1993;117(2):409–429. doi: 10.1242/dev.117.2.409

119. Gendron-Maguire M., Mallo M., Zhang M., Gridley T. *Hoxa-2* mutant mice exhibit homeotic transformation of skeletal elements derived from cranial neural crest. *Cell*. 1993;31;75(7):1317–1331. doi: 10.1016/0092-8674(93)90619-2

120. Brannan C.I., Perkins A.S., Vogel K.S., Ratner N., Nordlund M.L., Reid S.W., Buchberg A.M., Jenkins N.A., Parada L.F., Copeland N.G. Targeted disruption of the neurofibromatosis type-1 gene leads to developmental abnormalities in heart and various neural crest-derived tissues. *Genes Dev.* 1994;1;8(9):1019–1029. doi: 10.1101/gad.8.9.1019

121. Takahashi Y., Bontoux M., le Douarin N.M. Epithelio-mesenchymal interactions are critical for *Quox 7* expression and membrane bone differentiation in the neural crest derived mandibular mesenchyme. *EMBO J.* 1991;10(9):2387–2393. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb07777.x

122. Hart R.C., McCue P.A., Ragland W.L., Winn K.J., Unger E.R. Avian model for 13-cis-retinoic acid embryopathy: demonstration of neural crest related defects. *Teratology*. 1990;41(4):463–472. doi: 10.1002/tera.1420410411

123. Thisse C., Thisse B., Postlethwait J.H. Expression of *snail2*, a second member of the zebrafish *Snail* family, in cephalic mesendoderm and presumptive neural crest of wild-type and spadetail mutant embryos. *Dev. Biol.* 1995;172(1):86–99. doi: 10.1006/dbio.1995.0007

124. Tremblay P., Kessel M., Gruss P. A transgenic neuroanatomical marker identifies cranial neural crest deficiencies associated with the *Pax3* mutant *Splotch*. *Dev. Biol.* 1995;171(2):317–329. doi: 10.1006/dbio.1995.1284

125. Henion P.D., Raible D.W., Beattie C.E., Stoesser K.L., Weston J.A., Eisen J.S. Screen for mutations affecting development of zebrafish neural crest. *Dev. Genet.* 1996;18(1):11–17. doi: 10.1002/(SICI)1520-6408(1996)18:1<11::AID-DVG2>3.0.CO;2-4

126. Kelsh R.N., Brand M., Jiang Y.-J., Heisenberg C.-P., Lin S., Haffter P., Odenthal J., Mullins M.C., van Eeden F.J., Furutani-Seiki M., ... Nüsslein-Volhard C. Zebrafish pigmentation mutations and the



- processes of neural crest development. *Development*. 1996;123:369–389. doi: 10.1242/dev.123.1.369
127. Zhang J., Hagopian-Donaldson S., Serbedzija G., Elsemore J., Plehn-Dujowich D., McMahon A.P., Flavell R.A., Williams T. Neural tube, skeletal and body wall defects in mice lacking transcription factor AP-2. *Nature*. 1996;16;381(6579):238–241. doi: 10.1038/381238a0
128. Ewart J.L., Cohen M.F., Meyer R.A., Huang G.Y., Wessels A., Gourdie R.G., Chin A.J., Park S.M., Lazatin B.O., Villabon S., Lo C.W. Heart and neural tube defects in transgenic mice overexpressing the Cx43 gap junction gene. *Development*. 1997;124(7):1281–1292. doi: 10.1242/dev.124.7.1281
129. Goh K.L., Yang J.T., Hynes R.O. Mesodermal defects and cranial neural crest apoptosis in alpha5 integrin-null embryos. *Development*. 1997;124(21):4309–4319. doi: 10.1242/dev.124.21.4309
130. Clouthier D.E., Hosoda K., Richardson J.A., Williams S.C., Yanagisawa H., Kuwaki T., Kumada M., Hammer R.E., Yanagisawa M. Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. *Development*. 1998;125(5):813–824. doi: 10.1242/dev.125.5.813
131. Corcoran J. What are the molecular mechanisms of neural tube defects? *Bioessays*. 1998;20(1):6–8. doi: 10.1002/(SICI)1521-1878(199801)20:1<6::AID-BIES3>3.0.CO;2-T
132. Takahashi K., Nuckolls G.H., Tanaka O., Semba I., Takahashi I., Dashner R., Shum L., Slavkin H.C. Adenovirus-mediated ectopic expression of Msx2 in even-numbered rhombomeres induces apoptotic elimination of cranial neural crest cells *in ovo*. *Development*. 1998;125(9):1627–1635. doi: 10.1242/dev.125.9.1627
133. Anderson J., Ramsay A., Gould S., Pritchard-Jones K. PAX3-FKHR induces morphological change and enhances cellular proliferation and invasion in rhabdomyosarcoma. *Am. J. Pathol.* 2001;159(3):1089–1096. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61784-1
134. Barber T.D., Barber M.C., Tomescu O., Barr F.G., Ruben S., Friedman T.B. Identification of target genes regulated by PAX3 and PAX3-FKHR in embryogenesis and alveolar rhabdomyosarcoma. *Genomics*. 2002;79(3):278–284. doi: 10.1006/geno.2002.6703
135. Blake J.A., Ziman M.R. Pax3 transcripts in melanoblast development. *Dev. Growth. Differ.* 2005;47(9):627–635. doi: 10.1111/j.1440-169X.2005.00835.x
136. Boudjadi S., Chatterjee B., Sun W., Vemu P., Barr F.G. The expression and function of PAX3 in development and disease. *Gene*. 2018;5;666:145–157. doi: 10.1016/j.gene.2018.04.087
137. Powell D.R., Blasky A.J., Britt S.G., Artinger K.B. Riding the crest of the wave: parallels between the neural crest and cancer in epithelial-to-mesenchymal transition and migration. *Wiley Interdiscip Rev. Syst. Biol. Med.* 2013;5(4):511–522. doi: 10.1002/wsbm.1224
138. Maguire L.H., Thomas A.R., Goldstein A.M. Tumors of the neural crest: Common themes in development and cancer. *Dev. Dyn.* 2015;244(3):311–322. doi: 10.1002/dvdy.24226
139. Vega-Lopez G.A., Cerrizuela S., Tribulo C., Aybar M.J. Neurocristopathies: New insights 150 years after the neural crest discovery. *Dev. Biol.* 2018;1;444:1:110–143. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.05.013
140. Etchevers H.C., Dupin E., Le Douarin N.M. The diverse neural crest: from embryology to human pathology. *Development*. 2019;11;146(5):dev169821. doi: 10.1242/dev.169821
141. Ritter K.E., Martin D.M. Neural crest contributions to the ear: implications for congenital hearing disorders. *Hear Res.* 2019;376:22–32. doi: 10.1016/j.heares.2018.11.005
142. Medina-Cuadra L., Monsoro-Burq A.H. Xenopus, an emerging model for studying pathologies of the neural crest. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2021;145:313–348. doi: 10.1016/bs.ctdb.2021.03.002
143. Kléber M., Lee H.-Y., Wurdak H., Buchstaller J., Riccomagno M.M., Ittner L.M., Suter U., Epstein D.J., Sommer L. Neural crest stem cell maintenance by combinatorial Wnt and BMP signaling. *J. Cell Biol.* 2005;25;169(2):309–320. doi: 10.1083/jcb.200411095
144. Rinon A., Molchadsky A., Nathan E., Yovel G., Rotter V., Sarig R., Tzahor E. p53 coordinates cranial neural crest cell growth and epithelial-mesenchymal transition/delamination processes. *Development*. 2011;38(9):1827–1838. doi: 10.1242/dev.053645
145. Giovannone D., Ortega B., Reyes M., El-Ghali N., Rabadi M., Sao S., de Bellard M.E. Chicken trunk neural crest migration visualized with HNK1. *Acta Histochem.* 2015;117(3):255–266. doi: 10.1016/j.acthis.2015.03.002
146. Arrigo A.B., Lin J.-H.I. Endocytic protein defects in the neural crest cell lineage and its pathway are associated with congenital heart defects. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;16;22(16):8816. doi: 10.3390/ijms22168816
147. Manzari-Tavakoli A., Babajani A., Farjoo M.H., Hajinasrollah M., Bahrami S., Niknejad H. The cross-talks among bone morphogenetic protein (BMP) signaling and other prominent pathways involved in neural differentiation. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15;15:827275. doi: 10.3389/fnmol.2022.827275
148. Newton P.T., Li L., Zhou B., Schweingruber C., Hovorakova M., Xie M., Sun X., Sandhow L., Artemov A.V., Ivashkin E., ... Chagin A.S. A radical switch in clonality reveals a stem cell niche in the epiphyseal growth plate. *Nature*. 2019;567(7747):234–238. doi: 10.1038/s41586-019-0989-6
149. Ivashkin E., Adameyko I. Progenitors of the protochordate ocellus as an evolutionary origin

- of the neural crest. *Evodevo*. 2013;10;4(1):12. doi: 10.1186/2041-9139-4-12
150. Kastriti M.E., Adameyko I. Specification, plasticity and evolutionary origin of peripheral glial cells. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017;47:196–202. doi: 10.1016/j.conb.2017.11.004
151. Пшенникова Е.С., Воронина А.С. Нервный гребень – своеобразная популяция эмбриональных клеток. *Молекул. биол.* 2019;53(2):256–267. doi: 10.1134/S0026898419020137
- Pshennikova E.S., Voronina A.S. Nerve ridge – an unusual population of embryonic cells. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*. 2019;53(2):256–267. [In Russian]. doi: 10.1134/S0026898419020137
152. Обухов Д.К., Андреева Н.Г. Эволюционная морфология нервной системы позвоночных. М.: Юрайт. 2017. 384 с.
- Obukhov D.K., Andreeva N.G. Evolutionary morphology of the vertebrate nervous system. Moscow: Yurite, 2017. 384 p. [In Russian].
153. Зайдман А.М., Строкова Е.Л., Киселева Е.В., Агеева Т. А., Сульдина Л.А., Струнов А.А., Шевченко А.И. Эктопическая локализация клеток нервного гребня – этиологический фактор сколиотической болезни. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):88–97. doi: 10.14531/ss2015.4.88-97
- Zaidman A.M., Strokova E.L., Kiseleva E.V., Ageeva T.A., Suldina L.A., Strunov A.A., Shevchenko A.I. Ectopic localization of neural crest cells: etiological factor of scoliotic. *Khirurgia pozvonochnika = Spine Surgery*. 2015;12(4):88–97. [In Russian]. doi: 10.14531/ss2015.4.88-97
154. Zaydman A.M., Strokova E.L., Pahomova N.Y., Gusev A.F., Mikhaylovskiy M.V., Shevchenko A.I., Zaidman M.N., Shilo A.R., Subbotin V.M. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event. *Med. Hypotheses*. 2021;151:110585. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110585
155. Pander C. Dissertatio inauguralis sistens historiam metamorphoseos, quam ovum incubatum prioribus quinque diebus subit. Wirceburgi: Typis Francisci Ernesti Nitribitt, Universitatis typographi, 1817. 69 p.
156. Huxley T.H. On the anatomy and the affinities of the family of the medusae. London: Royal Society, 1849. 835 p.
157. Hertwig O., Hertwig R. Die Coelomtheorie: Versuch einer Erklärung des mittleren Keimblattes. Jena: Gustav Fischer, 1881. 340 p.
158. Lankester E.R. 1877. Memoirs: notes on the embryology and classification of the Animal Kingdom: comprising a revision of speculations relative to the origin and significance of the germ-layers. *Quar. J. Microsc. Sci. New Series*;17:399–454.
159. Sasai Y., de Robertis E.M. Ectodermal patterning in vertebrate embryos. *Dev. Biol.* 1997;182(1):5–20. doi: 10.1006/dbio.1996.8445
160. Martindale M.Q., Pang K., Finnerty J.R. Investigating the origins of triploblasty: ‘mesodermal’ gene expression in a diploblastic animal, the sea anemone *Nematostella vectensis* (phylum, Cnidaria; class, Anthozoa). *Development*. 2004;131(10):2463–2474. doi: 10.1242/dev.01119
161. Putnam N.H., Srivastava M., Helsten U., Dirks B., Chapman J., Salamov A., Terry A., Shapiro H., Lindquist E., Kapitonov V.V., ... Rokhsar D.S. Sea anemone genome reveals ancestral eumetazoan gene repertoires and genomic organization. *Science*. 2007;6;317(5834):86–94. doi: 10.1126/science.1139158
162. Hall B.K. Evolutionary Developmental Biology. 2nd edition. Dordrecht: Kluwer Academic Publ., 1999. 509 p.
163. Hall B.K. The neural crest as a fourth germ layer and vertebrates as quadroblastic not triploblastic. *Evol. Dev.* 2000;2(1):3–5. doi: 10.1046/j.1525-142x.2000.00032.x
164. Opitz J.M., Clark E.B. Heart development: an introduction. *Am. J. Med. Gen.* 2000;97(4):238–247. doi:10.1002/1096-8628(200024)97:4<238::AID-AJMG1274>3.0.CO;2-G
165. Carstens M.H. Development of the facial midline. *J. Craniofac. Surg.* 2002;13(1):129–187. doi: 10.1097/00001665-200201000-00032
166. Stone J.R., Hall B.K. Latent homologues for the neural crest as an evolutionary novelty. *Evol. Dev.* 2004;6(2):123–129. doi: 10.1111/j.1525-142x.2004.04014.x
167. Hall B.K. Bone and cartilage: developmental and evolutionary skeletal biology. Elsevier, 2015. doi: 10.1016/C2013-0-00143-0
168. Vickaryous M.K., Hall B.K. Human cell type diversity, evolution, development, and classification with special reference to cells derived from the neural crest. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2006;81(3):425–455. doi: 10.1017/S1464793106007068
169. Martinez-Morales J.-R., Henrich T., Ramiñalison M., Wittbrodt J. New genes in the evolution of the neural crest differentiation program. *Genome Biol.* 2007;8(3):R36. doi: 10.1186/gb-2007-8-3-r36

**Сведения об авторах:**

**Наталья Юрьевна Пахомова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru  
**Елена Леонидовна Строкова**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru  
**Андрей Александрович Корыткин**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9231-5891, e-mail: andrey.korytkin@gmail.com  
**Вадим Витальевич Кожевников**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2556-3347, e-mail: vadim-barnaul@bk.ru  
**Аркадий Федорович Гусев**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru  
**Алла Михайловна Зайдман**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6613-1615, e-mail: zaydmanam@gmail.com

**Information about the authors:**

**Natalya Yu. Pakhomova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru  
**Elena L. Strokovna**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru  
**Andrey A. Korytkin**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9231-5891, e-mail: andrey.korytkin@gmail.com  
**Vadim V. Kozhevnikov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2556-3347, e-mail: vadim-barnaul@bk.ru  
**Arkady F. Gusev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru  
**Alla M. Zaydman**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6613-1615, e-mail: zaydmanam@gmail.com

*Поступила в редакцию 10.10.2022*

*После доработки 11.11.2022*

*Принята к публикации 07.12.2022*

*Received 10.10.2022*

*Revision received 11.11.2022*

*Accepted 07.12.2022*