

*А. И. Волотовский, Т. М. Студеникина***РАЗВИТИЕ И РОСТ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА В ПРЕ- И РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ОНТОГЕНЕЗА***УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Лекция содержит информацию о развитии костей черепа в эмбриональном и раннем постэмбриональном периодах онтогенеза. Основная часть посвящена обсуждению источников развития костей черепа: склеротомам сомитов мезодермы и клеткам нервного гребня, мигрирующим в области закладки костей черепа; основным процессам, происходящим в ходе их дифференцировки: прямого остеогенеза на примере дифференцировки теменной кости и непрямого остеогенеза на примере развития основной и боковых частей затылочной кости. Представлены данные по перестройке костей в раннем постнатальном периоде онтогенеза и о гуморальных факторах, регулирующих процессы резорбции и образования костной ткани с целью приведения в соответствие с действующими на кость нагрузками и поддержания гомеостаза минеральных веществ в организме.

Ключевые слова: эмбриональный остеогенез, развитие костей черепа, интрамембранозный остеогенез, эндохондральный остеогенез.

*A. Volotovski, T. Studenikina***DEVELOPMENT AND GROWTH OF THE SKULL IN PRE- AND EARLY POSTNATAL PERIODS OF ONTOGENESIS**

The lecture contains the background about the development of the human during embryonic and early postembryonic periods of ontogenesis. The main part of the lecture is concerned with the basic data about the sources of primordia's forming of the skull: sclerotomes of the mesoderm's somites and nerve crest cells that migrate into the regions of the skull primordia; about differentiation processes in skull: intramembranous ossification as the example of the parietal bone development, endochondral ossification as the example of basic and lateral parts of the occipital bone development and the main stages of both types of ossification and cells taking part in bone forming. The information about the rebuilding of the human skull during early postembryonic period and about humoral factors regulating resorption and forming bone tissue for maintain homeostasis of mineral substances in the organism is provided.

Key words: embryonal osteogenesis, development of skull, intramembranous ossification, endochondral ossification.

Развитие костей начинается и наиболее активно протекает в эмбриональном периоде, продолжаясь и после рождения. Формирование костей как органов завершается примерно к 25 годам, однако гистогенез при этом не прекращается, поскольку у взрослого человека в физиологических условиях кости подвергаются постоянной перестройке. При описании остеогистогенеза необходимо охарактеризовать две позиции: источники развития костных тканей и способы остеогенеза.

В образовании костной ткани принимают участие несколько **источников**. Основной – это вентромедиальный участок сомитов – склеротом (рис. 1). Кроме этого, в образовании костей лица и черепа принимают участие клетки нервного гребня, в образовании костей таза, плече-

вого пояса, грудины – клетки, выселяющиеся из париетального листка мезодермы [13, 18].

В конце 4-й недели клетки склеротомов и нервного гребня начинают миграцию. В это время они представляют собой рыхло расположенные активно размножающиеся отростчатые клетки мезенхимы (рис. 1). При достижении определенного локуса мезенхима конденсируется, формирует более плотно упакованные островки. Эта конденсация определяет начало селективной активности некоторых генов, которая предшествует дифференцировке клеток в направлении хондрогенеза или остеогенеза. Выбор клеткой одного из этих направлений зависит от уровня кровоснабжения мезенхимального островка [6].

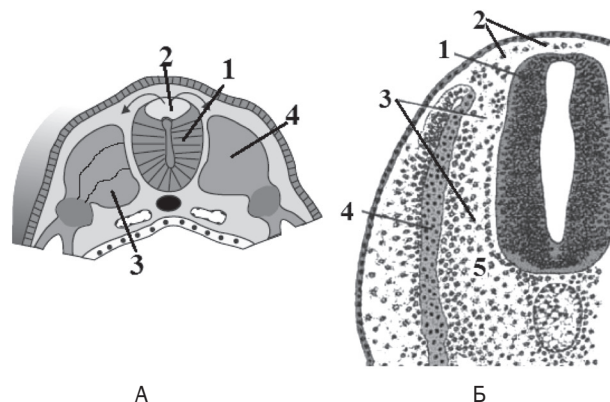
Развитие скелета, в том числе костей черепа, находится под регулирующим влиянием белков,

кодируемых HOX-генами, белков семейства SOX-9, BMP-5 и BMP-7 (bone morphogenetic proteins), суперсемейства TGF- β (transforming growth factor) и FGF (fibroblastic growth factor). Уровень β -катенинов детерминирует коммитирование мезенхимальных клеток в направлении хондро- или остеогенеза [10, 14, 17, 18].

Выделяют два **способа** остеогенеза. Когда кость развивается непосредственно из мезенхимы, то такой вид остеогенеза называется прямым или интрамембранозным. Однако большая часть костей скелета развивается через стадию хрящевой модели и дальнейшей перестройки хрящевой ткани в костную. Этот вид остеогенеза называется непрямым или эндохондральным.

При изучении развития костей черепа следует выделить его церебральный и висцеральный отделы [3].

Церебральный отдел черепа окружает головной мозг. В нем, в свою очередь, выделяют кости основания и свода черепа. В формировании церебрального отдела черепа принимает участие мезенхима из двух закладок: клетки нервного гребня и склеротомов (рис. 2). Кости основания черепа, как филогенетически более древние, образуются из хрящевых моделей: часть затылочной кости вокруг *foramen magnum*, клиновидная, решетчатая, каменистая часть и скуловой отросток височной кости. Филогенетически более молодые кости свода черепа: лобная и теменные кости, межтеменная часть затылочной

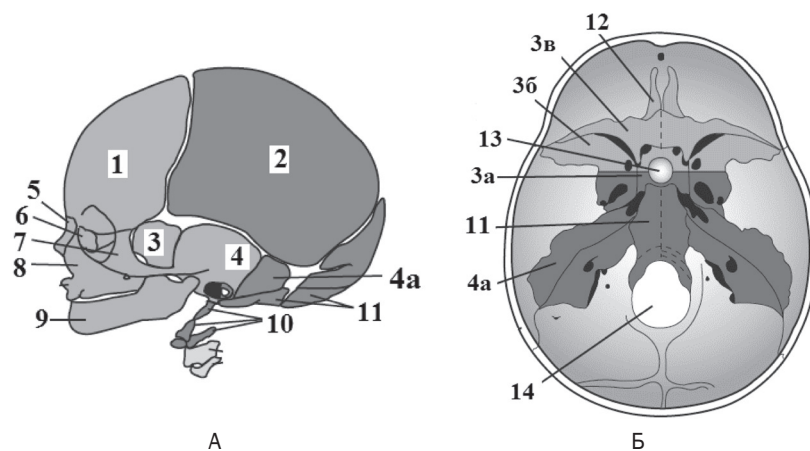


1 – нервная трубка; 2 – нервный гребень; 3 – склеротом (А – в составе сомита; Б – миграция клеток склеротома); 4 – сомит; 5 – мезенхима

Рис. 1. Источники развития костной ткани. Поперечный срез эмбриона. А – начало 4-й недели; Б – 6–7 неделя эмбриогенеза

кости и чешуйчатая часть височной кости – формируются прямым остеогенезом [3, 8, 13, 18].

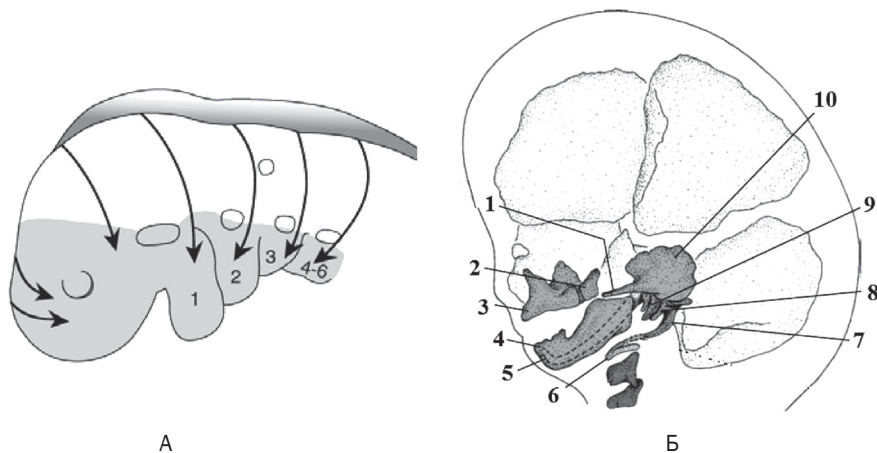
Висцеральный отдел черепа образует кости лица. В формировании висцеральной части черепа принимает участие нейромезенхима – клетки, мигрировавшие из нервного гребня в мезенхиму фарингеальных (жаберных) дуг (рис. 3). Эти кости формируются главным образом прямым остеогенезом. Вместе с тем стоит отметить, что развитие производных фарингеальных дуг – сложный процесс. Так, дорсальная часть мезенхимы первой фарингеальной дуги участвует в морфогенезе верхней челюсти и скуловой кости, а вен-



А – вид слева; Б – внутреннее основание

1 – лобная кость; 2 – теменная кость; 3 – клиновидная кость (3а – тело; 3б – большие крылья; 3в – малые крылья); 4 – височная кость (4а – пирамида); 5 – носовая кость; 6 – слезная кость; 7 – скуловая кость; 8 – верхняя и 9 – нижняя челюсти; 10 – подъязычная кость; 11 – затылочная кость; 12 – решетчатая кость; 13 – гипофизарная ямка; 14 – большое отверстие

Рис. 2. Источники развития костей черепа. Нервный гребень формирует кости черепа, окрашенные в светло-серый цвет, склеротом – в темно-серый



1 – скуловой отросток височной кости; 2 – скуловая кость; 3 – верхняя и 4 – нижняя челюсти; 5 – Меккелев хрящ; 6 – подъязычная кость; 7 – шиловидный отросток височной кости; 8 – стремечко; 9 – молоточек; 10 – чешуйчатая часть височной кости

Рис. 3. Формирование жаберных дуг и их производных. А – пути миграции клеток нервного гребня в мезенхиму жаберных дуг. Стрелками обозначены пути миграции, цифрами – жаберные дуги. Б – кости и хрящи – производные жаберных дуг

ральная часть – в формировании Меккелева хряща. В дальнейшем этот хрящ редуцируется, за исключением его небольшого дистального участка, который преобразуется в молоточек и наковальню. Мезенхима, окружающая Меккелев хрящ, формирует нижнюю челюсть. Нейромезенхима второй и третьей глоточных дуг образует стремечко и подъязычную кость, шиловидный отросток височной кости [1, 3, 18].

Начало развития черепа у человека филогенетически повторяет строение черепа древних хрящевых рыб, у которых последний состоит из основания, капсул органов обоняния, зрения и слуха. Такой хрящевой скелет не имеет крыши, но зато имеет хорошо развитый жаберный скелет. У эмбриона человека картина очень похожа: в начале 8-й недели первым признаком образования черепа является появление мезенхимальных островков на уровне заднего мозга, которые распространяются под передние части мозга, т.е. формируют основание черепа. Эти островки преобразуются в хрящевые модели [3].

Вслед за хрящевой моделью основания черепа начинают развиваться элементы висцерального черепа из материала фарингеальных дуг.

На 9-й неделе эмбриогенеза обнаруживаются хрящевые модели слуховых косточек, затылочной (частично), височной (частично), клиновидной, решетчатой, скуловой, подъязычной костей, верхней и нижней челюстей с многочисленными центрами окостенения. Даже к моменту рождения слияние центров может быть неполным [3, 13].

В начале 9-й недели появляются участки прямого остеогенеза плоских костей свода черепа: лобной кости и межтеменной части затылочной кости, к концу 9-й недели – добавляются участки остеогенеза чешуйчатой части височной кости, на 10-й – теменных [3, 13].

Рассмотрим **прямой** остеогенез на примере теменной кости. В том месте, где формируется теменная кость располагаются клетки мезенхимы, которые мигрировали сюда из склеротома сомитов мезодермы. Они заполняют пространство между образующейся кожей головы и расположенным глубже развивающимся мозгом. Ранее при описании развития плоских костей этот слой мезенхимы был назван мембраной, откуда и произошел термин интрамембранозная оссификация [4, 15, 17].

Прямой остеогенез начинается с формирования мезенхимального остеогенного островка, который прорастает кровеносными сосудами (рис. 4). Наличие хорошего кровоснабжения обеспечивает детерминацию клеток мезенхимы в остеогенные клетки-предшественники [16]. Клетки мезенхимы внутри островка прекращают деление, округляются, отростки их утолщаются и соединяются с отростками подобных клеток.

На следующем этапе остеогенные клетки-предшественники дифференцируются в остеобласты – полигональные клетки с эксцентрично расположенным ядром и резко базофильной цитоплазмой, способные к синтезу органической части матрикса костной ткани – остеоида.

Остеоид сформирован коллагеновыми фибриллами с коллагеном I типа и аморфным компо-

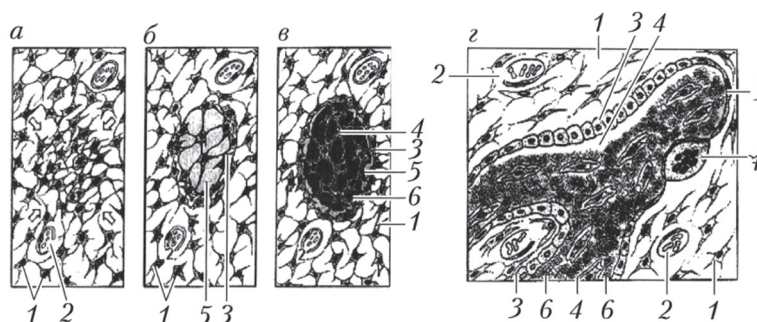


Рис. 4. Схема прямого остеогенеза: а – остеогенный островок; б – остеоидная стадия; в – минерализация остеоида; г – перестройка грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую. 1 – клетки мезенхимы; 2 – кровеносные сосуды; 3 – остеобласты; 4 – остеоциты; 5 – органический матрикс; 6 – минерализованный матрикс; 7 – остеокласты

нентом – оссеомукоидом, основная часть которого представляет собой протеогликаны (бигликан, декорин, гиалуроновая кислота), которые цементируют коллагеновые волокна в прочную массу, а также гликопротеины (остеонектин, костный сиалопротеин, остеопонтин, остеокальцин, остеоадгерин). Образующаяся таким образом волокнистая субстанция создает остов, на который в дальнейшем откладываются соли кальция. Остеоид придает будущей костной ткани упругость и сопротивляемость к деформации, а соли кальция – прочность [3, 15, 17].

По мере накопления образующегося остеоида клетки раздвигаются им, но сохраняют отростчатую форму и связи друг с другом.

Следующим этапом прямого остеогенеза является минерализация (обызвествление) остеоида, которая обеспечивается остеобластами и ранее сформированными ими элементами межклеточного матрикса.

Гликопротеины (остеокальцин и сиалопротеин) связывают внеклеточный кальций и создают locus его высокой концентрации. Высокая концентрация кальция вызывает, в свою очередь, секрецию остеобластами маркерного фермента – щелочной фосфатазы [12]. Этот фермент отщепляет фосфат-ионы от глицерофосфатов крови.

В зонах с высокой концентрацией кальция и фосфат-ионов остеобласты выделяют во внеклеточный матрикс свои матриксные пузырьки. Пузырьки связываются с коллагеновыми фибриллами и посредством своих мембранных белков-транспортеров закачивают внутрь ионы кальция и фосфата. Благодаря этому, внутри пузырьков начинаются процессы формирования кристаллов гидроксиапатита. [17]. Кристаллы гидроксиапатита аккумулируются внутри пузырьков, а затем выходят во внеклеточный матрикс. Протеогликаны, участвующие в формировании колла-

геновых волокон и склеивающие отдельные молекулы тропоколлагена в области зазоров, связывают кристаллы и удерживают их в зонах зазоров.

Высокая концентрация ионов кальция и фосфата, присутствие кальций-связывающих гликопротеинов (остеонектина, остеопонтина, остеокальцина) создают во внеклеточном матриксе микроокружение для продолжения роста кристаллов и его регуляции. Кристаллы начинают быстро расти, откладываются между коллагеновыми фибриллами и, наконец, сливаются с соседними кристаллами. Волна минерализации распространяется по остеоиду. Формируются отдельные участки – трабекулы или балки незрелой, грубоволокнистой костной ткани. Поверхность этих балок покрыта остеобластами, секретирующими новые порции остеоида. Замуровываясь в обызвествленном межклеточном веществе, остеобласты преобразуются в остеоциты [13, 17].

Остеоциты – отростчатые уплощенные клетки с редуцированными органеллами. В минерализованном матриксе вокруг каждой клетки образуется костная полость – лакуна. Остеоциты связаны друг с другом и с остеобластами отростками, которые располагаются в костных канальцах. Посредством анастомозирующих друг с другом костных канальцев клетки, ближе расположенные к сосудам, извлекают из крови необходимые продукты и передают другим клеткам, что обеспечивает поддержание нормального состояния костного матрикса.

По мере того как площадь минерализованного матрикса увеличивается, а новые остеобласты преобразуются в остеоциты, остеогенные клетки-предшественники, прилежащие к остеогенному островку, превращаются в остеобласты, секретируют межклеточное вещество, погружаются в него, дифференцируются в остеоциты. Таким образом осуществляется рост костной ткани

за счет наложения новых порций ткани – аппозиционный рост [5, 17, 18].

И заключительным этапом прямого остеогенеза является перестройка грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую. Незрелая грубоволокнистая костная ткань представляет собой сеть трабекул. Каждая из них состоит из пучков минерализованных коллагеновых волокон, которые располагаются неупорядоченно. Остеоциты в костных лакунах также расположены без определенной ориентации. Вначале изолированные друг от друга, впоследствии трабекулы вступают в контакт и постепенно образуют непрерывную систему. Промежутки между трабекулами, занимающие больший объем, чем сами трабекулы, заполнены соединительной тканью с большим количеством сосудов и недифференцированных мезенхимных и остеогенных клеток. Кроме того, поступающие с кровью клетки моноцитарного ряда сливаются с образованием крупных многоядерных клеток – остеокластов, которые участвуют в перестройке костной ткани. При перестройке происходит два независимых процесса: аппозиционный рост костной ткани на уже существующей поверхности и резорбция костной ткани. Оба этих процесса обеспечивают изменение формы и размеров кости как в эмбриональном, так и в постнатальном периодах онтогенеза.

Остеокласты обладают подвижностью и осуществляют разрушение или резорбцию костной ткани. Они располагаются в образованных ими углублениях на поверхности костной ткани – резорбционных лакунах. Активный остеокласт явля-

ется поляризованной клеткой: его мембрана и расположенное под ней содержимое разделяются на три участка (рис. 5). Та часть клетки, которая прилежит к поверхности костной ткани, называется гофрированной каемкой: мембрана образует многочисленные складки и содержит протонные насосы, а цитоплазма богата митохондриями и лизосомами. С противоположной базолатеральной поверхности обнаруживаются многочисленные ядра (до 20–50) и большинство органелл. Расположенная между ними кольцевидная светлая зона отвечает за плотное прикрепление клетки к участку костной ткани, поэтому содержит главным образом актиновые микрофиламенты и покрыта мембраной с большим количеством молекул клеточной адгезии (интегрины), которые способны прочно соединяться с гликопротеинами (например, остеопонтином) межклеточного матрикса [13, 17, 18].

При разрушении костной ткани остеокласт укрепляется у ее участка и «герметизирует» зону будущей резорбции. С помощью протонных насосов в область резорбции поступают протоны и создают кислую среду (рис. 5). Светлая зона, плотно прилегающая к костной ткани, препятствует распространению кислого содержимого за пределы зоны резорбции. Кислая среда обеспечивает деминерализацию гидроксиапатитов кальция до ионов кальция, неорганических фосфатов и воды. Со стороны гофрированной каемки в область резорбции выделяются также лизосомальные ферменты: катепсин и матриксные металлопротеиназы разрушают коллаген и гликопротеины межклеточного вещества костного матрикса. Далее происходит удаление продуктов разрушения: они поглощаются остеокластами и с помощью везикулярного транспорта транспортируются через клетку и выделяются с базолатеральной поверхности. Кроме того, часть продуктов удаляется из лакуны после ее «разгерметизации».

Таким образом происходит разрушение незрелой (эмбриональной, грубоволокнистой) костной ткани. На месте разрушенных участков формируется зрелая пластинчатая костная ткань. Расположенные в полостях вокруг кровеносных сосудов остеогенные клетки-предшественники преобразуются в остеобласты и вновь начинают образование органического матрикса с последующей его минерализацией. Но при формировании зрелой пластинчатой костной ткани остеобласты образуют пластинки минерализованного матрикса, внутри которых коллагеновые волокна располагаются параллельно. В соседних пластинках волокна имеют разное направление, что обеспе-

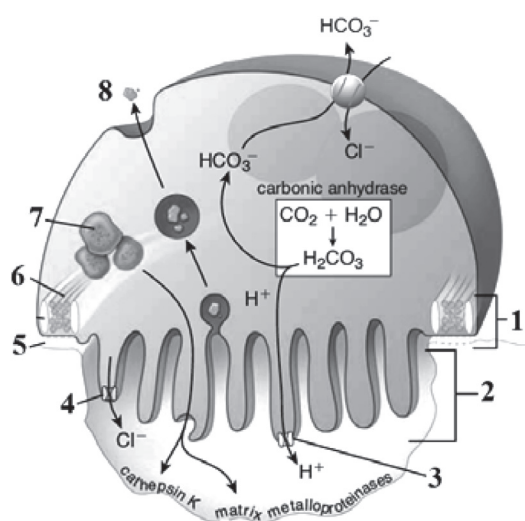


Рис. 5. Схема строения остеокласта. 1 – светлая зона; 2 – гофрированная каемка; 3- протонные насосы; 4 – хлорные каналы; 5 – интегриновые молекулы; 6 – актиновые микрофиламенты; 7 – лизосомы; 8 – удаление продуктов разрушения

чивает большую прочность пластинчатой костной ткани. Остеоциты располагаются между пластинками, а их отростки лежат в костных канальцах, прорободающие пластины поперек [13, 17, 18].

Во внутренней части теменной кости параллельно расположенные пластинки объединяются в балки. Балки дугообразно изгибаются и ориентируются в разных направлениях. Между балками сохраняются достаточно большие полости. Эта часть теменной кости называется губчатым веществом – *diploe*. Мезенхима, сохраняющаяся в ячейках губчатого вещества, дает начало красному костному мозгу.

В наружной части теменной кости формируется тонкий слой компактного вещества. Здесь параллельно расположенные пластинки костного матрикса располагаются концентрически вокруг кровеносного сосуда, формируя остеоны. В компактном веществе остеоны лежат плотно друг возле друга [3].

После того как произошла перестройка ткани из грубоволокнистой в пластинчатую, теменная кость продолжает свой рост. Процесс этот зависит не только от непрерывного аппозиционного роста (по краям костей, в области швов, по наружной поверхности). При увеличении черепа изменяется кривизна теменной кости, что требует резорбции в определённых участках внутренней поверхности кости. Этот процесс происходит до тех пор, пока кость не достигнет размеров, соответствующих взрослому организму [3, 7].

Непрямой остеогенез рассмотрим на примере развития основной и боковых частей затылочной кости (напомним, что затылочная чешуя развивается непосредственно из мезенхимы).

В начале 8-й недели развития образуется хрящевая модель костей основания черепа. До образования центров окостенения в хрящевом черепе о положении зачатков отдельных костей можно судить лишь по общей форме. Мезенхимальные клетки размножаются, округляются, теряют свои отростки. Они увеличиваются в размерах, накапливая синтетический аппарат – образуются хондробласты. Хондробласты формируют хрящевой матрикс: они синтезируют коллаген II типа, сульфатированные гликозаминогликаны [3].

На 9-й неделе эмбриогенеза в хрящевой модели появляется первый центр окостенения – супраокципитальный, расположенный спереди от большого отверстия, чуть позже – два экзоокципитальных центра (по бокам от большого отверстия), на 10-й неделе – базиокципитальный центр, расположенный каудально от большого затылочного отверстия. Появление центров окостенения

связано с изменением кровоснабжения участка скелетной ткани: прорастание кровеносных сосудов в хрящевую закладку ведет к ее разрушению и в то же время является первым шагом в формировании кости. Хондробласты принимают вид гипертрофированных пузырьчатых вакуолизированных клеток и секретируют щелочную фосфатазу. Это приводит к гибели хондроцитов и обызвествлению межклеточного вещества хряща. Вместе с тем на границе дистрофически изменяющегося и неизменного хряща ткань продолжает рост – хондроциты активно делятся и вырабатывают вещество матрикса [3, 13, 18].

Кровеносные сосуды приносят с собой остеогенные клетки и клетки моноцитарного происхождения, которые трансформируются в остеокласты. По аналогии с описанными выше процессами остеокласты разрушают обызвествленный хрящ, а остеобласты на месте разрушенного хряща начинают формирование остеоида, который впоследствии минерализуется. Таким образом, внутри хряща образуется костная ткань – происходит эндохондральное окостенение.

Хрящевая модель растет по периферии, а из центра происходит разрастание эндохондральной кости. Поэтому вокруг каждого центра оксификации можно выделить следующие зоны: по периферии располагается зона пролиферации (содержит активно делящиеся хондроциты, которые продуцируют хрящевой матрикс), зона гипертрофии (дегенеративно измененные хондроциты), зона кальцификации хряща (непрерывно разрушающийся обызвествленный хрящ) и зона оксификации (разрастающаяся эндохондральная кость). Центры оксификации стремятся слиться, но полного слияния этих центров не происходит вплоть до рождения [9, 19, 20].

В течение эмбриогенеза по мере увеличения черепа изменяется кривизна участков затылочной кости, что, как и в случае прямого остеогенеза теменной кости, требует резорбции в определённых участках внутренней поверхности кости (рис. 6). Растущий головной мозг оказывает давление определенной силы и направления. Под действием этой силы происходит деформация волокнистых структур межклеточного вещества (особенно минерализованных), что, в свою очередь, ведет к появлению пьезоэлектрических зарядов, величина и распределение которых, оказывая влияние на мембраны остеоцитов и остеобластов, определяют интенсивность синтетических процессов и секреции элементов межклеточного матрикса и хемотаксических факторов, вызывающих акти-

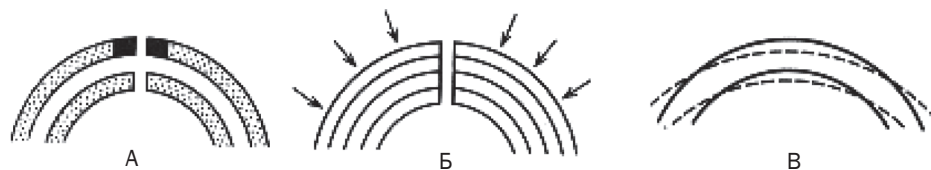


Рис. 6. Схема возможных путей роста плоских костей свода черепа. А – с помощью аппозиционного роста в швах; Б – с помощью аппозиционного шва на выпуклой поверхности; В – с помощью аппозиционного роста определенных участков на выпуклой поверхности с одновременной резорбцией на вогнутой поверхности тех же самых участков с изменением кривизны

вацию остеокластов. Этот процесс происходит до тех пор, пока кость не достигнет размеров, соответствующих взрослому организму [7, 11, 15].

По завершении основных процессов гистогенеза кости ее дальнейшее развитие связано не только с ее ростом, но и с постоянной внутренней перестройкой, сочетающей процессы резорбции и образования костной ткани с целью приведения в соответствие с действующими на кость нагрузками и поддержания гомеостаза минеральных веществ в организме. Основными гормонами, регулирующими уровень кальция и фосфатов в крови, а значит, и метаболизм в костной ткани, являются паратиреоидный гормон околощитовидной железы, кальцитонин щитовидной железы и витамин D [15].

Паратиреоидный гормон обеспечивает увеличение уровня кальция в крови за счет усиления резорбции костной ткани, однако прямое влияние на остеокласты этот гормон не оказывает, т.к. рецептор к паратиреоидному гормону на мембране остеокластов отсутствует. Действие его опосредуется через остеобласты и Т-лимфоциты: при высоком уровне паратиреоидного гормона эти клетки выделяют белок RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand), который связывается с соответствующим белком на поверхности остеокласта и стимулирует его активацию. Паратиреоидный гормон снижает экскрецию кальция почками.

Паратиреоидный гормон отвечает за формирование в почках активного метаболита *витамина D – кальцитриола*. Кальцитриол увеличивает концентрацию кальция и фосфатов в крови за счет усиления их всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках. В физиологических концентрациях кальцитриол усиливает и остеокластогенез, и остеобластогенез с преобладанием последнего. И низкий, и высокий уровень кальцитриола приводит к декальцинации костей: при недостатке витамина D минерализация костной ткани снижается из-за недостаточного поступления кальция в кровь из кишечника, а при гипервитаминозе D – выраженная деминерализация

костей возникает из-за прямого влияния самого кальцитриола на остеокластогенез.

Кальцитонин, гормон С-клеток щитовидной железы, снижает уровень кальция в крови за счет ингибирования деятельности остеокластов. Остеобласты не имеют рецептора к этому гормону. Усиливает экскрецию кальция и фосфатов в канальцах почки.

Кроме этих основных факторов, существует множество других, влияющих на метаболизм костной ткани. Так, *эстрогены* подавляют продукцию RANKL Т-лимфоцитами, а значит, снижают функциональную активность остеокластов и активируют деятельность остеобластов, тем самым стимулируя новообразование костной ткани. Подобный эффект оказывают *андрогены*, избыток *витамина А*. Недостаток витамина А тормозит остеогенез и рост костей. Недостаток *витамина С* приводит к нарушению коллагенообразования в остеоиде, а значит, замедляет рост костей. Анаболические процессы в костной ткани усиливают соматомедины (их активность определяется гормоном роста – соматотропином), трансформирующий фактор роста β (TGF-β), γ-интерферон. Простагландины, TGF-α, интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6 усиливают резорбцию костной ткани.

Как видно, органо- и гистогенез костей черепа очень сложен: во-первых, они имеют различные источники (нервный гребень или склеротом), во-вторых, одни кости формируются единственным способом (например, решетчатая кость полностью образуется непрямым остеогенезом, а лобная – прямым), но другие имеют части, которые развиваются разными способами (клиновидная кость содержит пять пар эндохондральных центров и две пары интрамембранозных центров оссификация). В таких костях имеется несколько центров окостенения из-за того, что отдельные очаги появляются обычно в участках, представлявших у низших животных изолированные кости. Поэтому большая часть костей черепа построена сложно, формируясь в результате срастания отдельных костей, которые у низших животных остаются самостоятельными.

Литература

1. Быков, В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В. Л. Быков. – С.-Пб, Специальная литература, 1996. – 247 с.
2. Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. – Москва : Медицина, 1976. – 415 с.
3. Пэттен Б. М. Эмбриология человека. – М.: Медгиз, 1959. – 768 с.
4. Berendsen, A. D. Bone development // A. D. Berendsen, B. R. Olsen // Bone, 2015 Nov;80:14–18.
5. Biewener, A. A. Adaptive changes in trabecular architecture in relation to functional strain patterns and disuse // Biewener AA, Fazzalari NL, Konieczynski DD, Baudinette RV. // Bone, 1996; 19:1–8.
6. Brent, A. E. Developmental regulation of somite derivatives: muscle, cartilage and tendon // Brent A. E, Tabin C. J. // Curr Opin Genet Dev. 2002; 12:548–557.
7. Carter, DR. Mechanical factors in bone growth and development // Carter D. R., Van Der Meulen M. C., Beaupre G. S. // Bone, 1996; 18:5S–10S.
8. Helms, J. A. Cranial skeletal biology // Helms J. A, Schneider R. A. // Nature, 2003; 423:326–331.
9. Hojo, H. Coordination of chondrogenesis and osteogenesis by hypertrophic chondrocytes in endochondral bone development. Hojo H, Ohba S, Yano F, Chung UI. // J Bone Miner Metab, 2010 Sep;28(5):489–502.
10. Karsenty, G. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development // Karsenty G, Wagner E. F. // Dev Cell. 2002; 2:389–406.

References

1. Bykov, V. L. Gistologiya i embriologiya organov polosti rta cheloveka / V. L. Bykov. – S.-Pb, Special'naya literatura, 1996. – 247 s.
2. Volkova, O. V. Embriogenez i vozrastnaya gistologiya vnutrennih organov cheloveka / O. V. Volkova, M. I. Pekarskij. – Moskva : Medicina, 1976. – 415 s.
3. Petten B. M. Embriologiya cheloveka. – M.: Medgiz, 1959. – 768 s.
4. Berendsen, A. D. Bone development // A. D. Berendsen, V. R. Olsen // Bone, 2015 Nov;80:14–18.
5. Biewener, A. A. Adaptive changes in trabecular architecture in relation to functional strain patterns and disuse // Biewener AA, Fazzalari NL, Konieczynski DD, Baudinette RV. // Bone, 1996; 19:1–8.
6. Brent, A. E. Developmental regulation of somite derivatives: muscle, cartilage and tendon // Brent A. E, Tabin C. J. // Curr Opin Genet Dev. 2002; 12:548–557.
7. Carter, DR. Mechanical factors in bone growth and development // Carter D. R., Van Der Meulen M. C., Beaupre G. S. // Bone, 1996; 18:5S–10S.
8. Helms, J. A. Cranial skeletal biology // Helms J. A, Schneider R. A. // Nature, 2003; 423:326–331.
9. Hojo, H. Coordination of chondrogenesis and osteogenesis by hypertrophic chondrocytes in endochondral bone development. Hojo H, Ohba S, Yano F, Chung UI. // J Bone Miner Metab, 2010 Sep;28(5):489–502.
10. Karsenty, G. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development // Karsenty G, Wagner E. F. // Dev Cell. 2002; 2:389–406.

11. Kelly, D. J. The role of mechanical signals in regulating chondrogenesis and osteogenesis of mesenchymal stem cells // Kelly D. J., Jacobs C. R. // Birth Defects Res C Embryo Today 2010, 90, 75–85.
12. Kito, H. Role of K⁺ and Ca²⁺-Permeable Channels in Osteoblast Functions. Kito H, Ohya S. // Int J Mol Sci. 2021 Sep 28;22(19):10459.
13. Moore, K. L. The developing human / K. L. Moore. 10th ed. W. B. Saunders Company, 2016. 462 p.
14. Mori-Akiyama, Y. Sox9 is required for determination of the chondrogenic cell lineage in the cranial neural crest. // Mori-Akiyama Y, Akiyama H, Rowitch D. H, de Crombrugge B. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:9360–9365.
15. Olsen, B. R. Bone development. // Olsen B. R., Reginato A. M., Wang W. // Annu Rev Cell Dev Biol. 2000; 16:191–220.
16. Percival C. J. Angiogenesis and Intramembranous Osteogenesis // C. J. Percival, J. T. Richtsmeier // Dev Dyn. 2013 August ; 242(8): 909–922.
17. Ross, M. H. Histology: Text and Atlas: with correlated cell and molecular biology / W. Pawlina, M. H. Ross, Lippincott Williams and Wilkins, 2018, 974 p.
18. Sadler, T. W. Lagman's medical embryology / T. W. Sadler. 13th ed. Wolters Kluwer, 2015. 407 p.
19. Studer, D. Molecular and biophysical mechanisms regulating hypertrophic differentiation in chondrocytes and mesenchymal stem cells // Studer D., Millan C., Ozturk E., Maniura-Weber K., Zenobi-Wong M. // Eur Cell Mater 2012, 24, 118–35.
20. Yang, L. Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation // Yang L., Tsang K. Y., Tang H. C., Chan D., Cheah K. S. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111:12097–12102.

11. Kelly, D. J. The role of mechanical signals in regulating chondrogenesis and osteogenesis of mesenchymal stem cells // Kelly D. J., Jacobs C. R. // Birth Defects Res C Embryo Today 2010, 90, 75–85.
12. Kito, H. Role of K⁺ and Ca²⁺-Permeable Channels in Osteoblast Functions. Kito H, Ohya S. // Int J Mol Sci. 2021 Sep 28;22(19):10459.
13. Moore, K. L. The developing human / K. L. Moore. 10th ed. W. B. Saunders Company, 2016. 462 p.
14. Mori-Akiyama, Y. Sox9 is required for determination of the chondrogenic cell lineage in the cranial neural crest. // Mori-Akiyama Y, Akiyama H, Rowitch D. H, de Crombrugge B. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:9360–9365.
15. Olsen, B. R. Bone development. // Olsen B. R., Reginato A. M., Wang W. // Annu Rev Cell Dev Biol. 2000; 16:191–220.
16. Percival C. J. Angiogenesis and Intramembranous Osteogenesis // C. J. Percival, J. T. Richtsmeier // Dev Dyn. 2013 August ; 242(8): 909–922.
17. Ross, M. H. Histology: Text and Atlas: with correlated cell and molecular biology / W. Pawlina, M. H. Ross, Lippincott Williams and Wilkins, 2018, 974 p.
18. Sadler, T. W. Lagman's medical embryology / T. W. Sadler. 13th ed. Wolters Kluwer, 2015. 407 p.
19. Studer, D. Molecular and biophysical mechanisms regulating hypertrophic differentiation in chondrocytes and mesenchymal stem cells // Studer D., Millan C., Ozturk E., Maniura-Weber K., Zenobi-Wong M. // Eur Cell Mater 2012, 24, 118–35.
20. Yang, L. Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation // Yang L., Tsang K. Y., Tang H. C., Chan D., Cheah K. S. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111:12097–12102.

Поступила 27.10.2021 г.