

В обзоре представлены основные закономерности развития ЦНС плода человека. На клеточном уровне описаны два основных этапа морфогенеза мозга — цитогенез/гистогенез и дифференцировка/рост.

В обзоре затронуты особенности регрессивных процессов в развивающейся ЦНС, таких как программированная клеточная гибель (апоптоз), ликвидация аксонов и элиминация синапсов. Влияние на развивающийся мозг плода человека различных факторов, как внешних, так и внутренних, может привести к нарушению структурной организации мозга и возникновению различных пороков развития. Таким образом, знание основных вопросов морфогенеза мозга плода человека может помочь в профилактике аномалий развития ЦНС ребенка.

Нервная система, по сравнению с другими тканями организма, представляет собой наиболее сложную и гетерогенную организацию структурных элементов, ее составляющих. Мозг плода человека начинает свое развитие в раннем онтогенезе, а увеличение его размеров происходит очень быстро. Развитие различных мозговых структур происходит в определенной, генетически обусловленной последовательности. В процессе их формирования имеются критические периоды развития, так называемые «спурты», которые характеризуются наивысшими темпами формирования определенных структур или функций, во время которых, под влиянием неблагоприятных факторов, эти процессы легко нарушаются [13, 16, 17]. Развитие ЦНС насыщено спуртами различных процессов [2].

Нервная система закладывается из эктодермального эпителия медуллярной трубки, образование которой начинается приблизительно на четвертой неделе развития в результате смыкания медуллярных складок нервной пластинки, появляющейся на 16-й день внутриутробного развития. Краниальный конец медуллярной трубки мешкообразно расширен и сначала открывается широкой щелью, называемой передним неропором. Это расширение представляет собой первичную закладку мозга. В результате разделения мозговой закладки на три отдела, образуются три первичных мозговых пузыря (prosencephalon — передний, mesencephalon — средний и rhombencephalon — задний). В течение четвертой недели происходит деление переднего и заднего мозга на мозговые пузыри, разделенные сужениями. Средний мозг делению не подвергается. К началу 5-й недели из переднего мозга образуются конечный мозг — telencephalon и промежуточный

мозг — diencephalon. Задний мозг также делится на два пузыря: более краниально и вентрально расположенный задний мозг — metencephalon и продолговатый мозг — myelencephalon, который соединяется со спинным мозгом [7].

В развитии любой части мозга можно выделить восемь последовательных этапов, включающих индукцию нервной пластинки, локальное деление клеток в различных участках мозга, миграцию клеток из зоны возникновения к местам окончательной локализации, агрегацию клеток, в результате которой формируются идентифицируемые участки мозга, дифференцировку нейробластов в зрелые нейроны, формирование межнейронных связей, избирательную запрограммированную гибель некоторых клеток, а также ликвидацию одних связей и стабилизацию других [13]. Основной структурно-функциональной единицей нервной системы является нейрон. Популяции нейронов состоят из многочисленных классов, характеризующихся особыми морфологическими свойствами, такими как размеры, особенности организации дендритов и аксонов. В дальнейшем каждый класс приобретает более специфичные черты вследствие особенностей афферентных и эфферентных контактов. В результате каждый класс имеет свой собственный набор медиаторных субстанций и других молекулярных характеристик.

Результаты экспериментальных работ, проведенных на млекопитающих, показали, что в процессе развития ЦНС, в том числе и человека, можно выделить два основных этапа. Первый, цитогенез и гистогенез, характеризуется быстрым образованием нейронов, со скоростью сотен тысяч в 1 мин, а также миграцией их в места окончательного

расположения и образованием первичных отростков нервных клеток, которые способствуют возникновению дендритных полей и пучков аксонов. Фаза цито- и гистогенеза в развивающемся мозге заканчивается достаточно быстро, как правило, во время первой половины беременности, при этом в мозжечке эти процессы продолжают еще на протяжении первого года постнатальной жизни. Второй этап развития — дифференциация и рост нейронов, во время которого они увеличиваются в размере, возрастает сложность их структурной и молекулярной организации. На этом этапе происходит формирование концевых дендритов, аксонов и образование синапсов. Процесс дифференциации и роста наиболее интенсивно происходит в течение второй половины беременности и в первые 6–12 месяцев постнатальной жизни. Однако с более медленной скоростью он продолжается еще достаточно долго, вплоть до пубертатного и постпубертатного возраста [29].

Развитие нейробластов происходит в слое мозга, расположенном вблизи полости нервной трубки. Спурт этого процесса у человека, относящийся к 10–18-й неделе развития, J. Dobbing назвал «малым» [17, 10]. Процесс превращения части клеток эктодермы в специализированную ткань, из которой развивается головной и спинной мозг, называется нейральной индукцией. Число нейронов, образующихся первично в любой части мозга, определяется тремя факторами: длительностью пролиферативного периода, который продолжается от нескольких дней до нескольких недель, длительностью клеточного цикла — от нескольких часов до 4–5 дней, а также числом клеток — предшественников, дающих начало популяциям нейронов. Среди пороков развития ЦНС, связанных непосредственно с нарушением процесса цитогенеза, можно выделить только микроцефалию. В экспериментах

на животных было показано, что развитие микроцефалии может быть результатом дефицита питания, воздействия токсинов, таких как алкоголь и антимиотоболиты, а также радиации в критический период цитогенеза [27].

В исследованиях на зародышах амфибий установлено, что число клеток в нервной пластинке относительно мало, и оно остается практически неизменным в ходе формирования нервной трубки. Однако после ее замыкания очень быстро возобновляется деление клеток, результатом которого является образование толстого пласта эпителиальных клеток, ядра которых располагаются на различных уровнях, что создает морфологическую картину «псевдослоистого» эпителия. В ядрах клеток, лежащих в глубоких слоях эпителия, происходит синтез ДНК. Перед делением ядра происходит миграция клеток к вентрикулярной поверхности мозга. Клетки утрачивают отростки, при этом синтез ДНК приостанавливается. После окончания митоза процесс образования отростков в дочерних клетках возобновляется, а ядра этих клеток возвращаются в более глубокие области эпителиального слоя до возобновления митотического цикла. После прохождения нескольких таких циклов, число которых внутри одной и той же области мозга может варьировать, клетки теряют способность синтезировать ДНК, начинается их миграция с образованием второго слоя клеток, так называемого промежуточного, расположенного вблизи вентрикулярной зоны. Клетки этого промежуточного слоя являются либо молодыми нейронами, которые прекратили свое деление, либо предшественниками глиальных клеток, сохраняющих способность к делению на протяжении всей своей жизни [13].

Так как большинство нейронов образуется в вентрикулярной зоне нервной трубки или около нее, а окончательно располагает-

ся на некотором расстоянии от этого слоя, после окончания деления нейроны должны пройти хотя бы одну стадию миграции. Лишь часть нейронов, мигрируя из вентрикулярной зоны, продолжает делиться. Происходит это деление в особой области, так называемой субвентрикулярной зоне. Чаще всего движение нейронов при миграции имеет амбидный характер, который выражается в выбрасывании ведущего отростка, прикрепляющегося к подходящему субстрату. В дальнейшем наблюдается перетекание ядра и подтягивание заднего отростка клетки. Миграция — процесс довольно медленный. Средняя скорость миграции составляет около одной десятой миллиметра в день. В некоторых случаях клетка как целое не мигрирует. Сначала происходит выброс нескольких отростков, а в дальнейшем тело клетки перемещается постепенно все дальше и дальше от первых отростков, которые остаются при этом на прежнем месте [13]. Окончательную локализацию нейрона в неокортексе можно предсказать, исходя из его расположения в герминативной зоне и времени, когда клетка подверглась окончательному делению. Позиция клетки в коре зависит от тангенциальных координат ее расположения в вентрикулярной зоне в момент ее окончательного деления [11]. Таким образом, механизм клеточной миграции обеспечивает точную, с минимальным горизонтальным смещением, топическую трансформацию герминативной зоны в кору. При этом ранее образовавшиеся клетки будут занимать наиболее глубокий кортикальный слой, тогда как клетки, которые сформировались позже, займут места в более поверхностных слоях коры мозга [29]. В зависимости от направления движения клеток выделяют два вида миграции: радиальную миграцию, от вентрикулярной к пинальной поверхности мозга, которая наблюдается в основном на ранних стадиях

развития, и тангенциальную миграцию, представляющую собой передвижение в плоскости параллельной поверхности мозга и позволяющую нейронам перемещаться из одного отдела мозга в другой, которая наблюдается преимущественно на поздних стадиях развития [25, 23].

Число нейронов в ЦНС высших позвоночных, в том числе человека, составляет 10^{10} – 10^{11} , но это лишь небольшая часть клеточного состава ЦНС. Весь объем между сосудами и нейронами занимают различные нейроглиальные клетки, количество которых значительно преобладает над количеством нейронов. Существуют два основных типа нейроглиальных клеток — это клетки макро- и микроглии. Макроглия, в свою очередь, представлена астроглией и олигодендроглией [9]. Спурт пролиферации глиальных клеток отмечается после образования большей части нейронов, т. е. после 24-й недели развития. Основная роль глиальных элементов в ЦНС — структурная и поддерживающая функция, а также участие в метаболических процессах и в процессе миелинизации [17].

В зависимости от вида проводящих путей, вдоль которых осуществляется миграция, нейроны делятся на глиофильные, которые перемещаются вдоль удлиненных глиальных волокон, нейрофильные, следующие преимущественно вдоль нейрональных, особенно аксональных поверхностей, и бифильные клетки, которые используют как глиальные, так и нейрональные поверхности в разные фазы дифференцировки или характеризуются наличием двух классов отростков с различными проводящими путями [25, 23]. Восхождение молодого нейрона вдоль радиального глиального волокна осуществляется за счет нейронально-глиального взаимодействия, которое становится возможным благодаря высоко-селективному молекулярному сходству между мембранными поверхностями нейрона и глиаль-

ной клетки. Процесс миграции нейронов завершается в молекулярном слое, который выполняет роль механического барьера. Достигнув этого слоя, молодые нейроны останавливаются. Когда нейрон достигает места своей окончательной локализации, происходит его агрегация с другими аналогичными клетками с образованием либо корковых слоев, либо ядерной массы [29]. Процесс миграции нейронов высоко чувствителен к различным физическим (ионизирующая радиация, гипертермия), химическим (токсины, различные лекарственные препараты, алкоголь) и биологическим (некоторые вирусы) воздействиям, а также к генетическим мутациям. Такие тяжелые пороки развития, как микроцефалия, шизэнцефалия, лизэнцефалия, макрогирия и полимикрогирия могут быть полностью или частично обусловлены нарушением миграции нервных клеток [23, 27].

В третьем триместре беременности наблюдается интенсивная пролиферация глиальных клеток. Она сопровождается интенсивным ростом дендритов и формированием синапсов. Этот спурт клеточной пролиферации мозга J. Dobbing называет «большим» спуртом [15]. Нейроны мозга млекопитающих, в том числе и человека, в большинстве своем мультиполярные, они имеют несколько конусообразных дендритов, выполняющих рецептивные функции, и один аксон, являющийся главным эффекторным отростком клетки. Большая часть нейронов образует отростки после достижения своего окончательного местоположения, хотя встречаются случаи их образования до начала миграции. У большинства отростков на их растущих концах имеются так называемые конусы роста — развернутые, подвижные структуры, основной функцией которых является обнаружение субстрата, вдоль которого происходит рост и идентификация соответствующей мишени. Аксоны име-

ют тенденцию расти пучками. Этот феномен получил название фасцикуляции. Такой тип объединения отростков предполагает, что только первый образовавшийся в группе нейрон нуждается в традиционном конусе роста, другие же аксоны лишь следуют за лидером [13]. Когда растущий аксон достигает клетки-мишени, он образует с ней специализированные функциональные контакты — синапсы, посредством которых происходит передача информации, обычно с помощью малых количеств определенных медиаторов [4]. Незначительная часть синапсов появляется еще на этапах раннего гистогенеза. Однако основной синаптогенез происходит на поздних стадиях онтогенеза, в процессе роста и дифференцировки нейронов [21]. В нервной системе раньше всех развиваются и преобладают асимметричные синапсы, так называемые синапсы 1 типа. Они распределены главным образом у дендритных стволов и более мелких, относительно дистально расположенных сегментов дендритных разветвлений. Симметричные синапсы или синапсы 2 типа, представленные в меньшем количестве, появляются позже в ходе нейронального развития и распределены в основном на телах клеток и проксимальных дендритных стволах клеток-мишеней [29].

Окончательная структура и организация нейронов зависит от регрессивных процессов, которые происходят на заключительных стадиях развития мозга. В различных отделах нервной системы эти процессы могут включать в себя запрограммированную гибель клеток, а также элиминацию аксонов и ликвидацию синапсов. Данные механизмы являются завершающими в процессе развития нервной системы и обычно происходят в то время, когда отростки нейронов уже приобретают свою окончательную конфигурацию. Во многих областях мозга образуется значительно большее количество

нейронов, чем выживает в последующий период развития. Общее число нейронов регулируется процессом их избирательной гибели. Запрограммированная форма гибели части клеток, или апоптоз (греч. *apo* — полное, *ptosis* — падение, утрата), детально была изучена в 1970–1980 гг. Kerr и Wyllie, хотя первые описания клеточной смерти в процессе эмбриогенеза были сделаны еще в конце 19 века. Морфологическая картина развития апоптоза включает в себя 2 этапа: первый характеризуется распадом клетки с образованием апоптозных телец, при этом отмечается конденсация цитоплазмы и агрегация хроматина вблизи ядерной оболочки, на втором этапе происходит лизис апоптозных телец окружающими клетками или фагоцитами, воспалительная реакция при этом отсутствует [20]. На биохимическом уровне апоптоз характеризуется наличием нескольких стадий: воздействие триггерного фактора, запускающего апоптоз, передача сигнала с рецепторной молекулы в ядро клетки, активация летальных генов, синтез апоптоз-специфических белков, регулируемая активация эндонуклеаз и фрагментация ДНК. Последний этап является основным в процессе запрограммированной гибели клеток. Регуляция апоптоза, как и регуляция пролиферации клеток, может осуществляться под влиянием различных внутренних и внешних сигналов, к числу которых относятся гормоны, вирусы, цитокины, клетки-киллеры, повреждающие физические и химические агенты [5]. Апоптоз является ген-регулируемым процессом, поэтому существуют клеточно-специфические генные продукты разнонаправленного действия, участвующие в модулировании апоптозной реакции клетки. Результаты экспериментальных генетических исследований, проведенных на нематодах *Caenorhabditis elegans*, выявили 3 группы генов, регулирующих запрограммированную клеточную

гибель. Первая группа включает *ces-1* и *ces-2* гены, которые вызывают гибель специфических типов клеток. Вторая группа регулирует численность большинства клеток. В число этих генов входят *egl-1*, *ced-9*, *ced-4* и *ced-3*. Два последних гена оказывают индуцирующее влияние на апоптоз, а ген *ced-9*, напротив, подавляет апоптоз. Третья группа, включающая в себя *ced-1*, *ced-6*, *ced-7*, *ced-2*, *ced-5*, *ced-10* и *unc-1*, участвует в процессе разрушения ДНК клетки и фагоцитозе. Гены, гомологичные генам второй группы *Caenorhabditis elegans*, были идентифицированы в генофонде позвоночных, в том числе человека. Аналоги *ced-3* представляют собой цистеин-содержащие, субстрат-специфические протеазы, которые в живых клетках находятся в виде проэнзимов, содержащих три домена: N-терминальный домен, большую субъединицу и малую субъединицу. Аналог *ced-4* в организме человека — APAFs идентифицирован совсем недавно. Он способствует активации аналога *ced-3* и его последующему взаимодействию с предшественником *ced-9* с образованием мультипротеинового комплекса, так называемого апоптосомы [12]. Еще одним фактором, инициирующим апоптоз, является ген *p53* — представитель генов-супрессоров опухолевого роста. Помимо влияния на процесс апоптоза в целых клеточных популяциях, этот ген играет важную роль в регуляции клеточного цикла, вызывая его блокирование в стадии G1 в ответ на повреждение ДНК. В настоящее время одним из основных ингибиторов апоптоза считается ген *ced-9*, гомологичный гену *Bcl-2* (от англ. «B-cell lymphoma/leukemia 2»), онкогену, который локализуется в хромосоме человека. Транскрипция этого гена у млекопитающих, в том числе и у человека, осуществляется во многих тканях. Он кодирует белок, состоящий из 239 аминокислот, расположенный во внутренней мембране митохондрий. Также

ген *Bcl-2* обнаружен в мембране ядра и эндоплазматическом ретикулуме, тех клеточных локусах, где наблюдается снижение антиоксидантной активности и высвобождаются свободные радикалы [18]. В эту группу входят около 15 белков, которые делятся на антиапоптозные (*Bcl-2*, *Bcl-Xl*, *Bcl-W*, *Mcl1* и *A1/Bfl1*) и проапоптозные (*Bax*, *Bak*, *Bok*, *Bid*, *Bad*, *Bcl-Xs*, *Bim*, *Bik*, *Blk*, *Hrk*). В процессе развития нервной системы основную роль играют антиапоптозный белок *Bcl-Xl* и проапоптозный белок *Bax*. При преобладании антиапоптозных белков чувствительность к апоптозным стимулам очень низкая и, наоборот, при преобладании проапоптозных белков — высокая [12]. Несмотря на то, что представители *Bcl-2* группы воздействуют на различные внутриклеточные процессы, основную роль в регуляции запрограммированной клеточной гибели играет высвобождение цитохрома C из митохондрий.

Апоптоз представляет собой достаточно быстрый процесс, весь цикл клеточных изменений проходит меньше, чем за 1 час [3]. В процессе нейрогенеза наибольшая интенсивность запрограммированной клеточной гибели наблюдается в пролиферативных зонах формирующейся коры мозга: в вентрикулярной, и особенно субвентрикулярной зонах [28]. В постнатальном периоде осуществляется дополнительная регуляция не столько численности популяции нейронов в целом, сколько количества сохраняемых клеткой отростков. Важным процессом является элиминация аксонов, которая может происходить даже без гибели соответствующей клетки. В процессе развития образуется избыточное количество и плотность распределения синапсов. Наибольшее количество синапсов отмечается в первые 6–12 месяцев жизни ребенка и остается таковым до 2 лет [29]. В основе элиминации синапсов лежит не снижение количества самих синапсов, а

уменьшение числа аксонов, интравирующих каждую клетку. Синхронная импульсная активность разных аксонов, изначально интравирующих клетку, препятствует элиминации синапсов, тогда как асинхронная активность способствует ей [14]. Нарушение синаптогенеза может приводить к развитию таких пороков развития ЦНС, как синдром Патау и болезнь Дауна [25].

Со второго месяца беременности наблюдается развитие мозжечка, которое начинается с закладки непарного червя мозжечка, с последующим постепенным развитием обоих полушарий. Наиболее интенсивный рост мозжечка происходит с 34-й по 36-ю неделю беременности, когда формируется большое количество извилин и борозд. В результате миграции нейронов к поверхности червя и полушарий образуется его кора [7, 22]. Вся сложнейшая деятельность ЦНС опосредуется через мембраны, формирование и функционирование которых невозможно без липидов. Нервная система характеризуется высоким содержанием и необычайной гетерогенностью липидов. При этом фосфолипиды составляют около половины, а холестерин и гликолипиды — примерно до 25% от общего количества липидов. «Химический» спурт, который характеризуется быстрым синтезом липидов, как специфичных для мозга, таких как ганглиозиды и плазмалогены, так и общих мембранных — фосфолипидов и холестерина, начинается после 32-й недели беременности [19]. Этот процесс продолжается и постнатально. Самым высоким содержанием липидов характеризуются миелиновые оболочки — уникальные мембранные структуры, которые обеспечивают надежную электрическую изоляцию тел нейронов и их отростков с целью исключения неадекватного взаимодействия между нейронами при распространении возбуждения, что гарантирует высокую скорость проведения нервного импульса [1,

8]. Миелинизация не наступает одновременно во всех отделах нервной системы, она происходит постепенно, в различных областях в разное время. Начинается этот процесс в стволе мозга, а к концу беременности он достигает полушарий. Двигательные нервные волокна покрываются миелиновой оболочкой только после рождения [26]. Tilney и Casamajor (1924), а также Langworthy (1933) исследовали начальные стадии и динамику процессов миелинизации и пришли к выводу, что становление большинства функций организма плода, кроме тех движений, которые наблюдаются на ранних гестационных сроках, тесно взаимосвязано с процессом миелинизации проводящих путей нервной системы. Несколько исследований было посвящено оценке влияния степени миелинизации на окончательное развитие нервной системы. По данным Ву Vries (1987, 1989), полученным при магнитно-резонансной томографии у недоношенных детей, наиболее тяжелые гипоксически-ишемические повреждения мозга у них коррелируют со слабой степенью миелинизации и, соответственно, с более выраженными неврологическими нарушениями в будущем [22]. Одновременно с развитием клеток мозга и их миграцией происходит процесс васкуляризации, усиливающийся в период спурта какого-либо отдела мозга. Спурт микровакулогенеза начинается с 32-х недель беременности, продолжается до ее окончания. В результате образуются сосуды диаметром от 50 до 300 мкм. Спурт васкуляризации в жизненно важных областях головного мозга завершается раньше, чем в его коре, где он происходит в последние недели беременности, захватывая и глубокие области коры [2].

Влияние многих патогенных факторов может нарушать нормальное развитие ЦНС плода, что обусловлено как высокой чувствительностью мозга к различным воздействиям в критические

периода развития, так и необратимостью возникших нарушений [6].

Характер повреждения ЦНС зависит от времени воздействия повреждающего фактора и спурта тех процессов, которые в это время происходят. По длительности патологического воздействия на развивающуюся ЦНС плода все повреждающие факторы можно разделить на три категории, первая из которых включает факторы с однократным воздействием, например, острая гипоксия или травма. К факторам, которые могут воздействовать неоднократно, в разные периоды, относятся алкоголь, никотин и вирус краснухи. Алкоголь также входит и в третью группу патологических воздействий — пролонгированных, к которым относятся экстракраневральные дефекты, гидроцефалия и ряд других агентов [6].

Повреждения ЦНС на ранних стадиях онтогенеза, как правило, проявляются различными неврологическими расстройствами и нарушениями интеллектуальной деятельности в более поздние периоды развития.

Литература

1. Ашмарин И. П. Основы биохимических особенностей нервной системы // Нейрохимия. — М., 1996. — С. 5–8.
2. Гармашева Н. Л. Критические периоды развития центральной нервной системы человека в раннем онтогенезе // Арх. Анат. Гист. Эмбриол. — 1988. — Т. ХСIV. — № 6. — С. 9–15.
3. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б., Вольский Н. Н., Козлов В. А. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз // Успехи современной биологии. — 1999. — Т. 119. — № 5. — С. 440–450.
4. Иверсен Л. Химия мозга // Мозг / Под ред. П. В. Симонова. — М.: Мир, 1984. — С. 141–167.
5. Новожилова А. К., Плужников Н. Н., Новиков В. С. Программированная клеточная гибель / Под ред. Новикова В. С. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.

6. Рыжавский Б. Я. Развитие головного мозга в ранние периоды онтогенеза: последствия некоторых воздействий// Соровский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6. — № 1. — С. 37–43.
7. Станек И. Развитие нервной системы//Эмбриология человека. — Братислава: Веда, 1977. — С. 357–370.
8. Туманова С. Ю. Липиды центральной нервной системы и структура клеточных мембран// Нейрохимия. — М. — 1996. — С. 96–142.
9. Флеров М. А. Биохимические особенности и взаимодействие нейронов и глии//Нейрохимия. — М. — 1996. — С. 193–205.
10. Caviness V. S., Pinto-Lord M. C., Evrad P. The development of laminated pattern in the mammalian cortex//Brinkley L. L., Carlson B. M., Conneally T. G. eds. Morphogenesis and pattern formation. — New York: Raven Press, 1981. — P. 103–126.
11. Caviness V. S., Williams R. S. Cellular pathology of developing human cortex//Katzman R. eds. Congenital and acquired cognitive disorders. — New York: Raven Press, 1979. — P. 69–89.
12. Chia-Yi Kuan, Roth K. A., Flavell R. A., Rakic R. Mechanisms of programmed cell death in the developing brain//Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23, No7. — P. 291–297.
13. Cowen U. Развитие мозга// Мозг/Под ред. П. В. Симонова. — М.: Мир, 1984. — С. 113–139.
14. Dale Purves, Jeff W. Lichtman. Elimination of synapses in the developing nervous system//Science. — 1980 — Vol. 210, — P. 153–157.
15. Dobbing J. Vulnerable periods in brain growth and somatic growth//The Biology of Human Fetal Growth/D. F. Roberts, A. M. Thomson. eds. London. — 1976, Vol. 15. — P. 137–147.
16. Dobbing J. a. Sands J. Quantitative growth and development of human brain//Arch. Dis. Child. — 1975. — Vol. 48, N. 10. — P. 757–767.
17. Dobbing J. a. Smart J. L. Vulnerability of development brain and behaviour//Brit. Med. Bull. — 1974. — Vol. 30, N. 2. — P. 164–168.
18. Hockenbery D. M. Bcl-2 in cancer, development and apoptosis//J. Cell. Sci. Suppl. — 1994. — N. 18. — P. 51–55.
19. Holt A. B., Hill D. E. a Cheek D. B. Morphological and biochemical correlates in brain//Fetal and postnatal cellular growth. — New York: John Wiley a. Sons, 1975. — P. 45–54.
20. Kerr J. R. R., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics//Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol. 26, N. 4. — P. 239–57.
21. Lund R. D. Development and plasticity of the brain. — New York: Oxford University Press, 1978. — P. 370.
22. M. S. van der Knaap, J. Valk, C. J. Bakker, M. Schooneveld, J. A. J. Faber, J. Willemse, P. H. J. M. Gooskens. Myelination as an expression of the functional maturity of the brain//Develop Med and Child Neurology. — 1991. — N. 33. — P. 849–857.
23. Multi-author review. Commitment and migration of young neurons in the vertebrate brain//Experientia. — 1990. — N. 46. — P. 879–883.
24. P. Evrad, Hazim J. Kadhim, P. de Saint-Georges, Jean-Francois Gadisseux. Abnormal development and destructive processes of the human brain during the second half of gestation//Developmental Neurobiology/New York: Nestle Nutrition, 1989. — Vol. 12. — P. 21–41.
25. P. Rakic. Principles of neural cell migration//Experientia. — 1990. — N. 46. — P. 882–891.
26. Page E. W., Vilee C. A. a Vilee D. B. Human reproduction. 3d ed./ Philadelphia, London, Saunders Co., — 1981, W. B.
27. Roger S. Williams. Cerebral malformations arising in the first half of gestation//Developmental Neurobiology/New York: Nestle Nutrition, 1989. — Vol. 12. — P. 11–20.
28. Thomaidou D., Mione M. C., Cavanagh J. F. R., Parnavelas J. G. Apoptosis and its relation to the cell cycle in the developing cerebral cortex//J. Neurosci. — 1997. — 17 [3]. — P. 1075–1085.
29. Verne S. Caviness, Jr. Normal Development of Cerebral Neocortex/ /Developmental Neurobiology/New York: Nestle Nutrition, 1989. — Vol. 12. — P. 1–11.