

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.603840>

# Информационно-справочная система по развитию мозга человека

А.Е. Прощина<sup>1</sup>, Е.М. Дрёмин<sup>2</sup>, А.С. Харламова<sup>1</sup>, Д.А. Отлыга<sup>1</sup>, О.С. Годовалова<sup>1</sup>,  
Ю.С. Кривова<sup>1</sup>, Е.О. Грушецкая<sup>1</sup>, С.В. Савельев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Веб-студия Евгения Дрёмина, Новосибирск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Сведения о внутриутробном созревании головного мозга человека носят фрагментарный характер, что обуславливает необходимость систематизации этих данных в виде информационно-справочной системы. Современным решением станет создание мультимодального цифрового атласа, который совместит в себе изображения развивающегося мозга на макроморфологическом, тканевом и клеточном уровнях.

**Цель** — создание прототипа информационно-справочной системы по развитию головного мозга человека, включающей в себя цифровой мультимодальный атлас с возможностью просмотра отдельных участков срезов мозга.

**Методы.** Процесс создания прототипа информационно-справочной системы по пренатальному морфогенезу головного мозга человека включал следующие этапы: исследование предметной области; разработку информационной модели; определение задачи автоматизации, функционала информационной системы и программного обеспечения; выбор аппаратных и программных средств; тестирование и анализ результатов.

**Результаты.** На основе проведённого анализа разработан прототип информационно-справочной системы «Атлас развития мозга человека», включающий на каждой стадии развития три основных блока: 1) «Описание стадии развития мозга» — раздел содержит макроморфологическое описание строения мозга, описание основных морфогенетических событий, а также галереи срезов гистологического окрашивания гематоксилином и эозином, по Нисслю и по Маллори; 2) «Референсные атласы» — модуль, содержащий аннотированные карты срезов головного мозга на разных этапах пренатального онтогенеза; 3) «Иммуногистохимические атласы» — модуль, содержащий данные по развитию трансляционного профиля клеток головного мозга. В настоящее время часть материалов уже доступна на сайте проекта <https://brainmorphology.science/ru/>

**Заключение.** Для осуществления сбора и обработки данных по пренатальному морфогенезу головного мозга человека можно использовать современные информационные технологии. Создание информационно-справочной системы по пренатальному морфогенезу головного мозга человека может помочь в разработке новых методов ранней диагностики и лечения ряда заболеваний нервной системы.

Материалы настоящей статьи ранее были частично опубликованы на английском языке в журнале «Life» (doi: 10.3390/life13051182) и публикуются в журнале «Морфология» на русском языке с согласия авторов и правообладателей, в соответствии с условиями лицензии CC BY на распространение первичного произведения.

**Ключевые слова:** атлас головного мозга; развитие мозга человека; цифровые технологии; информационно-справочные системы.

## Как цитировать:

Прощина А.Е., Дрёмин Е.М., Харламова А.С., Отлыга Д.А., Годовалова О.С., Кривова Ю.С., Грушецкая Е.О., Савельев С.В. Информационно-справочная система по развитию мозга человека // Морфология. 2023. Т. 161, № 1. С. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.603840>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.603840>

# Information-reference system on human brain development

Alexandra E. Proshchina<sup>1</sup>, Yevgeniy M. Dremin<sup>2</sup>, Anastasia S. Kharlamova<sup>1</sup>, Dmitriy A. Otlyga<sup>1</sup>, Olga S. Godovalova<sup>1</sup>, Yuliya S. Krivova<sup>1</sup>, Evgeniya O. Grushetskaya<sup>1</sup>, Sergey V. Saveliev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Dremin web Studio, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Available information on the intrauterine maturation of the human brain is fragmentary; thus, the systematization of these data in the form of an information-reference system is needed. A modern solution would be the creation of a multimodal digital atlas, which would combine images of the developing brain at the macromorphological, tissue, and cellular levels.

**AIM:** This study aimed to create a prototype of an informational reference system on human brain development, incorporating a digital multimodal atlas with the ability to view specific brain regions.

**METHODS:** The creation of a prototype informational reference system on the prenatal morphogenesis of the human brain involved the following stages: researching the subject area, developing an informational model, defining automation tasks and functionality of the information system, selecting hardware and software tools, testing, and analyzing the results.

**RESULTS:** A prototype of the informational reference system "Human Brain Development Atlas" was developed, consisting of three main blocks for each ontogenetic stage: (1) description of the brain development stage, which includes a macroscopic description of the brain structure, an overview of key morphogenetic events, and galleries with hematoxylin and eosin-, Nissl-, and Mallory-stained sections; reference atlases, which contains annotated maps of brain sections at different stages of prenatal ontogenesis; and 3) immunohistochemical atlases, which provides data on the developmental translational profile of brain cells. Currently, some materials are already available on the project website: <https://brainmorphology.science/ru/>

**CONCLUSIONS:** Modern information technologies can be used for data collection and processing on the prenatal morphogenesis of the human brain. The creation of an informational reference system on the prenatal morphogenesis of the human brain can contribute to the development of new methods for early diagnosis and treatment of various nervous system disorders.

The data presented in this article were previously published in English in "Life" (doi: 10.3390/life13051182) and are published in "Morphology" in Russian with the consent of the authors and copyright holders and in accordance with the terms of the CC BY license of the primary article.

**Keywords:** human brain atlas; human brain development; digital technologies; information-reference system.

## To cite this article:

Proshchina AE, Dremin YeM, Kharlamova AS, Otlyga DA, Godovalova OS, Krivova YuS, Grushetskaya EO, Saveliev SV. Information-reference system on human brain development. *Morphology*. 2023;161(1):27–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.603840>

## ВВЕДЕНИЕ

Атласы мозга широко используются как в научно-исследовательских и образовательных целях, так и в медицине для определения расположения и формы структур головного мозга. Создание мультимодальных атласов головного мозга, которые объединяют изображения мозга на разных уровнях (макроморфологическом, тканевом и клеточном), включают данные гистологических и иммуногистохимических исследований, гибридации *in situ* и других методов, — новый этап в истории атласов [1]. С учётом постоянно нарастающего объёма данных возникает необходимость в систематизации и упорядоченном хранении информации, а также — в оперативном доступе к ней. В настоящее время всё больше интереса вызывает объединение научных и справочных данных в цифровые базы, которые доступны для общего использования. В отличие от печатных атласов, электронные атласы мозга содержат большой объём информации и интерактивные элементы. Благодаря доступности современных методов визуализации и оцифровки в последнее десятилетие появилось много новых атласов мозга человека и животных [1–11].

Однако даже наиболее представительные современные международные проекты являются далеко не полными в части данных о внутриутробном созревании мозга человека [1]. В настоящее время большинство атласов развивающегося человеческого мозга, включая атласы для медицинской практики, основаны на результатах неинвазивных методов исследования, в основном магнитно-резонансной томографии (МРТ) и её модификаций — функциональной МРТ и диффузионной тензорной визуализации. К сожалению, разрешение неинвазивных методов все ещё недостаточно для детального изучения развития человеческого мозга.

Изучение развития мозга человека на уровне глубже, чем макроморфологический, затруднено из-за ограничений в доступности материала. Лучше всего в сети представлен эмбриональный период развития человека: есть несколько сайтов, которые описывают общую морфологию эмбрионов и плодов человека в первом триместре на тканевом уровне, но они не посвящены непосредственно развитию мозга [12–14]. Для плодного периода существует только одна серия детализированных печатных атласов развития мозга [15–18]. Кроме этого в сети доступен проект Allen Brain Atlas [5], который содержит информацию о развитии мозга только для двух сроков развития плода (15-я и 21-я недели после оплодотворения). Для этих сроков созданы и оцифрованы гистологические срезы, окрашенные по Нисслию, а также составлены схемы локализации структур плодного мозга. Кроме того, на сайте представлены некоторые результаты исследования транскриптома фетального мозга человека методом гибридации *in situ*. Таким образом, развитие мозга человека является *terra incognita* в современной нейробиологии человека [1].

На современных сетевых ресурсах также отсутствует информация о трансляционном профиле популяций клеток коры головного мозга человека во время внутриутробного развития. Поэтому возникает необходимость создания базы данных, которая охватывала бы все стадии внутриутробного развития человеческого мозга и представляла бы материалы не только на макроморфологическом, но и на гистологическом уровне, учитывая региональную специфику и особенности иммуногистохимического профиля различных территорий мозга.

Необходимо добавить, что большинство зарубежных ресурсов не поддерживают русский язык. Кроме того, на этих ресурсах используется терминология, принятая в соответствующих странах, что затрудняет интеграцию данных из российских публикаций. Это показывает необходимость создания информационно-справочной системы (ИСС) по развитию мозга человека, которая бы смогла объединить достижения как лучших зарубежных, так и отечественных исследований в области изучения развития мозга человека.

**Цель исследования** — изучить научные основы для создания информационно-справочной системы «Атлас развития мозга человека», которая обеспечит сбор, хранение, обработку и передачу данных о пренатальном морфогенезе головного мозга человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка ИСС проводится на основе уникальной коллекции лаборатории развития нервной системы Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (далее — лаборатория). Коллекция, начатая более 40 лет назад, включает более 200 эмбрионов и плодов человека на разных стадиях пренатального онтогенеза, в том числе с патологиями развития различного генеза, а также архив гистологических и иммуногистохимических препаратов по развитию человека, включающий серийные срезы головного мозга плодов человека. Это результат многолетнего труда сотрудников лаборатории. Создание коллекции ведётся в соответствии с российским законодательством и принципами Хельсинкской декларации (2013). Работа по созданию ИСС одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 33(9) от 07.02.2022).

В лаборатории используется сравнительный иммуноморфологический подход: на разных стадиях развития изготавливаются серии срезов аутопсийного материала мозга. На последовательных сериях срезов проводится референсное гистологическое окрашивание и ставятся реакции с антителами к различным популяциям клеток. Это позволяет сопоставлять иммунофенотипы на соседних срезах и отслеживать динамику в зонах интереса по мере роста и развития органа с использованием морфометрических исследований и последующей статистической

обработки. Создание цифровой библиотеки изображений проводится посредством сканирования препаратов при помощи модифицированного комплекса МЕКОС-Ц2 (ООО «МЕдицинские КОмпьютерные Системы (МЕКОС)», Россия) при увеличении объектива до 20, что позволяет получить цифровые изображения препаратов высокого разрешения в различных графических форматах (например, sv5 и jpg).

Оцифрованные препараты доступны для многократного изучения, на них можно проводить морфологический анализ и морфометрию и создавать трёхмерные реконструкции.

Таким образом, при исследовании аутопсийного материала с помощью гистологических и иммуногистохимических методов создаётся большое количество изображений, содержащих важную информацию о развитии головного мозга, которая не может быть представлена в традиционном формате публикаций и поэтому недоступна широкой научной и медицинской общественности: исследователям и врачам, работающим над проблемами нейрогенеза и патогенеза врождённых неврологических заболеваний. Благодаря современным технологиям визуализации, оцифровки и хранения данных этот обширный архив препаратов можно сделать доступным для широкого круга специалистов.

Первый этап разработки ИСС «Атлас развития мозга человека» включал в себя изучение предметной области. Был проведён обзор литературы и проанализированы существующие информационные системы, используемые для сбора и обработки данных о пренатальном

морфогенезе головного мозга человека. Выявлены преимущества и недостатки этих систем для разработки более эффективной и удобной системы.

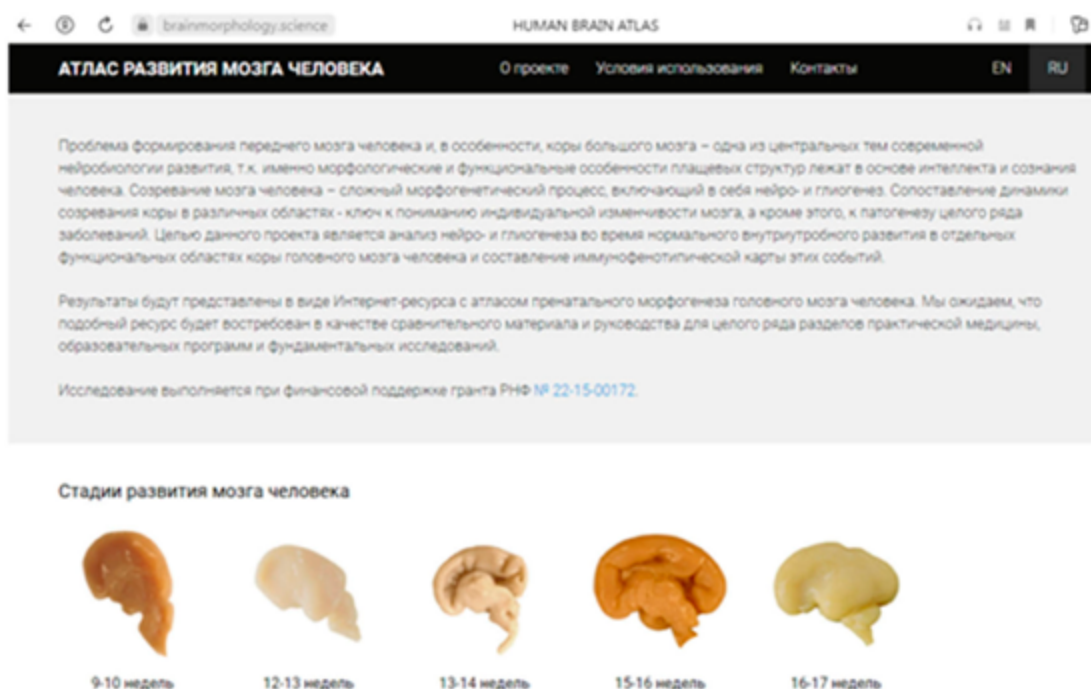
На следующем этапе были определены задачи автоматизации, разработки информационной модели, функционала информационной системы и программного обеспечения, выбраны аппаратные и программные средства для реализации системы.

Третьим этапом стало создание прототипа ИСС, тестирование и анализ результатов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Интерфейс ИСС «Атлас развития мозга человека» доступен на выделенном сервере по адресу <https://brainmorphology.science/ru> (рис. 1). Сайт состоит из взаимосвязанных разделов с чётко разделёнными функциями.

Информационно-справочная система была разработана с архитектурой клиент–сервер на основе веб-технологий с помощью стандартных средств, методов и технологий, что позволяет при различных изменениях требований внести соответствующие изменения. Система состоит из базы данных и программного приложения для ввода данных сотрудниками лаборатории, которые имеют права администратора. В качестве сервера, управляющего работой базы данных, выбран MySQL. При написании программы использованы язык разметки гипертекста HTML5, серверный объектно-ориентированный язык PHP 8, каскадные таблицы стилей (CSS), язык управления сценариями и галереей JavaScript, поддерживаемый без установки дополнительных компонентов (плагинов).



**Рис. 1.** Скриншот главного окна информационно-справочной системы «Атлас развития мозга человека».

**Fig. 1.** Screenshot of the main window of the information reference system "Atlas of Human Brain Development".

Для обработки и создания графической информации применяли графические редакторы Adobe Photoshop, Adobe Illustrator, Figma.

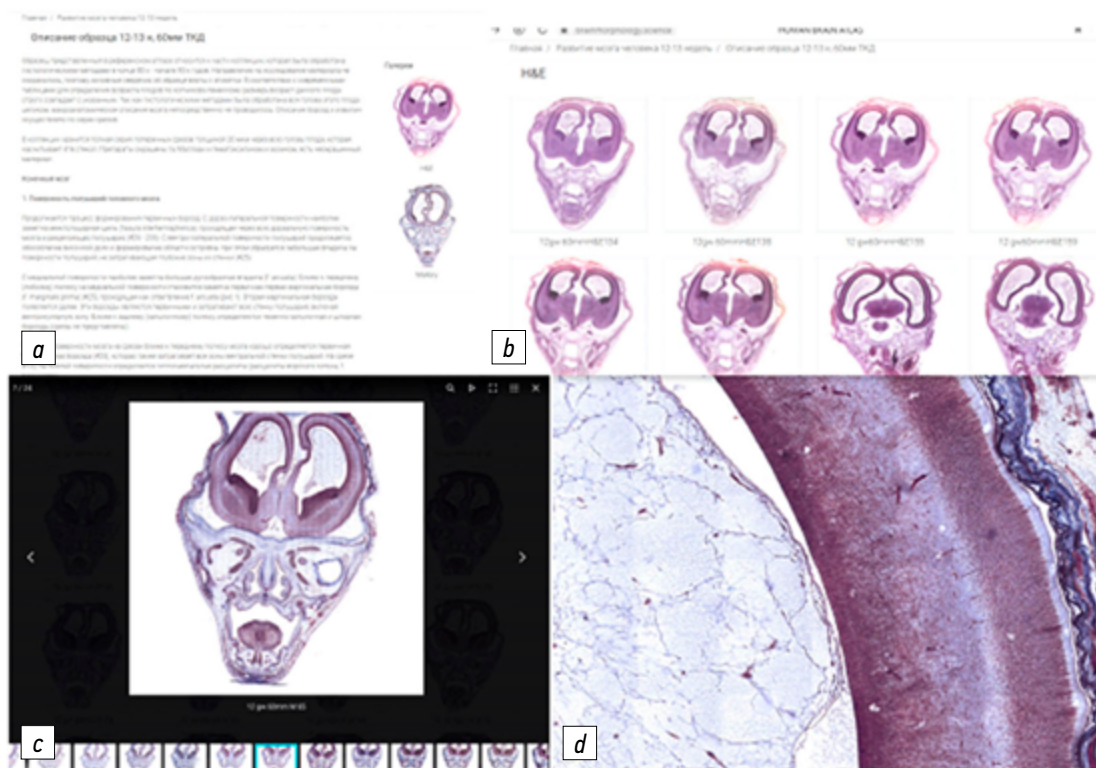
Сайт адаптирован для просмотров с мобильных устройств, планшетов, нетбуков, настольных мониторов, с целью полного просмотра информации на экране. Для функционирования ИСС «Атлас развития мозга человека» необходимы только сеть Интернет для удалённого доступа и предустановленные операционные системы семейств Windows, Unix или macOS. Сайт имеет кроссбраузерность в последних версиях браузеров Microsoft Edge, Google Chrome, Mozilla Firefox, Opera, Safari и Yandex.

Информационно-справочная система «Атлас развития мозга человека» является многопользовательской, с разделением доступа. Публичная часть системы доступна без необходимости предварительной регистрации. По мере роста ресурса дополнительно может быть выделена группа пользователей — специалистов с биологическим и медицинским образованием. После регистрации они смогут получить доступ к дополнительным возможностям системы, таким как, например, большее количество образцов (дополнительные серии срезов, дополнительные способы окраски и иммуногистохимических реакций и т.д.); будут иметь возможность запрашивать файлы с повышенным уровнем разрешения; иметь доступ

к расширенным протоколам исследований и т.д. Административная часть ИСС «Атлас развития мозга человека» предназначена для управления данными, которые отображаются на сайте. Она даёт администраторам возможность добавлять, изменять и удалять контент, управлять пользователями и настройками системы.

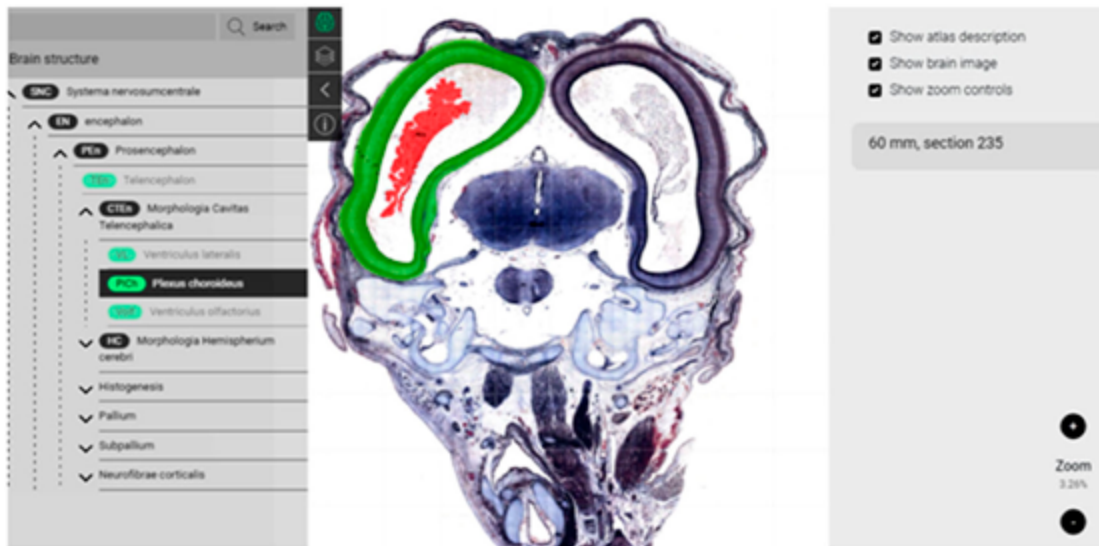
Исходя из анализа предметной области, информационных потребностей пользователей и имеющихся материалов и методов, на каждом сроке развития было выделено три модуля: 1) модуль с общим описанием образцов коллекции по пренатальному развитию мозга на данной стадии; 2) модуль с референсными атласами; 3) модуль с данными по развитию трансляционного профиля клеток головного мозга.

Первый модуль «Описание стадии развития мозга» содержит описание образцов коллекции по пренатальному развитию мозга, макро- и микрофотографии образцов развивающегося головного мозга человека, хранящиеся в коллекции лаборатории. С целью деперсонализации клинической информации каждому образцу присвоен уникальный код. Для каждого образца указаны возраст донора, пол, вес, рост, краткие клинические данные; описаны основные морфогенетические события в мозге, происходящие на разных сроках; а также показаны галереи срезов с гистологическим окрашиванием гематоксилином и эозином, по Нисслию и по Маллори (рис. 2).



**Рис. 2.** Модуль «Описание стадии развития мозга»: *a* — скриншот страницы с описанием развития головного мозга на определённом сроке; *b* — пример галереи микрофотографий гистологических срезов; *c* — окно отдельного среза; *d* — возможность просмотра увеличенного фрагмента среза.

**Fig. 2.** Module "Description": *a* — screenshot of a brain development description page at a specific stage of development; *b* — example of a gallery of histological section microphotographs; *c* — screenshot of the individual section window; *d* — the ability to view an enlarged section fragment.



**Рис. 3.** Скриншот страницы модуля «Референсные атласы» с первичной разметкой среза плода на 13-й неделе гестационного развития.

**Fig. 3.** Screenshot of the atlas page with the initial marking of the fetal section at 13 weeks of gestational development.



**Рис. 4.** Модуль «Иммуногистохимические атласы»: *a* — скриншот страницы с описанием результатов иммуногистохимических реакций на срезах головного мозга с различными маркерами на определённом сроке развития человека; *b* — возможность просмотра увеличенного фрагмента среза.

**Fig. 4.** Module “Immunohistochemical atlases”: *a* — screenshot of a page with the description of the results of immunohistochemical reactions on sections of the human brain at different stages of development; *b* — the ability to view an enlarged fragment of the section.

В дальнейшем можно предусмотреть автоматизированный ввод и других параметров. Например, вес и размеры мозга до и после фиксации, дата забора материала, фиксатор, исследованные части мозга, плоскость срезов, толщина и дистанция между серийными срезами, методы окраски и др.

Второй модуль «Референсные атласы» состоит из референсных атласов, содержащих аннотированные карты срезов с выделенными структурами мозга (рис. 3). Ресурс такого масштаба будет развиваться постепенно, и в итоге должна быть создана масштабируемая иерархическая система горизонтальных и вертикальных связей для аннотирования большого числа структур развивающегося мозга человека.

Третий модуль «Иммуногистохимические атласы» содержит изображения срезов с проведёнными иммуногистохимическими реакциями и их описаниями,

которые вместе составят пространственно-временные паттерны трансляционного профиля клеток головного мозга (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Базы данных представляют собой эффективный способ систематизации и объединения данных в разных областях биологии и медицины, а создание обновляемого публичного онлайн-атласа нормального развития головного мозга эмбрионов и плодов человека является актуальной задачей. Авторы выделяют следующие цели разработки ИСС «Атлас развития мозга человека»:

- создание автоматизированной информационной системы, которая обеспечит сбор, хранение, обработку и передачу данных о пренатальном морфогенезе головного мозга человека;

- создание цифрового аннотированного атласа мозга человека, предусматривающего возможность просмотра среза его отдельных участков;
- размещение ИСС с модулем цифрового атласа мозга человека в виде сайта в информационно-коммуникационной сети Интернет с предоставлением информации в свободном доступе всем пользователям.

Цели и задачи ИСС «Атлас развития мозга человека» близки к проекту Allen Brain Atlas [5]. Однако, в отличие от последнего, ИСС «Атлас развития мозга человека» включает в себя изучение белковых продуктов, которые являются основными функциональными молекулами в организме. Для этого используются методы иммуногистохимии, которые позволяют получить иммунофенотипические профили структур развивающегося мозга на разных стадиях развития и, например, типировать нейробласты различных линий дифференцировки на срезах мозга человека.

Информационно-справочная система «Атлас развития мозга человека» может быть полезна в качестве сравнительного материала и руководства для различных областей медицины, образовательных программ и фундаментальных исследований. Можно определить примерный круг тем, в изучении которых такой ресурс будет важен.

1. Исследования развития структур головного мозга человека, где этот уникальный материал будет востребован в течение продолжительного времени.

2. Сравнительные исследования развития головного мозга человека и животных на модельных объектах, культурах клеток и тканей.

3. Применение в качестве референсной базы для сравнения с результатами неинвазивных методов визуализации (компьютерная томография, МРТ, функциональная МРТ и т.д.), новейших технологий пространственного секвенирования генома и его визуализации, а также трёхмерной визуализации сверхвысокого разрешения в нативных образцах при помощи фазо-контрастной компьютерной томографии.

4. В медицине такая база будет полезна для сопоставления ультразвуковых и томографических данных эмбрионов и плодов с морфологическими и гистологическими данными в акушерской практике, определения морфологических критериев зрелости мозга к моменту рождения в неонатологии и анализа причин внутриутробной и неонатальной смертности в детской патологической анатомии. Кроме того, такой общедоступный ресурс может быть полезен для поиска новых подходов к терапии нейродегенеративных и онкологических заболеваний.

Важно отметить, что такая база данных будет доступна даже в самых отдалённых регионах. Использование ИСС «Атлас развития мозга человека» для валидации и применения искусственного интеллекта в медицине может способствовать развитию искусственного интеллекта в России, особенно в отношении разметки данных и создания открытой библиотеки изображений, которые могут

быть использованы для машинного обучения. Кроме того, онлайн-атлас развития мозга поможет сэкономить значительные денежные и человеческие ресурсы, так как современные методы гистологического и иммуногистохимического исследования требуют дорогостоящих реактивов и трудоёмких процедур.

Информационно-справочная система «Атлас развития мозга человека» должна быть готова к расширению предметной области в будущем, включая данные о пренатальном морфогенезе, клинические данные и использование других методов исследования, таких как, например, УЗИ, МРТ, гибридизация *in situ*, полимеразная цепная реакция, анализ единичных клеток, пространственное профилирование генома и т.д. Модульная структура ИСС позволяет вносить изменения и добавлять новые функции/модели без перестройки всей системы.

Таким образом, при разработке ИСС «Атлас развития мозга человека» были обеспечены следующие её свойства:

- расширяемость (масштабируемость) — способность системы к расширению функций, внедрению новых технологий, увеличению количества источников информации и пользователей; возможность замены отдельных компонентов без перестройки всей системы;
- переносимость — отсутствие зависимости от единственного поставщика аппаратных или программных средств, возможность выбора продукции из имеющихся на рынке при условии соблюдения поставщиками соответствующих стандартов открытых систем;
- интероперабельность — способность к взаимодействию с другими автоматизированными информационными системами, в том числе применяющими различную программную и аппаратную платформу; использование информационных ресурсов, имеющихся в других системах, на основе унификации протоколов обмена и форматов информации с другими системами и пользователями.

В настоящее время часть материалов уже доступна на сайте проекта <https://brainmorphology.science/ru/>. На сайте представлены общая информация о проекте; описание основных методов, которые применяются при создании атласа; краткое описание и микрофотографии гистологических серийных срезов головного мозга эмбрионов и плодов на сроках от 10 до 23 нед гестационного развития. Некоторые препараты доступны с более низким разрешением на веб-сайте лаборатории <https://brainmicroscopy.com/collection/homo/brain-development/normal-development/normal-stage-20/>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для осуществления сбора и обработки данных по пренатальному морфогенезу головного мозга человека можно использовать современные информационные технологии, такие как программное обеспечение для обработки

данных, базы данных и облачные технологии. Ожидается, что подобный ресурс будет востребован также в качестве сравнительного материала и руководства для целого ряда разделов практической медицины, образовательных программ и фундаментальных исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00172.

**Конфликт интересов.** Материалы настоящей статьи ранее были частично опубликованы на английском языке в журнале «Life» (doi: 10.3390/life13051182) и публикуются в журнале «Морфология» на русском языке с согласия авторов и правообладателей, в соответствии с условиями лицензии CC BY на распространение первичного произведения.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Е. Прошина — работа с коллекционным материалом, разработка информационно-справочной системы, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.М. Дрёмин — разработка информационно-справочной системы, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.С. Харламова — работа с коллекционным материалом, разработка информационно-справочной системы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Д.А. Отлыга — работа с коллекционным материалом, разработка информационно-справочной системы, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.С. Годовалова — работа с коллекционным материалом, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Ю.С. Кривова — работа с коллекционным материалом, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.О. Грушецкая — работа с коллекционным материалом,

написание текста и редактирование статьи; С.В. Савельев — общая концепция исследования, работа с коллекционным материалом, написание текста и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study is supported by the Russian Science Foundation grant # 22-15-00172.

**Competing interests.** The data presented in this article were previously partially published in English in “Life” journal (doi: 10.3390/life13051182) and are published in “Morphology” journal in Russian with the consent of the authors and copyright holders, and in accordance with the terms of the CC BY licence of the primary article.

**Authors' contribution.** All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

A.E. Proshchina — development of informational reference system, research of collection samples, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; Ye.M. Dremine — development of informational reference system, literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; A.S. Kharlamova — development of informational reference system, research of collection samples, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; D.A. Otliga — development of informational reference system, research of collection samples, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; O.S. Godovalova — research of collection samples, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; Yu.S. Krivova — research of collection samples, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; E.O. Grushetskaya — research of collection samples, preparation and writing of the text of the article; S.V. Saveliev — general research conception, research of collection samples, writing the text and editing the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прошина А.Е., Харламова А.С., Кривова Ю.С., Савельев С.В. Современные тенденции картирования головного мозга // Клиническая и экспериментальная морфология. 2023. Т. 12, № 1. С. 15–23. doi: 10.31088/CEM2023.12.1.15-23
2. Gilbert T.L. The Allen Brain Atlas as a resource for teaching undergraduate neuroscience // J Undergrad Neurosci Educ. 2018. Vol. 16, N 3. P. A261–A267.
3. Zaborszky L. Brain structure and function: the first 15 years—a retrospective // Brain Struct Funct. 2021. Vol. 226, N 8. P. 2467–2475. doi: 10.1007/s00429-021-02362-0
4. Nowinski W.L. Evolution of human brain atlases in terms of content, applications, functionality, and availability // Neuroinformatics. 2021. Vol. 19, N 1. P. 1–22. doi: 10.1007/s12021-020-09481-9
5. Ding S.L., Royall J.J., Sunkin S.M., et al. Comprehensive cellular-resolution atlas of the adult human brain // J Comp Neurol. 2016. Vol. 524, N 16. P. 3127–3481. doi: 10.1002/cne.24080
6. Bjaalie J.G. Advances in computational neuroanatomy // Anat Embryol (Berl). 2001. Vol. 204, N 4. P. 253–254. doi: 10.1007/s00429-001-0217-6
7. Toga A.W., Thompson P.M., Mega M.S., et al. Probabilistic approaches for atlas normal and disease-specific brain variability // Anat Embryol (Berl). 2001. Vol. 204, N 4. P. 267–282. doi: 10.1007/s004290100198
8. Amunts K., Hawrylycz M.J., Van Essen D.C., et al. Interoperable atlases of the human brain // Neuroimage. 2014. Vol. 99. P. 525–532. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.010
9. Proshchina A., Kharlamova A., Krivova Y., et al. Neuromorphological atlas of human prenatal brain development: white paper // Life (Basel). 2023. Vol. 13, N 5. P. 1182. doi: 10.3390/life13051182
10. Amunts K., Mohlberg H., Bludau S., Zilles K. Julich-Brain: a 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture // Science. 2020. Vol. 369, N 6506. P. 988–992. doi: 10.1126/science.abb4588



11. Vogelstein J.T., Perlman E., Falk B., et al. A community-developed open-source computational ecosystem for big neuro data // *Nat Methods*. 2018. Vol. 15, N 11. P. 846–847. doi: 10.1038/s41592-018-0181-1
12. <https://www.ehd.org/> [интернет]. The virtual human embryo [дата обращения: 15.09.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.ehd.org/virtual-human-embryo/>
13. Belle M., Godefroy D., Couly G., et al. Tridimensional visualization and analysis of early human development // *Cell*. 2017. Vol. 169, N 1. P. 161–173.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.03.008
14. Eze U.C., Bhaduri A., Haeussler M., et al. Single-cell atlas of early human brain development highlights heterogeneity of human neuro-

- epithelial cells and early radial glia // *Nat Neurosci*. 2021. Vol. 24, N 4. P. 584–594. doi: 10.1038/s41593-020-00794-1
15. Bayer S.A., Altman J. The human brain during the third trimester. Boca Raton: CRC Press, 2003. doi: 10.1201/9780203494943
16. Bayer S.A., Altman J. The Human brain during the second trimester. Boca Raton: CRC Press, 2005. doi: 10.1201/9780203507483
17. Bayer S.A., Altman J. The human brain during the late first trimester. Boca Raton: CRC Press, 2006. doi: 10.1201/9781420003277
18. Bayer S.A., Altman J. The human brain during the early first trimester. Boca Raton: CRC Press, 2007. doi: 10.1201/9781420003284

## REFERENCES

1. Proshchina AE, Kharlamova AS, Krivova YuS, Saveliev SV. Modern trends in brain mapping and atlas. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023;12(1):15–23. (In Russ). doi: 10.31088/CEM2023.12.1.15-23
2. Gilbert TL. The Allen Brain Atlas as a resource for teaching undergraduate neuroscience. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2018;16(3):A261–A267.
3. Zaborszky L. Brain structure and function: the first 15 years—a retrospective. *Brain Struct Funct*. 2021;226(8):2467–2475. doi: 10.1007/s00429-021-02362-0
4. Nowinski WL. Evolution of human brain atlases in terms of content, applications, functionality, and availability. *Neuroinformatics*. 2021;19(1):1–22. doi: 10.1007/s12021-020-09481-9
5. Ding SL, Royall JJ, Sunkin SM, et al. Comprehensive cellular-resolution atlas of the adult human brain. *J Comp Neurol*. 2016;524(16):3127–3481. doi: 10.1002/cne.24080
6. Bjaalie JG. Advances in computational neuroanatomy. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204(4):253–254. doi: 10.1007/s00429-001-0217-6
7. Toga AW, Thompson PM, Mega MS, et al. Probabilistic approaches for atlas normal and disease-specific brain variability. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204(4):267–282. doi: 10.1007/s004290100198
8. Amunts K, Hawrylycz MJ, Van Essen DC, et al. Interoperable atlases of the human brain. *Neuroimage*. 2014;99:525–532. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.010
9. Proshchina A, Kharlamova A, Krivova Y, et al. Neuromorphological atlas of human prenatal brain development: white paper. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1182. doi: 10.3390/life13051182

10. Amunts K, Mohlberg H, Bludau S, Zilles K. Julich-Brain: a 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*. 2020;369(6506):988–992. doi: 10.1126/science.abb4588
11. Vogelstein JT, Perlman E, Falk B, et al. A community-developed open-source computational ecosystem for big neuro data. *Nat Methods*. 2018;15(11):846–847. doi: 10.1038/s41592-018-0181-1
12. <https://www.ehd.org/> [Internet]. The virtual human embryo [cited: 15.09.2023]. Available from: <https://www.ehd.org/virtual-human-embryo/>
13. Belle M, Godefroy D, Couly G, et al. Tridimensional visualization and analysis of early human development. *Cell*. 2017;169(1):161–173.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.03.008
14. Eze UC, Bhaduri A, Haeussler M, et al. Single-cell atlas of early human brain development highlights heterogeneity of human neuroepithelial cells and early radial glia. *Nat Neurosci*. 2021;24(4):584–594. doi: 10.1038/s41593-020-00794-1
15. Bayer SA, Altman J. *The human brain during the third trimester*. Boca Raton: CRC Press; 2003. doi: 10.1201/9780203494943
16. Bayer SA, Altman J. *The Human brain during the second trimester*. Boca Raton: CRC Press; 2005. doi: 10.1201/9780203507483
17. Bayer SA, Altman J. *The human brain during the late first trimester*. Boca Raton: CRC Press; 2006. doi: 10.1201/9781420003277
18. Bayer SA, Altman J. *The human brain during the early first trimester*. Boca Raton: CRC Press; 2007. doi: 10.1201/9781420003284

## ОБ АВТОРАХ

\* **Прошина Александра Евгеньевна**, д.б.н., доцент;  
Российская Федерация, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3;  
ORCID: 0000-0002-0515-8275;  
eLibrary SPIN: 8899-5104;  
e-mail: proshchina@yandex.ru

**Дрёмин Евгений Михайлович**;  
ORCID: 0009-0002-2733-3836;  
e-mail: info@dremin.org

**Харламова Анастасия Сергеевна**, к.б.н.;  
ORCID: 0000-0003-1163-4132;  
eLibrary SPIN: 6244-0160;  
e-mail: grossulyar@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Alexandra E. Proshchina**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor;  
3 Tsurupi Street, 117418 Moscow, Russian Federation;  
ORCID: 0000-0002-0515-8275;  
eLibrary SPIN: 8899-5104;  
e-mail: proshchina@yandex.ru

**Yevgeniy M. Dremin**;  
ORCID: 0009-0002-2733-3836;  
e-mail: info@dremin.org

**Anastasia S. Kharlamova**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: 0000-0003-1163-4132;  
eLibrary SPIN: 6244-0160;  
e-mail: grossulyar@gmail.com

**Отлыга Дмитрий Александрович**, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-6719-3383;

eLibrary SPIN: 7593-4951;

e-mail: otlyga@bk.ru

**Годовалова Ольга Сергеевна**, к.б.н.;

ORCID: 0000-0002-9285-7241;

eLibrary SPIN: 8770-0481;

e-mail: asinello@gmail.com

**Кривова Юлия Сергеевна**, д.б.н.;

ORCID: 0000-0001-9692-3616;

eLibrary SPIN: 4653-9661;

e-mail: homulkina@rambler.ru

**Грушецкая Евгения Олеговна**;

ORCID: 0009-0005-9196-4888;

e-mail: 050101j@mail.ru

**Савельев Сергей Вячеславович**, д.б.н., профессор;

ORCID: 0000-0002-1447-7198;

eLibrary SPIN: 2079-6351;

e-mail: braincase@yandex.ru

**Dmitriy A. Otlyga**, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-6719-3383;

eLibrary SPIN: 7593-4951;

e-mail: otlyga@bk.ru

**Olga S. Godovalova**, Cand. Sci. (Biol.);

ORCID: 0000-0002-9285-7241;

eLibrary SPIN: 8770-0481;

e-mail: asinello@gmail.com

**Yuliya S. Krivova**, Dr. Sci. (Biol.);

ORCID: 0000-0001-9692-3616;

eLibrary SPIN: 4653-9661;

e-mail: homulkina@rambler.ru

**Evgeniya O. Grushetskaya**;

ORCID: 0009-0005-9196-4888;

e-mail: 050101j@mail.ru

**Sergey V. Saveliev**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

ORCID: 0000-0002-1447-7198;

eLibrary SPIN: 2079-6351;

e-mail: braincase@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author