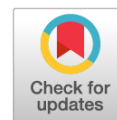


DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.698233>

EDN: GUJEA0



Хорда (нотохорд): морфогенез, структура и функциональное значение

И. Сорочану, Р.В. Деев

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Хорда (нотохорд) является определяющей синапоморфией типа *Chordata*, выполняющей роль первичного осевого скелета и важнейшего эмбрионального организатора. В данном обзоре систематизированы современные представления об эволюционном происхождении, молекулярных механизмах морфогенеза и структурно-функциональной организации хорды. Рассмотрены и сопоставлены основные эволюционные гипотезы — дорсовентральной инверсии и абдорсальной дорсализации, объясняющие формирование плана строения тела позвоночных.

Подробно описана иерархия генно-регуляторной сети, в которой ключевую роль играет транскрипционный фактор ТВХТ (*Brachyury*), а также сигнальные пути *Wnt/PCP*, *Hedgehog* и *Notch*. Проанализированы молекулярные и клеточные механизмы конвергентного растяжения, образования перихордальной оболочки и вакуолизации клеток, обеспечивающих тургорное давление и механическую жёсткость органа. Особое внимание уделено описанию формирования хорды у человека: от стадии хордальной пластинки до её постнатальной трансформации в студенистое (пульпозное) ядро межпозвонковых дисков.

В работе обсуждается клиническое значение резистентных популяций стволовых клеток-предшественников тканевых элементов пульпозного ядра, экспрессирующих маркеры *Tie2* и *G2D*. Кроме того, рассмотрена роль этих клеток в поддержании гомеостаза в лишённом кровеносных сосудов межпозвонковом диске, связь между истощением их пула и развитием дегенеративных заболеваний позвоночника, а также перспективы их использования в регенеративной медицине. Также затронуты вопросы молекулярной диагностики хордомы как опухоли нотохордального происхождения.

Ключевые слова: хорда; нотохорд; филогенез; онтогенез; студенистое ядро; ТВХТ; *Brachyury*; морфогенез; межпозвонковый диск; хордома.

Как цитировать:

Сорочану И., Деев Р.В. Хорда (нотохорд): морфогенез, структура и функциональное значение // Морфология. 2026. Т. 164, № 2. С. 129–146.

DOI: 10.17816/morph.698233 EDN: GUJEA0

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.698233>

EDN: GUJEAO

Notochord: Morphogenesis, Structure, and Functional Significance

Irina Sorochanu, Roman V. Deev

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

The notochord represents a defining synapomorphy of the phylum *Chordata*, serving as the primary axial skeleton and a crucial embryonic organizer. This review systematizes current concepts regarding the evolutionary origin, molecular mechanisms of morphogenesis, and structural–functional organization of the notochord. Major evolutionary hypotheses—dorsoventral inversion and aboral dorsalization—are examined and compared in the context of vertebrate body plan formation.

The hierarchical gene regulatory network underlying notochord development is described in detail, with emphasis on the central role of the transcription factor TBXT (Brachyury) and the Wnt/PCP, Hedgehog, and Notch signaling pathways. Molecular and cellular mechanisms of convergent extension, formation of the perinotochordal sheath, and cellular vacuolization—processes that generate turgor pressure and mechanical stiffness—are analyzed. Particular attention is given to notochord formation in humans, from the stage of the notochordal plate to its postnatal transformation into the nucleus pulposus of the intervertebral discs.

The clinical relevance of residual progenitor cell populations within the nucleus pulposus expressing the markers Tie2 and GD2 is discussed. Their role in maintaining homeostasis within the avascular intervertebral disc, the association between depletion of this cell pool and the development of degenerative spinal disorders, and their potential applications in regenerative medicine are considered. The review also addresses issues related to the molecular diagnosis of chordoma as a tumor of notochordal origin.

Keywords: chordamesoderm; notochord; phylogeny; ontogeny; nucleus pulposus; TBXT; Brachyury; morphogenesis; intervertebral disc; chordoma.

To cite this article:

Sorochanu I, Deev RV. Notochord: Morphogenesis, Structure, and Functional Significance. *Morphology*. 2026;164(2):129–146. DOI: 10.17816/morph.698233
EDN: GUJEAO

Submitted: 09.12.2025

Accepted: 30.12.2025

Published online: 22.01.2026

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.698233>

EDN: GUJEA0

脊索：形态发生、结构与功能意义

Irina Sorochanu, Roman V. Deev

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

摘要

脊索是脊索动物门的主要共有衍征，它作为主要的轴骨骼和最重要的胚胎组织者。本文系统阐述了关于脊索的进化起源、形态发生的分子机制以及结构和功能组织的现代概念。本文探讨并比较了解释脊椎动物体型形成的主要进化假说——背腹反转和反口背化。

本文详细描述了基因调控网络的层级结构，其中转录因子TBXT (Brachyury) 发挥着关键作用，并阐述了Wnt/PCP、Hedgehog和Notch信号通路。文章分析了趋同拉伸、脊索膜形成和细胞空泡化的分子和细胞机制，这些机制为器官提供膨压和机械刚度。文章重点描述了人类脊索的形成过程：从脊索板阶段到出生后转化为椎间盘胶状核（髓核）。

文章还探讨了表达Tie2和GD2标记的、作为髓核组织成分前体的抗性干细胞群的临床意义。此外，本文还探讨了这些细胞在维持无血管椎间盘稳态中的作用、其数量减少与脊柱退行性疾病发展之间的关系，以及它们在再生医学中的应用前景。文章还涉及脊索瘤（一种起源于脊索的肿瘤）的分子诊断问题。

关键词：脊索；系统发育；个体发育；胶状核（髓核）；TBXT；Brachyury；形态发生；椎间盘；脊索瘤。

To cite this article:

Sorochanu I, Deev RV. 脊索：形态发生、结构与功能意义. *Morphology*. 2026;164(2):129–146. DOI: 10.17816/morph.698233 EDN: GUJEA0

收到: 09.12.2025

接受: 30.12.2025

发布日期: 22.01.2026

ВВЕДЕНИЕ

Тип Хордовые (*Chordata*) обладает иерархически организованным комплексом признаков, отличающих его от других типов и позволяющих выделить его в отдельную, наиболее развитую в филогенетическом ряду таксономическую группу. Среди основных характеристик выделяют наличие осевого эндоскелета в виде хорды, или нотохорда (греч. *nōton* — спина, *chordē* — струна) — гибкого осевого стержня, давшего название всему типу. Наличие осевого скелета функционально и онтогенетически связано с другими ключевыми синапоморфиями хордовых, такими как дорсально расположенная нервная трубка, глоточные жаберные щели и постанальный хвост. Весь этот комплекс признаков формирует единый план строения [1, 2].

Хорда выполняет важную структурную роль в эмбриональном периоде, а также обеспечивает гидростатический каркас для ундуляционного передвижения на стадии личинки и у некоторых взрослых особей, у которых отсутствует развитый позвоночник (рис. 1) [3]. Благодаря своему расположению по срединной линии в центре зародыша и активации сигнальных путей, хорда обеспечивает паттернирование окружающих

тканей и развёртывание одного из механизмов регуляции онтогенеза — эмбриональной индукции [4]. Путём синтеза ряда морфогенов хорда контролирует установление переднезадней и билатеральной асимметрии тела [4–6], а также формирование нервной трубки [7], склеротома [8, 9], поджелудочной железы [6] и сердечно-сосудистой системы [10–12]. Это объясняет существование хорды на ранних этапах развития у всех представителей типа, даже у тех, у кого она впоследствии редуцируется.

В эволюционном ряду хордовых выделяют три подтипа: головохордовые (*Cephalochordata*), отделившиеся от общего эволюционного ствола самыми первыми, а также оболочники (*Urochordata* или *Tunicata*) и позвоночные (*Vertebrata*), которые образуют родственную группу [13, 14]. Структура хорды гомологична у всех трёх подтипов [3] и представлена внутренним слоем клеток и наружной оболочкой [4], называемой также перихордальным внеклеточным матриксом [15]. При этом между особями разных подтипов существуют различия в клеточном строении и дальнейшем развитии.

У представителей *Cephalochordata* — ланцетников (*Branchiostoma* или *Amphioxus*) — хордовый стержень постоянный, внутренний слой клеток организован

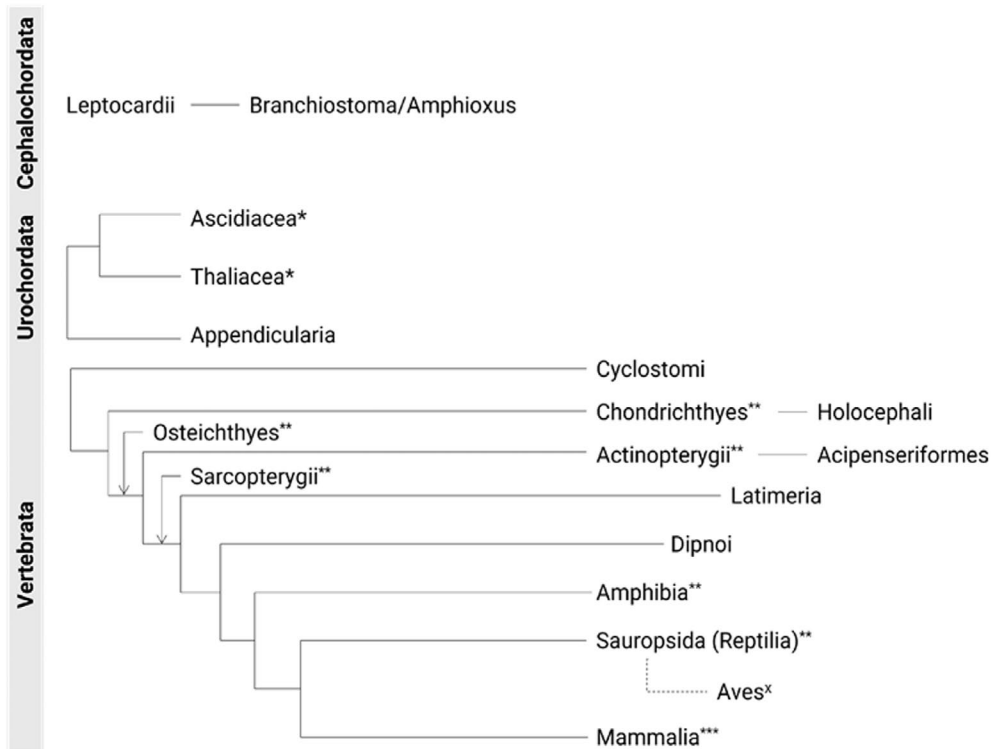


Рис. 1. Схема сохранения хордовых структур у взрослых особей в филогенетическом ряду представителей типа Хордовые (*Chordata*): (*) по мере взросления хорда дегенерирует; (**) у большинства представителей остатки хорды сохраняются внутри костных или хрящевых позвонков; x — хорда отсутствует после рождения; (***) хорда трансформируется в студенистое ядро межпозвонковых дисков; у всех остальных хорда сохраняется на протяжении всей жизни.

Fig. 1. Scheme of preservation of chordate structures in adult representatives across the phylogenetic series of the phylum *Chordata*: (*) the notochord degenerates during maturation; (**) in most representatives, notochordal remnants persist within bony or cartilaginous vertebrae; x, the notochord is absent after birth; (***) the notochord transforms into the nucleus pulposus of the intervertebral discs; in all other groups, the notochord persists throughout life.

в виде плотного «монетного столбика», клетки содержат миофибриллы, состоящие из парамиозина, и формируют сократительный миохордальный комплекс. Внеклеточный матрикс представлен базальной мембраной, с которой клетки связаны посредством полудесмосом, а также плотным слоем коллагеновых волокон, обеспечивающих механическую прочность [2, 13, 14].

Подтип *Urochordata* включает в себя три класса: аппендикулярии (*Appendicularia*), которые сохраняют хорду на протяжении всей своей жизни, сальпы (*Thaliacea*) и асцидии (*Asciacea*). У асцидий на стадии личинки хорда преобразуется в эпителиоподобную трубочку вокруг заполненных жидкостью просветов, что обеспечивает подвижность личинки, необходимую для расселения; в ходе метаморфоза хорда полностью дегенерирует путём апоптоза [4, 13].

Хордовый орган у подтипа *Vertebrata* в эмбриональном периоде проходит стадию «стопки монет» (или «плотного клеточного тяжа») и претерпевает значительные изменения у каждого из семи общепринятых классов [13, 14]. У хрящевых (*Chondrichthyes*) и костных рыб (*Osteichthyes*), земноводных (*Amphibia*) и пресмыкающихся (*Reptilia*) остатки хордового тяжа сохраняются внутри костных или хрящевых позвонков; у птиц (*Aves*) хорда исчезает полностью; у млекопитающих (*Mammalia*) она трансформируется в студенистое ядро межпозвоночных дисков [13, 14, 16, 17]. Среди современных позвоночных хорда пожизненно сохраняется у представителей пяти групп: круглоротые (*Cyclostomata*); цельноголовые (*Holocephali*), относящиеся к хрящевым рыбам; осетрообразные (*Acipenseriformes*), относящиеся к лучепёрым рыбам (*Actinopterygii*); латимерии (*Latimeria*); двоякоддышащие (*Dipnoi*), относящиеся к лопаstepёрым рыбам (*Sarcopterygii*) [2, 13]. Схема сохранения хордовых структур у взрослых особей в филогенетическом ряду представителей типа Хордовые представлена на рис. 1.

РАЗВИТИЕ ХОРДЫ В ФИЛОГЕНЕЗЕ

В вопросах эволюционного сценария возникновения хордовых, формирования специфического плана строения их тела и характерных структур существуют две основополагающие теории. Первая утверждает, что отдельные органы и системы гомологичны таковым у других представителей билатеральных животных, а вторая считает, что они возникли *de novo* в ходе эмбриогенеза [3, 14].

Гипотеза общего предшественника

Хорда как структура была открыта при изучении куриных эмбрионов в 1828 году К.М. Бэр — одним из основателей эмбриологии как науки, работавшим в Санкт-Петербурге. В дальнейшем работы его ученика А.О. Ковалевского, посвящённые изучению ланцетников и асцидий, позволили установить их филогенетическую

связь с позвоночными животными и предположить наличие общего предка. Комментируя работы А.О. Ковалевского, Ч. Дарвин утверждал: «...у нас есть основания полагать, что в чрезвычайно отдалённый период существовала группа животных, во многих отношениях напоминающих личинок современных асцидий, которые разделились на две большие ветви: одна из них отстала в развитии и произвела современный класс асцидий, а другая поднялась до вершины эволюции животного царства, дав начало позвоночным» [3]. В результате этих открытий стали появляться предположения о других таксонах, которые могли бы служить основой для перехода от беспозвоночных к позвоночным и обладать гомологичными структурами.

В 1875 году, опираясь на данные А.О. Ковалевского и на гипотезу инверсии дорсовентральной (D–V) оси тела, К. Земпер и А. Дорн утверждали, что эволюционно хорду можно проследить до волокон, тесно связанных с брюшной нервной цепью у кольчатых червей. Выдвигались различные предположения о гистологической идентификации хорды: мышечное или хрящевое происхождение, или трансформация из сифона — трубчатого отдела кишечника [3, 14]. В 2015 году, с развитием молекулярно-генетических методов версия сценария кольчатых червей была возрождена. Д. Арндт и соавт. в области средней линии мезодермы одного из представителей аннелид идентифицировали факторы транскрипции, характерные для хорды позвоночных, (*Brachyury*, *Foxa*, *Foxd*, *twist*, факторы из групп *SoxD* и *SoxE*) и сигнальные молекулы (*Noggin* и *Hedgehog*), участвующие в формировании хорды. В дальнейшем в этой области клетки дифференцируются в структуру, описанную как «медиальная вентральная продольная мышца» и названную аксохордом. Таким образом, было выдвинуто предположение о гомологии и о необходимости поиска аксохордоподобной структуры у других билатеральных животных [18–20].

В 1886 году У. Бетсон представил подробный вариант преобразования позвоночных из кишечнополостных полухордовых — беспозвоночных из группы вторичноротых. Он предположил, что гомологом хорды был стомохорд — короткий дивертикул, выступающий спереди из глотки этих животных и действующий как точка опоры для облегчения волнообразного плавания [3]. В дальнейшем были опубликованы результаты, подтверждающие эту теорию: во-первых, стало известно, что D–V инверсия оси тела произошла именно при переходе от нехордовых вторичноротых к хордовым [21]; во-вторых, обе структуры являются источником сигнала *Hedgehog* [22]. Однако были выдвинуты доказательства и того, что хорда и стомохорд, вероятно, являются гомоплазиями, поскольку стомохорд имеет региональные ограничения и тесно не связан с опорно-двигательной мускулатурой [23]. Кроме того, в стомохорде не удалось выявить экспрессию других генов, задействованных в формировании хорды [24].

Благодаря развитию новых методов исследования и формированию в конце двадцатого века новой области биологии — эволюционной биологии развития (*evo-devo*) — Д. Арендт и соавт. предложили вариант перехода от общего предка, подобного кольчатым червям, через промежуточное звено кишечнополостных. В этом случае в качестве гомолога хорды рассматривалась срединно-вентральная брыжейка — пигохорд [25].

На протяжении практически двух веков выдвигались и другие варианты, которые не получили достаточно обоснования или были опровергнуты молекулярной филогенетикой: теория происхождения от немертин, членистоногих, форонид, книдарий и иглокожих [3]. В целом, убедительных доказательств того, что у более древних и менее эволюционно развитых особей есть какие-либо предшественники хорды, не существует.

В 2000-х годах К. Лоу и соавт. модифицировали теорию гемихордоподобного предка, ткани которого могли бы дать начало системам органов хордовых в результате D–V инверсии и благодаря наличию сложных доменов экспрессии генов. По мнению К. Лоу, кишечнополостные не имеют какой-либо структуры, гомологичной хорде. Вместо этого он предложил идею о том, что впервые хорда развилась из клеток, расположенных вдоль средней части дорсальной стороны архентерона (первичной кишки) [21, 26–28].

Гипотеза возникновения *de novo*

Теория формирования хорды *de novo* в пределах типа Хордовые была выдвинута ещё в 1955 году Н. Беррилом. Согласно этой теории хорда появилась у предковой личинки оболочника в результате мутации, вызвавшей вакуолизацию вдоль крыши архентерона. В дальнейшем хорда развила личиночный хвост в одной и той же области *de novo* дифференцировки осевых мышц [3]. Н. Сато поддержал идею наличия у хордовых общего предка в виде личинки, напоминающей головастика, возникшей в результате модификации образа жизни и для обеспечения более эффективного способа добычи пищи. Кроме того, он предложил аборальнодорсальную (A–D)

гипотезу для объяснения механизма формирования хорды. A–D гипотеза предполагает возникновение хорды на аборальной стороне личинки-предка, которая впоследствии трансформировалась в то, что называется дорсальной стороной [29].

Таким образом, в настоящий момент наиболее актуальными являются два возможных варианта возникновения хордовых: гипотеза D–V инверсии и A–D гипотеза. Две гипотезы не противоречат друг другу и должны взаимно учитываться при решении вопроса морфогенеза хорды как в условиях эволюционного развития, так и в пределах одной особи [30].

РАЗВИТИЕ ХОРДЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Формирование хорды связано с так называемым «организатором» эмбрионов позвоночных [14]. Первоначально он идентифицирован у амфибий и представляет собой область в гастрале позвоночных, которая индуцирует формирование дорсовентральной эмбриональной оси, а также способствует развитию осевой мезодермы, включая прехордальную пластинку и саму хорду. У амфибий эта область является дорсальной губой бластопора; у представителей других классов найдены гомологичные участки: эмбриональный щит у костистых рыб, узел Генсена у цыпленка и эмбриональный узел у мыши. Переход от дорсального организатора к хордомезодерме, которая по одной из версий развивается из мезентодермы [3], происходит на ранних стадиях гастрюляции и контролируется сложной генно-регуляторной сетью [4].

Морфогенез хорды у человека

За последние годы описание развития хорды у человека претерпело некоторые изменения благодаря современным методам анализа и трёхмерной реконструкции гистологических срезов эмбрионов [31].

Развитие хорды у человека происходит между 7 и 12 стадиями Карнеги [32, 33], что соответствует примерно 15–30 дням эмбрионального развития, и включает три последовательные фазы (рис. 2):

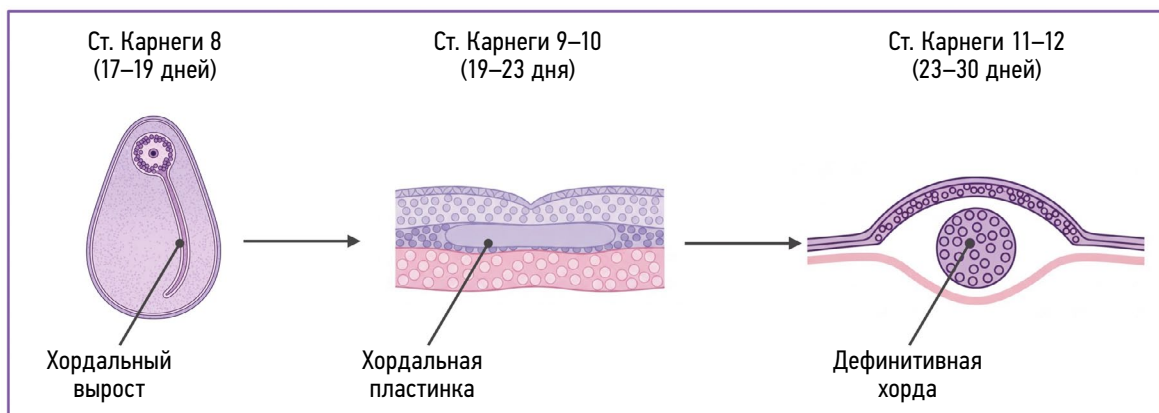


Рис. 2. Последовательность стадий формирования хорды у человека в раннем эмбриональном периоде в соответствии со стадиями Карнеги.
Fig. 2. Sequence of stages of notochord formation in humans during early embryogenesis according to the Carnegie stages.

1. хордальный вырост, стадия Карнеги 8 (17–19 дней развития) — в процессе гаструляции клетки, мигрирующие через узел Генсена, краниально формируют полый клеточный тяж, который встраивается в крышу энтодермы первичной кишки; в это время существует временный нейрально-кишечный канал, соединяющий амниотическую полость и полость желточного мешка [34];

2. хордальная пластинка, стадии Карнеги 9–10 (19–23 дня развития) — в результате слияния дна хордального выроста с подлежащей энтодермой формируется уплощённая хордальная пластинка, которая временно становится частью крыши первичной кишки; нейрально-кишечный канал редуцируется, а зачаток хорды остаётся связанным с дорсально расположенной нервной пластинкой [31];

3. дефинитивная хорда, стадии Карнеги 11–12 (23–30 дней развития) — клетки хордальной пластинки начинают отделяться от энтодермы путём инвагинации и формируют солидный, цилиндрический тяж — предшественник дефинитивной хорды; процесс начинается в средней части эмбриона и распространяется одновременно в краниальном и каудальном направлениях [35].

Механизм конвергентного растяжения

На следующем этапе происходит удлинение осевых структур хорды с помощью ключевого клеточного механизма — конвергентного растяжения, в ходе которого клетки хордомезодермы встраиваются друг между другом вдоль медиолатеральной оси. Этот процесс приводит к сужению ткани в поперечном направлении (конвергенции) и её одновременно удлинению вдоль переднезадней оси (растяжению) [36].

Высокоорганизованная клеточная миграция регулируется неканоническим сигнальным путём Wnt/PCP (Planar cell polarity), предоставляющим клеткам информацию об их ориентации в плоскостях тела. Однако до сих пор остаётся нерешённым вопрос поляризационного сигнала, на который реагирует путь планарной клеточной полярности (PCP) [37]. Нарушения в генах PCP-пути приводят к срыву конвергентного растяжения, формированию аномально широкой осевой линии и, как следствие, к тяжёлым дефектам закрытия нервной трубки, таким как краниорахишизис (мутация *loop-tail* у мышей в гене *Vangl2*) [38]. Ещё одним важным фактором в конвергентном растяжении может быть FGF3 (Fibroblast growth factor 3), который вырабатывается в нижней пластинке развивающейся нервной трубки [39].

В конце стадии конвергентного растяжения клетки хорды начинают удлиняться. Движущей силой этого процесса является образование окружного

сократительного кольца в дополнение к сократительным пузырькам на базальной поверхности клеток. В состав сократительных элементов этого кольца входят актин, миозин II, кофилин, тропомиозин и талин [40].

Клеточная дифференцировка и формирование вакуолей

После завершения морфогенеза клетки хорды дифференцируются, разделяясь при этом на две основные популяции: наружный слой эпителиоподобных клеток, формирующих оболочку хорды, и внутренние клетки, которые позднее вакуолизируются на стадии формирования позвонков. Процесс дивергентного выбора направления дифференцировки контролируется сигнальным путём Notch [5].

Ключевым событием в формировании хорды как структуры является образование крупных внутриклеточных вакуолей, которые накапливают воду и создают высокое внутриклеточное давление, придающее хорде жёсткость и упругость [41]. Эти вакуоли являются лизосомоподобными органеллами, экспрессирующими ген *LAMP1* и формирующимися в результате транспорта протонов (H^+) за счёт работы V-АТФазы [5, 41, 42]. Однако pH среды внутри вакуолей остаётся нейтральным, что может объясняться предполагаемой экспрессией натрий-зависимого аминокислотно-протонного антипортера Slc38a8, локализованного в мембранах клеток у данио-рерио (*Danio rerio*) и шпорцевой лягушки (*Xenopus*). V-АТФаза переносит протоны внутрь вакуолей, а антипортер использует градиент протонов для активного транспорта нейтральных аминокислот (преимущественно глутамина) из цитоплазмы, совершая при этом обмен. Накопление аминокислот в вакуолях создаёт высокое осмотическое давление, которое затягивает воду через аквапорины, приводя тем самым к увеличению размеров вакуолей [43].

В процессе переноса веществ участвуют также белки эндосомального транспорта, такие как Rab32a [5, 41, 42], и белки-коатомеры (Coat Protein Complex I, COPI), обеспечивающие ретроградный транспорт из транс-Гольджи в сеть цис-Гольджи и эндоплазматический ретикулум [4, 40]. У данио-рерио экспрессируются три субъединицы комплекса COPI — *sora*, *corb1* и *corb2*, а у шпорцевой лягушки специфично экспрессируется *corp1*. Работа белков-коатомеров контролируется транскрипционным фактором Xbp1, обычно вовлечённым в ответ на стресс эндоплазматического ретикула [40].

У рыб найден белок десмоглеин, потеря которого вызывает дефекты в вакуолизованных клетках и приводит к порокам развития позвоночника [44]. К дополнительным регуляторам также относятся киназа Dstyk (Dual serine/threonine and tyrosine protein kinase) и фосфатаза Inpp11a (Inositol polyphosphate

phosphatase-like 1a). Мутации в гене, кодирующем киназу *Dstyk*, связаны с изначальной фрагментацией вакуолей, снижением тургора и развитием сколиоза, напоминающего врождённый сколиоз у человека [45]. В свою очередь, *Inpp1a* регулирует метаболизм фосфоинозитидов на мембране вакуолей и контролирует их размер независимо от слияния [46].

Вакуолизация у данио-рерио и шпорцевой лягушки (анамнии) происходит на ранних стадиях эмбрионального развития, тогда как у мышей (амниоты) она наблюдается только после начала формирования

позвонок [47]. Такое различие во времени может быть связано с тем, что эмбрионы млекопитающих развивают значительную структуру скелета ещё до рождения и не используют удары хвостом, в которых задействована хорда. В этом случае программа вакуолизации (гены *Rab32a* и *Slc38a8*) запускается позже и проявляется менее выражено, чем у анамний. Слабо вакуолизованные клетки хорды не могут противостоять механическому давлению растущего хряща позвонков и мигрирует в межпозвоночные пространства (рис. 3).

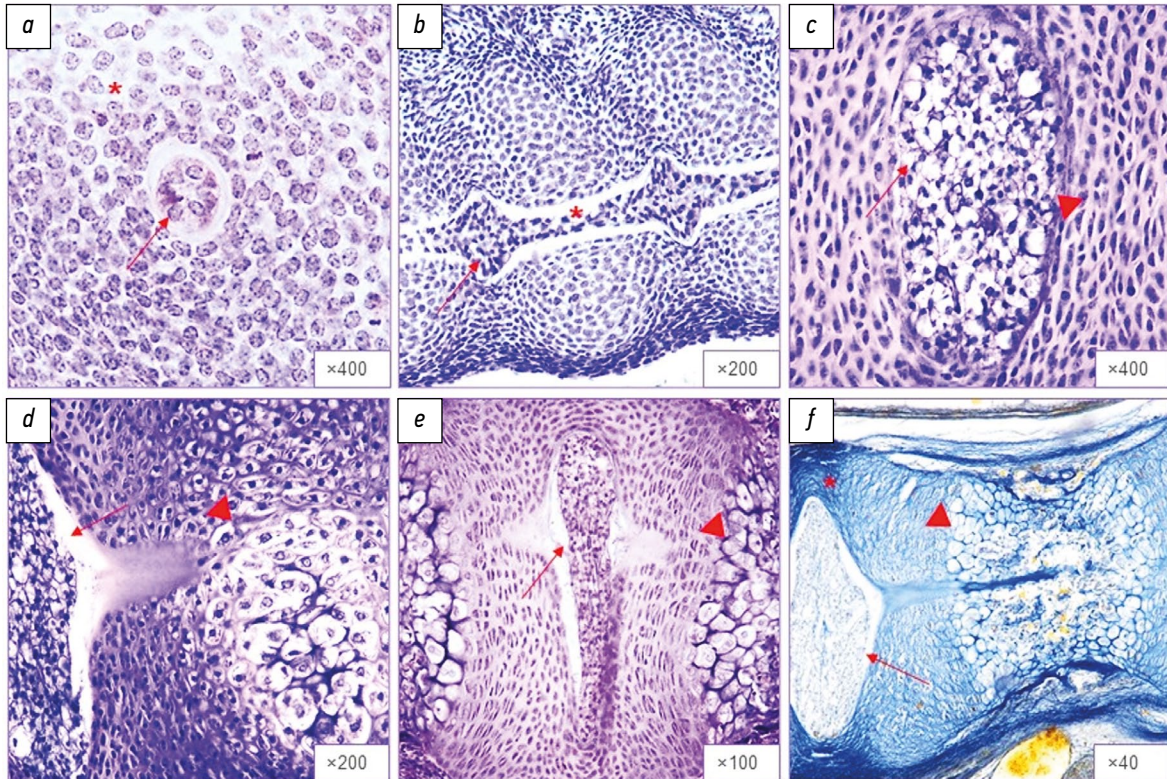


Рис. 3. Гистоархитектоника и динамика морфогенеза хорды в эмбриогенезе млекопитающих на примере грызунов: *a* — хорда имеет вид плотного клеточного тяжа (стрелка) без выраженной вакуолизации, окружённого мезенхимой (*), поперечный срез эмбриона мыши на стадии definitiva хорды (срок 10,5–11 дней, что соответствует 23–30 дням внутриутробного развития человека); *b* — сегментация хорды с расширением в зонах будущих межпозвоночных дисков (стрелка) и сужением в области уплотняющихся тел позвонков (*), сагиттальный срез эмбриона мыши (срок 13 дней, что соответствует 5–6 неделям развития человека); *c* — хордоциты с гигантскими вакуолями (стрелка) и плотной перихордальной оболочкой (короткая стрелка), срез эмбриона крысы на стадии вакуолизации хорды (срок 18 дней, что соответствует 8–10 неделям развития человека); *d* — переходная зона между вакуолизованным тканью хорды (стрелка) и хрящевой тканью позвонка (короткая стрелка), срез эмбриона крысы на сроке 20 дней (12–14 недель развития человека); *e* — хорда (стрелка) окружена формирующимися хрящевыми телами позвонков (короткая стрелка), поперечный срез позвоночника крысы на сроке 21 день (12–14 недель развития человека); *f* — формирующееся студенистое ядро (стрелка), окружённое фиброзным кольцом (*) и граничащее с гиалиновым хрящом (короткая стрелка), срез эмбриона крысы на сроке 21 день (12–14 недель развития человека); окрашивание *a–e* — гематоксилином и эозином, *f* — трихромом по Маллори; увеличение *a, c* $\times 400$, *b, d* $\times 200$, *e* $\times 100$, *f* $\times 40$.

Fig. 3. Histoarchitecture and trends of notochord morphogenesis during mammalian embryogenesis (rodent model): *a*, the notochord appears as a dense cellular cord (arrow) without marked vacuolization, surrounded by mesenchyme (*), transverse section of a mouse embryo at the definitive notochord stage (10.5–11 days; corresponding to 23–30 days of human intrauterine development); *b*, segmentation of the notochord with expansion in the regions of future intervertebral discs (arrow) and constriction in the areas of condensing vertebral bodies (*), sagittal section of a mouse embryo (13 days; corresponding to 5–6 weeks of human development); *c*, notochordal cells with giant vacuoles (arrow) and a dense perichordal sheath (short arrow), section of a rat embryo at the stage of notochord vacuolization (18 days; corresponding to 8–10 weeks of human development); *d*, transitional zone between vacuolated notochord tissue (arrow) and vertebral cartilage (short arrow), rat embryo section at 20 days (12–14 weeks of human development); *e*, the notochord (arrow) surrounded by forming cartilaginous vertebral bodies (short arrow), transverse section of the rat spine at 21 days (12–14 weeks of human development); *f*, forming nucleus pulposus (arrow) surrounded by the annulus fibrosus (*) and adjacent to hyaline cartilage (short arrow), rat embryo section at 21 days (12–14 weeks of human development); staining: *a–e*, hematoxylin and eosin; *f*, Mallory trichrome; magnification: *a, c* $\times 400$; *b, d* $\times 200$; *e* $\times 100$; *f* $\times 40$.

Сравнительный анализ образования хорды у других представителей типа *Chordata*

У ланцетника хорда формируется из дорсальной стенки архентерона без выраженного конвергентного растяжения, а её удлинение в основном обеспечивается пролиферацией клеток [40, 48].

У асцидий хорда образуется из небольшого числа клеток-предшественников в результате их удлинения, изменения формы и нагнетания жидкости во внеклеточный просвет [48]. В этом молекулярном механизме ключевым ферментом является матриксная металлопротеиназа Nas15 (Notch-associated metalloproteinase 15), которая локализуется на апикальной поверхности клеток, ремоделирует внеклеточный матрикс и тем самым способствует расширению внеклеточного просвета. Процесс также зависит от актомиозиновой сократимости, которая обеспечивает поддержание формы клеток при формировании трубки [49, 50].

Разные клеточные и морфогенетические механизмы наиболее соответствуют конкретным условиям развития и требованиям жизненного цикла у различных особей, будь то быстрый рост, характерный для личиночной локомоции или замедленное созревание, необходимое для выполнения сигнальных функций [43].

ГЕНО-РЕГУЛЯТОРНАЯ СЕТЬ

Иерархически организованная генно-регуляторная сеть состоит из ключевых транскрипционных факторов и консервативных сигнальных путей, которые контролируют специализацию, морфогенез и дифференцировку клеток. Процесс формирования хорды от специализации до дифференцировки клеток по хордальному пути представлен на рис. 4.

Транскрипционный фактор ТВХТ (ранее *Brachyury*)

Основным регулятором, необходимым для спецификации хорды и всей задней мезодермы, является ген *Tbxt* (*Brachyury*) у млекопитающих или *tbxta* (ранее *no tail/ntl*) у рыб.

У мыши основным является T-боксный ген *Tbxt*, который действует на ключевые компоненты сигнальных путей Wnt (*Wnt3a*, *Axin2*), фактора роста фибробластов (*Fgf8*) и других важных транскрипционных факторов (*Foxa1*, *Foxa2*, *Noto*) [51]. Исследование, проведённое в 2023 году, показало, что для активации экспрессии *Foxa2* необходима механическая целостность внеклеточного матрикса и натяжение цитоскелета, при котором в клетках хорды происходит транслокация транскрипционных коактиваторов YAP/TAZ в ядро, их связывание с TEAD-факторами и активация *Foxa2* [52]. В дальнейшем активируется сигнальный путь Hedgehog, посредством которого механический сигнал преобразуется в морфогенный, что обеспечивает паттернирование нервной трубки и сомитов. Присутствие продукта гена *Tbxt* настолько характерно для хорды, что считается в медицине диагностическим признаком хордомы — опухоли, происходящей из хордоподобной ткани [53].

У данио-рерио аналогом *Tbxt* является *tbxta*, который регулирует компоненты сигнального пути Wnt (*wnt8*), гены, контролирующие клеточную миграцию (*snail1a*), и гены Delta-Notch пути (*deltaD*) [54]. Ключевой мишенью *tbxta* является также ген *floating head* (*flh/noto*), который способствует развитию хорды за счёт подавления избыточного миогенеза в осевой мезодерме и действует как антагонист другого T-box гена — *spadetail* (*spt/tbxtb*) [54, 55]. Кроме того, у данио-рерио ген *wdr81* отвечает за формирование нормальных

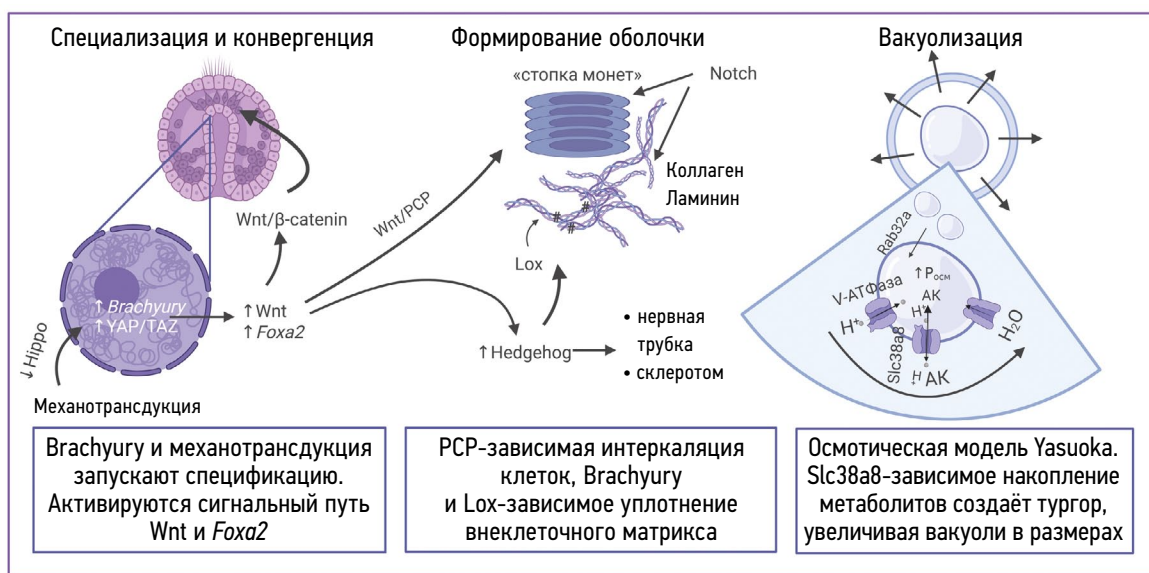


Рис. 4. Генно-регуляторная сеть, участвующая в специализации и дифференцировке клеток-предшественниц хорды у млекопитающих. Fig. 4. Gene regulatory network involved in the specialization and differentiation of mammalian notochord progenitor cells.

вакуолей в клетках хорды и необходим для поддержания экспрессии *no tail/ntl* в них [4, 5].

Сигнальные пути, активируемые TBXT, у разных позвоночных консервативны, однако другие регуляторные пути претерпели значительную дивергенцию, что может объяснять различия в конечной тканевой дифференцировке хорды [56–58].

Сигнальный путь Wnt

В процессе развития хорды сигнальный путь Wnt выполняет две различные, но взаимосвязанные функции, действуя через канонической и неканонической каскады. Первый, канонический путь — Wnt/ β -catenin — необходим для первоначальной спецификации клеток-предшественников хорды в области узла и действует совместно с сигналом Nodal [11]. В дальнейшем этот сигнальный путь обеспечивает поддержание хордальной дифференцировки клеток и удлинение структуры в каудальном направлении. Генетическое удаление β -катенина приводит к укорочению хорды, поскольку в клетках-предшественниках начинают экспрессироваться маркерные гены энтодермы (*Cdh1*) [59]. Этот путь также формирует петлю положительной обратной связи с TBXT — Wnt активирует *Tbxt*, а TBXT индуцирует экспрессию генов сигнального пути Wnt [60].

Второй, неканонический путь — Wnt/PCP — является основным регулятором конвергентного растяжения [38]. Такие лиганды, как Wnt5a и Wnt11, активируют каскад Wnt/PCP через белок Dishevelled, что приводит к активации малых ГТФаз (RhoA) и JNK-киназы. В результате происходит реорганизация актинового цитоскелета, изменяющая миграцию клеток, необходимую для их интеркаляции [61].

Сигнальный путь Hedgehog

Сигнальный путь Hedgehog выполняет две основные функции: внешнюю — паттернирование окружающих тканей и внутреннюю — обеспечение собственной структурной целостности. Градиент концентрации морфогена Sonic Hedgehog (SHH) определяет судьбу клеток в вентральной части нервной трубки и индуцирует дифференцировку склеротома в сомитах, запуская формирование позвонков [8, 9]. Внутренняя функция заключается в обеспечении формирования прочной внеклеточной оболочки хорды, которая удерживает клетки вместе и позволяет им противостоять внутреннему тургорному давлению. При генетическом удалении рецептора Hedgehog пути — Smoothed — вокруг хорды не образуется оболочка, клетки теряют компактную организацию, рассеиваются по окружающим тканям и в дальнейшем не могут сформировать полноценное студенистое ядро межпозвонковых дисков [62].

Сигнальный путь Notch

Сигнальный путь Notch обеспечивает разделение клеточных путей и индуцирует дифференцировку

клеток по разным направлениям. Например, у данио-рерио он способствует формированию гипохорды, расположенной вентральнее, что обеспечивает увеличение числа хордальных клеток [54, 63]. У амниот Notch-путь отвечает за дивергентное разделение на клетки-предшественники нервной трубки и клетки хорды [64]. Позже Notch-зависимый механизм латерального ингибирования разделяет клетки-предшественники хорды на два типа: внутренние вакуолизованные и наружные клетки оболочки [5]. Кроме того, сигнальный путь Notch поддерживает чувствительность нейральных предшественников к SHH на уровне транскрипционных факторов семейства Gli (Glioma-associated oncogene) [65].

Ключевые гены и сигнальные пути, участвующие в развитии хорды, представлены в табл. 1.

СТРОЕНИЕ ХОРДЫ И ИММУНОФЕНОТИП КЛЕТОК

Строение хорды во всех трёх подтипах хордовых гомологично, то есть имеет единое эволюционное происхождение. Однако на клеточном и тканевом уровнях хорда демонстрирует выраженную морфологическую изменчивость, отражающую адаптацию к разным условиям жизни, размерам тела и локомоторным потребностям. Общая архитектура хорды включает два компонента, представленные в различных соотношениях: внутреннюю массу клеток, окружённую прочной внеклеточной оболочкой (перихордальным матриксом).

Внутренний слой клеток

На эмбриональной и плодной стадиях у позвоночных, а также у некоторых взрослых особей, сохраняющих хорду на протяжении всей жизни, она выполняет функцию гидростатического скелета и состоит из двух чётко разграниченных популяций клеток: хордоцитов и хордобластов. Камбиальный слой у хорды отсутствует, но в эмбриональном периоде существуют источники клеток, такие как узел Генсена, которые условно можно назвать «камбиальными». Внутренние вакуолизованные клетки (хордоциты) крупного размера, содержат несколько заполненных жидкостью внутриклеточных вакуолей, которые занимают почти весь объём цитоплазмы и оттесняют ядро и органеллы к периферии.

На мембранах гигантских вакуолизованных клеток расположены впячивания (кавеолы), которые выдерживают постоянное циклическое давление. При механическом растяжении клетки (например, при изгибе тела) кавеолы уплощаются, обеспечивая дополнительную площадь мембраны и предотвращая её лизис. Потеря ключевых белков кавеол — кавеолина-1 (Cav1) или кавина-1 (Cavin1) — приводит к разрушению клеток хорды под действием мышечных сокращений [68, 69].

Таблица 1. Генно-регуляторная сеть ключевых генов и сигнальных путей, обеспечивающих формирование и дифференцировку хорды**Table 1.** Gene regulatory network of key genes and signaling pathways involved in notochord formation and differentiation

Путь/ген	Ключевые компоненты	Основная функция в развитии	Модельные организмы	Фенотип при мутации/нокдауне
T-box гены	<i>Tbxt (Brachyury), tbxta (ntl), spt</i>	Регулятор спецификации хорды и задней мезодермы	Асцидия, рыба, лягушка, мышь	Отсутствие хорды и задних структур тела [60]
Wnt/ β -catenin	Wnt3a, β -catenin	Спецификация и поддержание судьбы клеток-предшественников хорды	Рыба, мышь	Укорочение задней части хорды, потеря хордальной идентичности клеток [59]
Wnt/PCP	Wnt5a, Wnt11, Vangl2	Регуляция конвергентного растяжения (морфогенез)	Рыба, лягушка, мышь	Дефекты удлинения оси, широкая хорда, пороки нервной трубки [38]
Hedgehog	<i>Shh, Ihh, ehf, Smo</i>	Паттернирование окружающих тканей, формирование перихордальной оболочки	Рыба, цыплёнок, мышь	Дефекты вентральной ЦНС и позвонков, отсутствие оболочки, дезорганизация хорды [62]
Notch	Delta-Notch, RBP-J	Выбор клеточной судьбы (хорда vs гипохорда/флорплет), дифференцировка на клетки оболочки и вакуолизированные клетки	Рыба, цыплёнок	Изменение соотношения клеток средней линии, дефекты дифференцировки внутри хорды [63]
Консервативное ядро генно-регуляторной сети	<i>Foxa2, Xbp1</i> [66]	Взаимодействие с <i>Tbxt</i> , активация секреторного пути для синтеза перихордального внеклеточного матрикса	Асцидия, лягушка	Дефекты удлинения оси, нарушения формирования оболочки хорды [67]

Внеклеточный перихордальный матрикс

Хордоциты окружены наружными клетками оболочки — хордобластами, представляющими собой слой эпителиоподобных клеток, которые обеспечивают синтез и секрецию компонентов перихордальной оболочки, а также выполняют камбиальные функции (например, у амфибий и рептилий [70]).

Оболочка, или перихордальный внеклеточный матрикс (ВКМ), состоит из нескольких слоёв соединительной ткани с чёткой ориентацией волокон. Внутренний слой (базальная мембрана, внутренняя эластическая мембрана) прилегает непосредственно к клеткам оболочки и состоит в основном из ламининов. Промежуточный круговой слой образован плотно упакованными циркулярно ориентированными коллагеновыми фибриллами, преимущественно II типа, опоясывающими хорду. Наружный слой (наружная эластическая мембрана) содержит коллагеновые и эластические волокна, ориентированные преимущественно продольно или под углом к продольной оси хорды и формирующие перекрёстно-винтовую (cross-helical) структуру. Такая ортогональная организация волокон позволяет преобразовывать радиальное давление от вакуолей в продольную жёсткость, необходимую для сопротивления сжатию при плавании [71]. Примеры строения хорды у позвоночных представлены на рис. 5.

Основными компонентами ВКМ являются коллагены различных типов: коллаген II, VIII, IX (связывает коллаген II с другими компонентами ВКМ) и X (появляется в областях будущей оссификации) [40]. Ламинины

и фибронектин обеспечивают адгезию клеток и организацию матрикса, причём фибронектин особенно важен на стадии конвергентного растяжения. Протеогликаны, в частности кератансульфат, связывают воду и способствуют созданию тургорного давления. Прочность всей конструкции обеспечивается ферментом лизилоксидазой, который катализирует образование поперечных сшивков между волокнами коллагена и эластина [15, 40]. Мутации в генах, кодирующих белки ВКМ или ферменты их модификации, приводят к дефектам оболочки, нарушению биомеханики хорды и, как следствие, к тяжёлым деформациям позвоночника. Информация об основных белковых компонентах ВКМ представлена в табл. 2.

Сравнительная характеристика хорды у других представителей типа *Chordata*

У ланцетников хорда состоит из внутренних клеток, организованных в виде «стопки монет». Эти клетки содержат поперечно-полосатые миофибриллы, состоящие из параmiosина, и именно они регулируют жёсткость хорды. Внутренний слой ВКМ представляет собой базальную мембрану, с которой клетки хорды соединены полудесмосомами, тогда как наружный слой состоит из плотных коллагеновых волокон [48, 72].

Хорда оболочников организована наиболее просто и состоит из малого и строго фиксированного числа эпителиоподобных клеток (около 40 у Асцидии) [73]. Вместо вакуолей тургорное давление создаётся за счёт накопления жидкости в общем внутреннем внеклеточном просвете. Оболочка вокруг клеток также организована

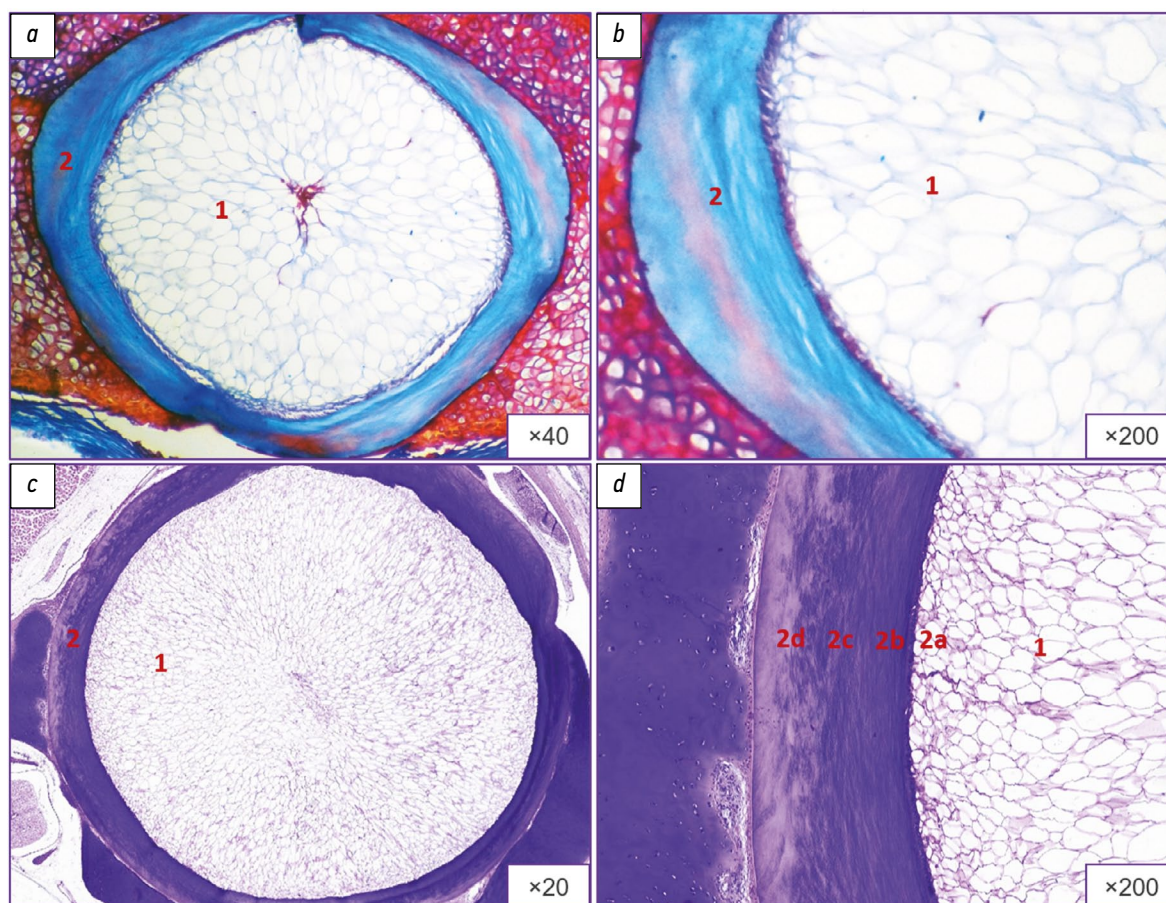


Рис. 5. Гистоморфологическое строения хорды у позвоночных: *a, b* — взрослая особь миноги; *c, d* — взрослая особь осетровых рыб; внутренний слой вакуолизированных клеток — хордоцитов (1), окружён внеклеточным перихордальным матриксом (2), который состоит из эпителиоподобных клеток с базальной мембраной — хордобластов (2a), внутренней эластической мембраны (2b), промежуточного коллагенового слоя (2c) и наружной эластической мембраны (2d); окрашивание *a, b* — трихромом по Маллори, *c, d* — гематоксилином и эозином; увеличение *a* $\times 40$, *b, c* $\times 200$, *d* $\times 20$. Препараты предоставлены доктором биол. наук, профессором С.В. Савельевым.

Fig. 5. Histomorphological structure of the notochord in vertebrates: *a, b*, adult lamprey; *c, d*, adult sturgeon; the inner layer of vacuolated cells— notochordal cells (1)—is surrounded by the extracellular perichordal matrix (2), which consists of epithelium-like cells with a basal membrane— chordoblasts (2a), an inner elastic membrane (2b), an intermediate collagen layer (2c), and an outer elastic membrane (2d); staining: *a, b*, Mallory trichrome; *c, d*, hematoxylin and eosin; magnification: *a* $\times 40$; *b, c* $\times 200$; *d* $\times 20$. Specimens provided by Professor S.V. Savelyev, Dr. Sci. (Biology).

Таблица 2. Основные гены и белковые компоненты перихордального внеклеточного матрикса, их функциональное значение

Table 2. Major genes and protein components of the perichordal extracellular matrix and their functional significance

Ген	Кодируемый белок	Локализация/функция	Регулируемый сигнальный путь
<i>Col2a1</i>	Коллаген II типа	Основной компонент матрикса, обеспечивает прочность на растяжение	Hedgehog, TGF- β
<i>Col8a1</i>	Коллаген VIII типа	Промежуточный слой, организация соединительных волокон	Неизвестен
<i>Col9a1</i>	Коллаген IX типа	Связывает коллаген II типа с протеогликанами	Неизвестен
<i>Col10a</i>	Коллаген X типа	Экспрессируется в участках хорды, где образуются позвонки	Неизвестен
<i>Fn1</i>	Фибронектин	Необходим для интеркаляции клеток во время конвергентного растяжения	Wnt/PCP
<i>La1, Lama4, Lama5, Lamb1, Lamc1</i>	Ламинины $\alpha 1$, $\alpha 4$, $\beta 1$ и $\gamma 1$	Компоненты базальной мембраны, клеточная адгезия, дифференцировка вакуолей	Hedgehog
<i>Lox, Loxl1, Loxl2, Loxl3, Loxl5</i>	Лизилоксидаза — медьзависимая аминоксидаза	Фермент, катализирующий сшивку коллагена и эластина, придаёт жёсткость	Hedgehog
<i>Kera</i>	Высокосульфатированный кератансульфат	Протеогликан, удерживает воду, создаёт тургор	Неизвестен

Таблица 3. Сравнительная характеристика хорды у основных подтипов хордовых

Table 3. Comparative characteristics of the notochord across the principal chordate subphyla

Характеристика	Головохордовые (Ланцетник)	Оболочники (Асцидия)*	Позвоночные (на примере млекопитающих)**
Стадия развития	На протяжении всей жизни	Личиночная	Преимущественно эмбриональная
Клеточная организация	Дисковидные клетки, организованные в виде «столбика монет», каждая клетка содержит поперечные миофиламенты и формирует миохордальный комплекс	Ранняя личинка — дисковидные клетки, организованные в виде «столбика монет», без миофиламентов; поздняя личинка — клетки становятся эпителиоподобными и окружают заполненные жидкостью просветы	Внутренние клетки (хордоциты) — каждая с большой вакуолью, миофиламентов нет; окружающий слой эпителиоподобных клеток (хордобластов)
Механизм, обеспечивающий жёсткость	Активное мышечное сокращение (парамиозин), требует АТФ	Гидравлический (внеклеточный просвет)	Гидравлический (внутриклеточные вакуоли)
Внеклеточный матрикс	Базальная мембрана и коллагеновый слой, клетки хорды связаны с базальной мембраной при помощи полудесмосом	Плотная базальная мембрана	Базальная мембрана, внутренняя эластическая мембрана, круговой коллагеновый слой и продольная наружная эластическая мембрана с перекрёстно-винтовой укладкой волокон
Особенности развития	Пролиферация клеток в каудальной части	Изменение формы клеток, накопление жидкости в общем внеклеточном просвете	Конвергентное растяжение, тургор внутриклеточных вакуолей
Дефинитивное состояние	Сохраняется как основной осевой скелет	Полностью дегенерирует в процессе метаморфоза*	Преобразуется в студенистое ядро межпозвоночных дисков**

Примечание. * исключение составляет класс *Appendicularia*, у представителей которого хорда формирует осевой скелет и во взрослом периоде; ** состояние хорды у других классов позвоночных см. рис. 1.

значительно проще и состоит только из плотной базальной мембраны [49, 74]. Сравнительная характеристика хорды представлена в табл. 3.

МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОРДЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Студенистое ядро межпозвоночных дисков

Хорда позвоночных выступает катализатором морфогенеза позвоночного столба и процессов оссификации на поздних стадиях развития, при этом сама она подвергается дегенерации. Небольшие участки хорды сохраняются в межпозвоночных областях, образуя студенистое ядро — центральную гелеобразную часть межпозвоночных дисков [4, 14, 15, 75], выполняющую амортизирующую функцию [62]. В результате прямого давления на позвоночник у человека клетки хордального происхождения в студенистом ядре постепенно замещаются мелкими хондроцитоподобными клетками [76]. Такое замещение происходит во взрослом периоде и связано с крайне низким митотическим индексом хордальных клеток, которые практически не делятся. Однако в студенистом ядре обнаружены небольшие популяции стволовых клеток (клеток-предшественников студенистого ядра), экспрессирующих

такие маркеры, как тирозинкиназный рецептор семейства Tie2, его лиганд Angiopoietin-1 (Ang-1) и дисацетилганглиозид 2 (GD2). Несмотря на аваскулярную природу ткани, сигнальный путь Tie2/Ang-1 играет здесь неканоническую роль, обеспечивая выживание прогениторов и их поддержание в недифференцированном состоянии. Доказано, что Tie2⁺ и GD2⁺ клетки обладают клоногенностью, мультипотентностью и высоким уровнем экспрессии хордального маркера TBXT. Однако численность таких клеток прогрессивно снижается с возрастом, что коррелирует с необратимой дегенерацией межпозвоночных дисков [77, 78].

При исследовании преобразования хорды в студенистое ядро выявлено, что формирование позвонков и дисков у мышей происходит одновременно. В мезенхиме отсутствуют клетки хорды, из которых образуются позвонки. Потеря клеток хорды в этих областях не является результатом их массовой гибели, а формирование студенистого ядра не сопровождается интенсивной пролиферацией. На основании этих данных были сделаны выводы о том, что клетки хорды «сжимаются» или «выталкиваются» в те области позвоночного столба, где формируются диски [75]. Разные стадии развития хорды и её переход в студенистое ядро межпозвоночных дисков у млекопитающих на примере человека представлены на рис. 6.

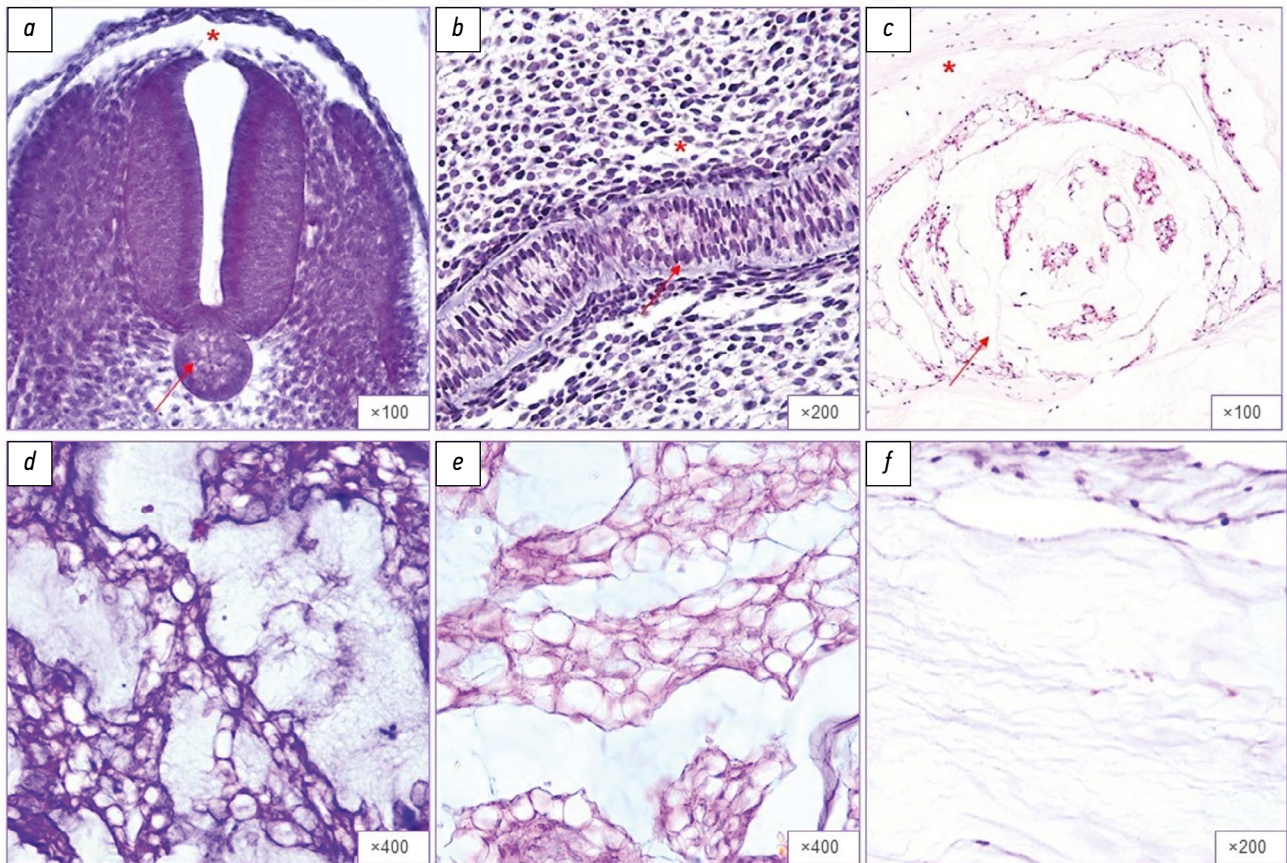


Рис. 6. Динамика трансформации хорды и формирования студенистого ядра в онтогенезе на примере человека: *a* — эмбриональный период (4–5 недель внутриутробного развития, поперечный срез), хорда визуализируется как плотный округлый клеточный тяж (стрелка), расположенный вентрально от формирующейся нервной трубки (*); *b* — ранний плодный период (8 недель, продольный срез), клетки хорды (стрелка) окружены мезенхимой (*), плотно упакованы в виде «стопки монет», расширяются в областях будущих дисков и сужаются в зонах конденсации тел позвонков; *c* — плодный период (10–12 недель, поперечный срез), ткань хорды приобретает сетчатую (ретикулярную) структуру, плотность клеток снижается за счёт накопления межклеточного вещества; *d, e* — середина плодного периода (24 недели), фрагменты студенистого ядра с рыхлой сетью из отростчатых хордальных клеток, погружённых в мукоидный матрикс; *f* — поздний плодный период (32 недели), волокнистая ткань студенистого ядра с единичными клеточными элементами; окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение *a, c* $\times 100$, *b, f* $\times 200$, *d, e* $\times 400$. Препараты хорды в эмбриональном периоде предоставлены доктором мед. наук, доцентом А.В. Ельчаниновым.

Fig. 6. Trends of notochord transformation and nucleus pulposus formation during human ontogeny: *a*, embryonic period (4–5 weeks of intrauterine development, transverse section), the notochord appears as a dense rounded cellular cord (arrow) located ventral to the developing neural tube (*); *b*, early fetal period (8 weeks, longitudinal section), notochordal cells (arrow) are surrounded by mesenchyme (*), tightly packed in a stack-of-coins arrangement, expanding in future disc regions and narrowing in areas of vertebral body condensation; *c*, fetal period (10–12 weeks, transverse section), notochord tissue acquires a reticular structure, and cellular density decreases due to accumulation of extracellular matrix; *d, e*, mid-fetal period (24 weeks), fragments of the nucleus pulposus with a loose network of process-bearing notochordal cells embedded in a mucoid matrix; *f*, late fetal period (32 weeks), fibrous tissue of the nucleus pulposus with sparse cellular elements; hematoxylin and eosin staining; magnification: *a, c* $\times 100$; *b, f* $\times 200$; *d, e* $\times 400$. Embryonic notochord specimens were provided by Associate Professor A.V. Elchaninov, Dr. Sci. (Medicine).

В настоящее время маркерами клеток хорды считаются SHH и TBXT, а также соотношение агрекан/Col2>20, отражающее хордальное происхождение клеток. Недавнее исследование показало, что транскрипционные факторы PAX1 и FOXF1 также могут служить специфичными маркерами хордальных клеток, поскольку их экспрессия значительно выше, чем в хондрогенных клетках [79].

Регенеративная медицина

В медицинском контексте клетки хорды и их производные могут рассматриваться как инструмент для регенеративной медицины [80]. Исследования показывают,

что среда, кондиционированная клетками хорды, способна индуцировать дифференцировку фибробластов в направлении фенотипа клеток студенистого ядра с некоторыми характеристиками развивающихся межпозвонковых дисков [81].

Следует отметить, что у некоторых животных, например у данио-рерио, хордобласты наружной оболочки обладают регенеративным потенциалом и после повреждения способны дифференцироваться в новые вакуолизованные клетки. Понимание сигналов, запускающих такую пластичность (например, роль *wt1b*-позитивных клеток), может помочь в разработке

методов активации эндогенных клеток-предшественников студенистого ядра межпозвоночных дисков у человека [68, 80, 82].

Хордома

Остаточные клетки хорды могут быть причиной редкого злокачественного новообразования — хордомы, для которой характерна экспрессия ключевого маркера TBXT. Данные о роли YAP/TAZ в развитии хорды могут открыть новые мишени для терапии хордомы, поскольку этот сигнальный путь часто гиперактивирован в злокачественных новообразованиях и связан с устойчивостью к лечению [83].

В 2024 году из плюрипотентных стволовых клеток создана первая *in vitro* модель сегментированной хорды человека, которая воспроизводит процессы элонгации и сегментации, недоступные для изучения у эмбрионов человека. Разработанная модель позволяет проводить скрининг лекарственных средств, предназначенных для коррекции врождённых дефектов позвоночника (сколиоза, *spina bifida*), а также изучать ранние этапы развития хордомы [84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хорда (нотохорд) представляет собой эволюционную структуру, определившую план строения тела всего типа *Chordata*. Хорда — это не просто временный эмбриональный орган, она выполняет функции гидроскелета и сигнального центра, координирующего паттернирование окружающих тканей — нервной трубки, сомитов и энтодермы.

Проведённый анализ литературы демонстрирует глубокую эволюционную консервативность механизмов развития хорды. Несмотря на морфологические различия между подтипами (от мышечных пластинок ланцетника до вакуолизованных клеток позвоночных), генетическая программа, управляемая геном *Tbxt* (ранее *Brachyury*) и сигнальными путями Wnt/PCP, Hedgehog и Notch, остаётся единой. Механическая прочность хорды обеспечивается за счёт вакуолизации клеток и формирования сложного перихордального внеклеточного матрикса, способного выдерживать высокое осмотическое давление.

В постнатальном периоде у человека клетки пульпозного ядра межпозвоночных дисков имеют прямое хордальное происхождение. В ткани диска обнаружены редкие популяции прогениторных клеток ($Tie2^+/GD2^+$), способных к самообновлению и дифференцировке. Истощение пула таких клеток коррелирует с возрастными дегенеративными изменениями позвоночника, что делает их потенциальной мишенью для клеточной терапии. Кроме того, понимание молекулярного профиля хорды, в частности роли TBXT, важно для диагностики и лечения хордомы — злокачественной опухоли, возникающей из остатков эмбриональной хорды.

Таким образом, изучение хорды вышло за рамки классической эмбриологии и стало междисциплинарной областью, связывающей эволюционную биологию развития (*evo-devo*) с вертебрологией и онкологией. Дальнейшие исследования механизмов поддержания жизнеспособности хордальных клеток в аваскулярной среде могут стать основой для разработки методов биологической «реставрации» межпозвоночных дисков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И. Сорочану — проведение исследования, написание черновика рукописи, визуализация; Р.В. Деев — определение концепции, валидация, пересмотр и редактирование рукописи, руководство исследованием. Авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д-ру биол. наук, профессору Сергею Вячеславовичу Савельеву за предоставление гистологических препаратов миноги и осетра (см. рис. 3), а также д-ру мед. наук, доценту Андрею Владимировичу Ельчанинову за предоставление препарата эмбриона человека (см. рис. 6, a).

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки со стороны государственных, коммерческих или некоммерческих грантовых фондов.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. Авторы подтверждают, что настоящая работа является оригинальной. В рукописи использованы впервые систематизированные сведения (аналитический текст), а также впервые созданные таблицы и иллюстрации. Иллюстративный материал (схемы и панели микрофотографий) подготовлен авторами специально для данной публикации; заимствования ранее опубликованных изображений или данных отсутствуют.

Доступ к данным. Неприменимо, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: I. Sorochanu: investigation, visualization, writing—original draft; R.V. Deev: conceptualization, validation, supervision, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements: The authors express their gratitude to Professor Sergey V. Saveliev, Dr. Sci. (Biology), for providing histological specimens of lamprey and sturgeon (see Fig. 3), as well as to Associate Professor Andrey V. Elchaninov, Dr. Sci. (Medicine), for providing a human embryonic specimen (see Fig. 6a).

Funding sources: This study received no financial support from governmental, commercial, or non-profit funding agencies.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: Authors confirm that the present work is original. The manuscript contains newly systematically synthesized information

(analytical text) and originally created tables and figures. The illustrations (schemes and panels of microphotographs) was prepared by the authors specifically for this publication; no previously published images or data were reused.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kardong KV. *Vertebrates: comparative anatomy, function, evolution*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. ISBN: 978-0-07-352423-8
- Dzerzhinskii FYa, Vasilev BD, Malakhov VV. *Vertebrate Zoology: a textbook for students of higher professional education institutions*. Moscow: Izdatel'skii tsentr «Akademii»; 2013. (In Russ.) ISBN: 978-5-7965-7971-4
- Annona G, Holland ND, D'Aniello S. Evolution of the notochord. *Evodevo*. 2015;6:30. doi: 10.1186/s13227-015-0025-3 EDN: TCBSLB
- Stemple DL. Structure and function of the notochord: an essential organ for chordate development. *Development*. 2005;132(11):2503–2512. doi: 10.1242/dev.01812
- Corallo D, Trapani V, Bonaldo P. The notochord: structure and functions. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(16):2989–3008. doi: 10.1007/s00018-015-1897-z EDN: NEWUZO
- Ramesh T, Nagula SV, Tardieu GG, et al. Update on the notochord including its embryology, molecular development, and pathology: a primer for the clinician. *Cureus*. 2017;9(4):e1137. doi: 10.7759/cureus.1137
- Teillet MA, Lapointe F, Le Douarin NM. The relationships between notochord and floor plate in vertebrate development revisited. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(20):11733–11738. doi: 10.1073/pnas.95.20.11733
- Grotmol S, Kryvi H, Keynes R, et al. Stepwise enforcement of the notochord and its intersection with the myoseptum: an evolutionary path leading to development of the vertebra? *J Anat*. 2006;209(3):339–357. doi: 10.1111/j.1469-7580.2006.00618.x
- Urban JPG, Roberts S, Ralphs JR. The Nucleus of the Intervertebral Disc from Development to Degeneration. *American Zoologist*. 2000;40(1):53–061. doi: 10.1093/icb/40.1.53 EDN: IPNYUT
- Danos MC, Yost HJ. Role of notochord in specification of cardiac left-right orientation in zebrafish and *Xenopus*. *Dev Biol*. 1996;177(1):96–103. doi: 10.1006/dbio.1996.0148 EDN: BCPICL
- Lohr JL, Danos MC, Yost HJ. Left-right asymmetry of a nodal-related gene is regulated by dorsoanterior midline structures during *Xenopus* development. *Development*. 1997;124(8):1465–1472. doi: 10.1242/dev.124.8.1465
- Grimes DT, Burdine RD. Left-right patterning: breaking symmetry to asymmetric morphogenesis. *Trends Genet*. 2017;33(9):616–628. doi: 10.1016/j.tig.2017.06.004
- Hadorn E, Vener R. *General zoology*. Moscow: Mir; 1989. (In Russ.)
- Satoh N, Rokhsar D, Nishikawa T. Chordate evolution and the three-phylum system. *Proc Biol Sci*. 2014;281(1794):20141729. doi: 10.1098/rspb.2014.1729
- Trapani V, Bonaldo P, Corallo D. Role of the ECM in notochord formation, function and disease. *J Cell Sci*. 2017;130(19):3203–3211. doi: 10.1242/jcs.175950
- Zavaleeva SM, Sizova EA, Chirkova EN. *Evolutionary and functional morphology of animals*. Orenburg: GOU OGU; 2007. (In Russ.)
- DeSai C, Jozsa F, Agarwal A. Neuroanatomy, spine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526133/>
- Lauri A, Brunet T, Handberg-Thorsager M, et al. Development of the annelid axochord: insights into notochord evolution. *Science*. 2014;345(6202):1365–1368. doi: 10.1126/science.1253396 EDN: USKPVP
- Brunet T, Lauri A, Arendt D. Did the notochord evolve from an ancient axial muscle? The axochord hypothesis. *Bioessays*. 2015;37(8):836–850. doi: 10.1002/bies.201500027 EDN: UOJKH
- Medeiros DM. Ancient origin for the axochord: a putative notochord homolog. *Bioessays*. 2015;37(8):834. doi: 10.1002/bies.201500075
- Lowe CJ, Terasaki M, Wu M, et al. Dorsoventral patterning in hemichordates: insights into early chordate evolution. *PLoS Biol*. 2006;4(9):e291. doi: 10.1371/journal.pbio.0040291
- Miyamoto N, Wada H. Hemichordate neurulation and the origin of the neural tube. *Nat Commun*. 2013;4:2713. doi: 10.1038/ncomms3713
- Ruppert EE. Key characters uniting hemichordates and chordates: homologies or homoplasies? *Canadian Journal of Zoology*. 2005;83(1):8–23. doi: 10.1139/z04-158 EDN: XRTRIG
- Satoh N, Tagawa K, Lowe CJ, et al. On a possible evolutionary link of the stomochord of hemichordates to pharyngeal organs of chordates. *Genesis*. 2014;52(12):925–934. doi: 10.1002/dvg.22831
- Nübler-Jung K, Arendt D. Enteropneusts and chordate evolution. *Curr Biol*. 1996;6(4):352–353. doi: 10.1016/s0960-9822(02)00491-8
- Lowe CJ, Wu M, Salic A, et al. Anteroposterior patterning in hemichordates and the origins of the chordate nervous system. *Cell*. 2003;113(7):853–865. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00469-0 EDN: LXVELT
- Lowe CJ. Molecular genetic insights into deuterostome evolution from the direct-developing hemichordate *Saccoglossus kowalevskii*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1496):1569–1578. doi: 10.1098/rstb.2007.2247
- Lowe CJ, Clarke DN, Medeiros DM, et al. The deuterostome context of chordate origins. *Nature*. 2015;520(7548):456–465. doi: 10.1038/nature14434
- Satoh N. An aboral-dorsalization hypothesis for chordate origin. *Genesis*. 2008;46(11):614–622. doi: 10.1002/dvg.20416
- Satoh N, Tagawa K, Takahashi H. How was the notochord born? *Evol Dev*. 2012;14(1):56–75. doi: 10.1111/j.1525-142X.2011.00522.x
- de Bakker BS, de Jong KH, Hagoort J, et al. An interactive three-dimensional digital atlas and quantitative database of human development. *Science*. 2016;354(6315):aag0053. doi: 10.1126/science.aag0053 EDN: JBXVEB
- de Bakker BS. *3D atlas of human embryology: New insights in human development*. Amsterdam: University of Amsterdam; 2018 [cited 2026 Jan 19]. Available from: https://pure.uva.nl/ws/files/20042022/0_Front_matter.pdf
- de Bree K, de Bakker BS, Oostra RJ. The development of the human notochord. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205752. doi: 10.1371/journal.pone.0205752
- O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*. 2010;192(2):73–84. doi: 10.1159/000289817

35. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The developing human: clinically oriented embryology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2013. ISBN: 978-1-4377-2002-0
36. Sutherland A, Keller R, Lesko A. Convergent extension in mammalian morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;100:199–211. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.11.002 EDN: RSZWKP
37. Roszko I, Sawada A, Solnica-Krezel L. Regulation of convergence and extension movements during vertebrate gastrulation by the Wnt/PCP pathway. *Semin Cell Dev Biol*. 2009;20(8):986–997. doi: 10.1016/j.semcdb.2009.09.004
38. Ybot-Gonzalez P, Savery D, Gerrelli D, et al. Convergent extension, planar-cell-polarity signalling and initiation of mouse neural tube closure. *Development*. 2007;134(4):789–799. doi: 10.1242/dev.000380 EDN: XPWKCR
39. Smith WC. Cellular processes of notochord formation. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1029:165–177. doi: 10.1007/978-981-10-7545-2_15
40. Yasuoka Y. Morphogenetic mechanisms forming the notochord rod: The turgor pressure-sheath strength model. *Dev Growth Differ*. 2020;62(6):379–390. doi: 10.1111/dgd.12665 EDN: VPMLXX
41. Ellis K, Bagwell J, Bagnat M. Notochord vacuoles are lysosome-related organelles that function in axis and spine morphogenesis. *J Cell Biol*. 2013;200(5):667–679. doi: 10.1083/jcb.201212095
42. Ellis K, Hoffman BD, Bagnat M. The vacuole within: how cellular organization dictates notochord function. *Bioarchitecture*. 2013;3(3):64–68. doi: 10.4161/bioa.25503
43. Shestopalov IA, Pitt CL, Chen JK. Spatiotemporal resolution of the Ntla transcriptome in axial mesoderm development. *Nat Chem Biol*. 2012;8(3):270–276. doi: 10.1038/nchembio.772
44. Seleit A, Gross K, Onistschenko J, et al. Development and regeneration dynamics of the Medaka notochord. *Dev Biol*. 2020;463(1):11–25. doi: 10.1016/j.ydbio.2020.03.001 EDN: SWENGH
45. Bagwell J, Norman J, Ellis K, et al. Notochord vacuoles absorb compressive bone growth during zebrafish spine formation. *Elife*. 2020;9:e51221. doi: 10.7554/eLife.51221 EDN: QCZSGK
46. Voigt B, Frazier K, Yazdi D, et al. A conserved regulation of cell expansion underlies notochord mechanics, spine morphogenesis, and endochondral bone lengthening. Preprint. *bioRxiv*. 2024:2024.08.12.607640. doi: 10.1101/2024.08.12.607640
47. Ward L, Pang ASW, Evans SE, Stern CD. The role of the notochord in amniote vertebral column segmentation. *Dev Biol*. 2018;439(1):3–18. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.04.005
48. Lu Q, Bhattachan P, Dong B. Ascidian notochord elongation. *Dev Biol*. 2019;448(2):147–153. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.11.009
49. Dong B, Horie T, Denker E, et al. Tube formation by complex cellular processes in *Ciona intestinalis* notochord. *Dev Biol*. 2009;330(2):237–249. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.03.015
50. Bi J, Ge Y, Wang Z, et al. Matrix metalloproteinase Nas15 regulates the lumen formation and expansion in *Ciona* notochord. *Front Ecol Evol*. 2024;12:1385516. doi: 10.3389/fevo.2024.1385516 EDN: MKAFKF
51. Evans AL, Faial T, Gilchrist MJ, et al. Genomic targets of Brachyury (T) in differentiating mouse embryonic stem cells. *PLoS One*. 2012;7(3):e33346. doi: 10.1371/journal.pone.0033346 EDN: PNAIDF
52. Cheng C, Cong Q, Liu Y, et al. Yap controls notochord formation and neural tube patterning by integrating mechanotransduction with FoxA2 and Shh expression. *Sci Adv*. 2023;9(24):eadf6927. doi: 10.1126/sciadv.adf6927 EDN: ZQABEG
53. Sebé-Pedrós A, Ariza-Cosano A, Weirauch MT, et al. Early evolution of the T-box transcription factor family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(40):16050–16055. doi: 10.1073/pnas.1309748110
54. Morley RH, Lachani K, Keefe D, et al. A gene regulatory network directed by zebrafish No tail accounts for its roles in mesoderm formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3829–3834. doi: 10.1073/pnas.0808382106
55. Garnett AT, Han TM, Gilchrist MJ. Identification of direct T-box target genes in the developing zebrafish mesoderm. *Development*. 2009;136(5):749–760. doi: 10.1242/dev.024703
56. José-Edwards DS, Oda-Ishii I, Kugler JE, et al. Brachyury, Foxa2 and the cis-regulatory origins of the notochord. *PLoS Genet*. 2015;11(12):e1005730. doi: 10.1371/journal.pgen.1005730 EDN: WSQHUL
57. Balmer S, Nowotschin S, Hadjantonakis AK. Notochord morphogenesis in mice: Current understanding & open questions. *Dev Dyn*. 2016;245(5):547–557. doi: 10.1002/dvdy.24392
58. Lolas M, Valenzuela PDT, Tjian R, Liu Z. Charting Brachyury-mediated developmental pathways during early mouse embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(12):4478–4483. doi: 10.1073/pnas.1402612111
59. Ukita K, Hirahara S, Oshima N, et al. Wnt signaling maintains the notochord fate for progenitor cells and supports the posterior extension of the notochord. *Mech Dev*. 2009;126(10):791–803. doi: 10.1016/j.mod.2009.08.003
60. Kimelman D. A novel cold-sensitive mutant of ntlA reveals temporal roles of Brachyury in zebrafish. *Dev Dyn*. 2016;245(8):874–880. doi: 10.1002/dvdy.24417
61. Yamanaka H, Moriguchi T, Masuyama N, et al. JNK functions in the non-canonical Wnt pathway to regulate convergent extension movements in vertebrates. *EMBO Rep*. 2002;3(1):69–75. doi: 10.1093/embo-reports/kvf008
62. Choi KS, Harfe BD. Hedgehog signaling is required for formation of the notochord sheath and patterning of nuclei pulposi within the intervertebral discs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(23):9484–9489. doi: 10.1073/pnas.1007566108
63. Latimer AJ, Appel B. Notch signaling regulates midline cell specification and proliferation in zebrafish. *Dev Biol*. 2006;298(2):392–402. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.05.039
64. Gray SD, Dale JK. Notch signalling regulates the contribution of progenitor cells from the chick Hensen's node to the floor plate and notochord. *Development*. 2010;137(4):561–568. doi: 10.1242/dev.041608
65. Jacobs CT, Huang P. Notch signalling maintains Hedgehog responsiveness via a Gli-dependent mechanism during spinal cord patterning in zebrafish. *Elife*. 2019;8:e49252. doi: 10.7554/eLife.49252
66. Wu Y, Devotta A, José-Edwards DS, et al. Xbp1 and Brachyury establish an evolutionarily conserved subcircuit of the notochord gene regulatory network. *Elife*. 2022;11:e73992. doi: 10.7554/eLife.73992 EDN: WFGUXE
67. Tanegashima K, Zhao H, Rebbert ML, Dawid IB. Coordinated activation of the secretory pathway during notochord formation in the *Xenopus* embryo. *Development*. 2009;136(21):3543–3548. doi: 10.1242/dev.036715
68. Garcia J, Bagwell J, Njaine B, et al. Sheath cell invasion and trans-differentiation repair mechanical damage caused by loss of caveolae in the zebrafish notochord. *Curr Biol*. 2017;27(13):1982–1989.e3. doi: 10.1016/j.cub.2017.05.035
69. Lim YW, Lo HP, Ferguson C, et al. Caveolae protect notochord cells against catastrophic mechanical failure during development. *Curr Biol*. 2017;27(13):1968–1981.e7. doi: 10.1016/j.cub.2017.05.067
70. Khlopin NG. *General biological and experimental bases of histology*. Moscow: Izdatel'stvo Akademii nauk SSSR; 1946. (In Russ.)
71. Koehl MAR, Quillin KJ, Pell CA. Mechanical design of fiber-wound hydraulic skeletons: The stiffening and straightening of embryonic notochords. *American Zoologist*. 2000;40(1):28–41. doi: 10.1093/icb/40.1.28 EDN: HTETRZ
72. Bocina I, Saraga-Babić M. The notochordal sheath in amphioxus--an ultrastructural and histochemical study. *Coll Antropol*. 2006;30(2):361–367.
73. Munro EM, Odell G. Morphogenetic pattern formation during ascidian notochord formation is regulative and highly robust. *Development*. 2002;129(1):1–12. doi: 10.1242/dev.129.1.1
74. Jiang D, Smith WC. Ascidian notochord morphogenesis. *Dev Dyn*. 2007;236(7):1748–1757. doi: 10.1002/dvdy.21184
75. Lawson L, Harfe BD. Notochord to nucleus pulposus transition. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(5):336–341. doi: 10.1007/s11914-015-0284-x EDN: EVBCDT
76. Alkhatib B, Ban GI, Williams S, Serra R. IVD development: Nucleus pulposus development and sclerotome specification. *Curr Mol Biol Rep*. 2018;4(3):132–141. doi: 10.1007/s40610-018-0100-3
77. Sakai D, Nakamura Y, Nakai T, et al. Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc. *Nat Commun*. 2012;3:1264. doi: 10.1038/ncomms2226
78. Sakai D, Andersson GB. Stem cell therapy for intervertebral disc regeneration: obstacles and solutions. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(4):243–256. doi: 10.1038/nrrheum.2015.13 EDN: USFKLZ
79. Wang F, Zang C, Shi R, et al. The embryonic and evolutionary boundaries between notochord and cartilage: a new look at nucleus

pulposus-specific markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(10):1274–1282. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.022 EDN: YISYHB

80. Bach FC, Poramba-Liyana DW, Riemers FM, et al. notochordal cell-based treatment strategies and their potential in intervertebral disc regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:780749. doi: 10.3389/fcell.2021.780749 EDN: GTARCQ

81. Korecki CL, Taboas JM, Tuan RS, Iatridis JC. Notochordal cell conditioned medium stimulates mesenchymal stem cell differentiation toward a young nucleus pulposus phenotype. *Stem Cell Res Ther*. 2010;1(2):18. doi: 10.1186/scrt18 EDN: BYOAKO

82. Lopez-Baez JC, Simpson DJ, Lleras Forero L, et al. *Wilms Tumor 1b* defines a wound-specific sheath cell subpopulation associated with notochord repair. *Elife*. 2018;7:e30657. doi: 10.7554/eLife.30657

83. López-Cuevas P, Deane L, Yang Y, et al. Transformed notochordal cells trigger chronic wounds in zebrafish, destabilizing the vertebral column and bone homeostasis. *Dis Model Mech*. 2021;14(3):dmm047001. doi: 10.1242/dmm.047001 EDN: RFDACP

84. Rito T, Libby ARG, Demuth M, et al. Timely TGF β signalling inhibition induces notochord. *Nature*. 2025;637(8046):673–682. doi: 10.1038/s41586-024-08332-w EDN: CZKKEJ

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Сорочану Ирина;

адрес: Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3;

ORCID: 0000-0002-6909-8937;

eLibrary SPIN: 4072-3845;

e-mail: ipsorochanu@gmail.com

Деев Роман Вадимович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-8389-3841;

eLibrary SPIN: 2957-1687;

e-mail: romdey@gmail.com

AUTHORS' INFO

*Irina Sorochanu;

address: 3 Tsyurupy st, Moscow, Russia, 117418;

ORCID: 0000-0002-6909-8937;

eLibrary SPIN: 4072-3845;

e-mail: ipsorochanu@gmail.com

Roman V. Deev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-8389-3841;

eLibrary SPIN: 2957-1687;

e-mail: romdey@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author