

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

ТИХОЛАЗ ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 611.818-053.13:611.012:616.007

**ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ СТРУКТУР ДОВГАСТОГО МОЗКУ
ЛЮДИНИ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ
ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ**

14.03.01 – нормальна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Вінниця – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий консультант:

- доктор медичних наук, доцент **Школьніков Володимир Семенович**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, доцент кафедри анатомії людини.

Офіційні опоненти:

- Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Черкасов Віктор Гаврилович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини;
- доктор медичних наук, професор **Слободян Олександр Миколайович**, ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет” МОЗ України, завідувач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії;
- доктор медичних наук, професор **Холодкова Олена Леонідівна**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини.

Захист відбудеться **“13” вересня 2017 р. о 10⁰⁰ годині** на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий **“ 09 ” серпня 2017 р.**

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

І.М. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дослідження закономірностей внутрішньоутробного розвитку центральної нервової системи є актуальним завданням сучасної біології і медицини. Вивчення особливостей структурної організації різних органів і їх систем у пренатальному періоді онтогенезу людини має важливе значення для вирішення цілої низки практичних завдань медицини, пов'язаних із встановленням нормального перебігу гісто - та органогенезу, пошуку причин їх можливих відхилень, які лежать в основі формування вроджених аномалій розвитку (O'Rahilly R., Muller F., 2010; Paxinos G., Juergen M. K., 2011).

Незважаючи на високий рівень розвитку медичної науки і практики, відзначаються високі показники народження дітей з вродженими вадами розвитку центральної нервової системи. За даними ВООЗ (2010) у світі щорічно народжується 4-5 % дітей з вродженими вадами розвитку, серед яких близько 30 % – з вадами ЦНС. Вади розвитку ЦНС є основною причиною перинатальної смертності і складають 60-70 % від всієї неврологічної патології дитячого віку (Запорожан В. М., 2009; Антипкін Ю. Г., 2015).

Картина формоутворення у внутрішньоутробному періоді розвитку плода, коли процеси росту та диференціювання перебігають досить активно і можливе утворення найбільшої кількості відхилень від нормального становлення, надзвичайно різноманітна і потребує глибокого всебічного вивчення. Тому, детальне анатомо-гістологічне дослідження на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку головного мозку людини не лише допоможе у розумінні високо впорядкованого процесу його будови, але й надасть ключ для виявлення вад розвитку, виникнення яких пов'язане з генетичними або екологічними факторами (Huang H. et al., 2010). Рання діагностика, а потім і прогнозування вроджених аномалій розвитку головного мозку у дітей є актуальною проблемою неврології, нейрофізіології, генетики, перинатології (Стеценко Т. І., 2007).

У другій половині ХХ та у ХХІ столітті збільшилася кількість наукових праць, присвячених дослідженню розвитку ядер та міграції клітин довгастого мозку у внутрішньоутробному періоді розвитку. Більшість сучасних ембріологічних та молекулярно-генетичних досліджень, присвячених розвитку головного мозку, проведені на експериментальних тваринах. Так, встановлені джерела та напрямки міграції попередників нервових клітин довгастого мозку (Tan K., Le Douarin N.M., 1991), терміни формування ядер та встановлення їх типової локалізації (Nara T. et al., 1989; Brown J. W., 1990), проведено порівняльний аналіз між появою ядер та формуванням рефlectorних реакцій, за які відповідають дані ядра (Lavezzi A. M. et al., 2007; Cheng G., 2008), а також досліджено розвиток провідних шляхів довгастого мозку (Narasinga Rao B., Padmini P. M., 2013).

Під час розвитку нервової системи на стадії нервової трубки попередники нейронів та клітин глії – нейральні стовбурові клітини містяться у моношарі нейроепітелію та субependимі. Нейрогенез проходить кілька послідовних стадій: початкової трансформації НСК, проліферації, апоптозу, міграції, диференціювання у клітини певного фенотипу та кінцевої інтеграції “готових” клітин у нейрональну сітку. Тонка система рівноваги між проліферацією та апоптозом є ключовим механізмом розвитку організму людини. Збільшення кількості клітин приводить до

того, що у нервовій трубці формуються чотири концентричні шари, обмежені поверхневою та перивентрикулярною межовими мембранами: вентрикулярний (епендимний, матричний), субвентрикулярний, мантійний (проміжний, плащовий) та крайовий (маргінальний) (Bayer Sh. A., Altman J., 2007).

У теперішній час питання стосовно генеалогічних взаємовідношень між популяціями нейрогенних клітин вентрикулярного і субвентрикулярного шарів і клітинами радіальної глії залишається не вирішеним. Також залишається не до кінця з'ясованою будова вентрикулярного (епендимного) шару четвертого шлуночка у ембріонів та плодів людини (Tramontin A. D., 2003).

Крім актуальної і до сьогодні проблеми диференціювання нейрона, виникає необхідність у порівнянні структури ядер та нервових клітин, які їх утворюють між собою у кожному віковому періоді розвитку ембріона або плода. У своїй монографії А. В. Кузін (2004) описав ранню закладку та розвиток середньомозкового та рухового ядер трійчастого нерва у щурів та значно пізніший розвиток нейробластів блакитного місця. Асинхронно диференціюються нейрони і в самих ядрах, що проявляється у нерівномірному збільшенні їх розмірів, ступені розвитку відростків. Відсутні наукові праці, в яких проведено порівняння розвитку ядер та диференціювання нейронів у межах довгастого мозку під час пренатального ембріогенезу людини.

Усе більш актуальним постає питання дослідження механізмів внутрішньоутробного розвитку організму людини з розвитком мікроскопічних оптичних приладів та вдосконаленням імуногістохімічних методів забарвлення гістологічних препаратів (Школьніков В. С., 2016).

Удосконалення методів лікування неврологічних захворювань нерозривно пов'язано з розкриттям нових закономірностей морфогенезу нервової системи. У ХХІ столітті активно розвивається принципово новий напрямок хірургії – фетальна хірургія. Оперативні втручання у внутрішньоутробному періоді виявились ефективними для лікування алоїмунної гемолітичної анемії, непрохідності нижніх відділів сечовивідних шляхів, двосторонньому плевральному випоті. Пренатальні оперативні втручання застосовували і для лікування обструктивної гідроцефалії, але, аналізуючи результати лікування, очевидним виявився один з потенційних мінусів внутрішньоутробної хірургії головного мозку: зниження смертності відбувається за рахунок збільшення частоти народження дітей з важкими формами порушення інтелектуального розвитку. Тому, знання розмірів нейронів та індивідуальної мінливості мозкових структур у різні вікові періоди дозволить зберегти найбільш значущі структури мозку при стереотаксичних оперативних втручаннях. У всіх існуючих стереотаксичних атласах, не враховується вікова анатомія внутрішньомозкових структур.

Адекватне проведення та інтерпретація результатів сучасних діагностичних досліджень, виконання хірургічних операцій на органах плода в утробі матері повинно ґрунтуватися на об'єктивних анатомічних даних та враховувати вікові особливості організму плода на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку (Голичанська О. М., 2011).

Наукові праці, які б стосувалися дослідження структури довгастого мозку у плодів з вродженими вадами розвитку відсутні. У поодиноких дослідженнях

науковці пов'язують синдром раптової дитячої смерті з вадами розвитку структур довгастого мозку. Так, L. Maturri (2002) встановив зв'язок синдрому раптової дитячої смерті з гіпоплазією дугоподібного ядра довгастого мозку, S. Takashima (1985) - з вадами розвитку ядер ретикулярної формації, Н.С. Kinney (1995) - з вадами розвитку ядер вентролатеральної частини довгастого мозку, в якій розташовується бульбарний вазомоторний центр.

Таким чином, враховуючи високі показники перинатальної смертності у зв'язку з вродженими та набутими вадами розвитку головного мозку, необхідність розробки та удосконалення існуючих методів діагностики та оперативного втручання у пренатальному періоді онтогенезу, вкрай важливим завданням є встановлення системних уявлень про гісто- та органогенез структур довгастого мозку у ембріонів та плодів людини у різні терміни гестації, а також виявлення їх особливостей у плодів людини з вадами розвитку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова "Встановлення закономірностей органогенезу і топографії внутрішніх органів грудної, черевної порожнин, а також структур центральної нервової системи плодів людини (макроскопічне, гістологічне, імуногістохімічне та УЗ-дослідження). Порівняння отриманих даних з аналогічними у плодів з вродженими аномаліями розвитку" (№ державної реєстрації 0113U05070). У її виконанні автору належать ідея дослідження проблеми та результати вивчення закономірностей розвитку структур довгастого мозку ембріонів та плодів людини і порівняння отриманих даних з аналогічними у плодів із мальформаціями.

Тема дисертації затверджена Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол №3 від 27 листопада 2014 року) та проблемною комісією МОЗ і НАМН України "Морфологія людини" (протокол №10 від 15 червня 2014 року).

Мета дослідження. Встановити закономірності морфогенезу структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та їх особливості у плодів людини з вадами розвитку.

Для реалізації поставленої були вирішені наступні **завдання**:

1. Визначити морфометричні параметри базальної та крилоподібної пластинок ромбоподібного мозку у ембріонів людини.
2. Дослідити макрометричні параметри довгастого мозку в ембріонів та плодів людини в залежності від гестаційного віку.
3. Встановити структурну організацію, гісто - та каріоцитометричні параметри епендимного (нейроепітеліального) шару, а також особливості розташування волокон радіальної глії довгастого мозку в ембріонів та плодів людини в залежності від гестаційного віку.
4. З'ясувати структурну організацію і визначити морфометричні параметри ядер довгастого мозку в ембріонів та плодів людини в залежності від гестаційного віку.
5. Визначити цитоархітектоніку ядер довгастого мозку в ембріонів та плодів людини в залежності від гестаційного віку.

6. Встановити каріоцитометричні параметри нейробластів ядер довгастого мозку в ембріонів та плодів людини в залежності від гестаційного віку.

7. Дати характеристику експресії іміногістохімічних маркерів у структурах довгастого мозку в ембріонів та плодів людини.

8. Визначити макрометричні параметри довгастого мозку, структурну організацію, морфометричні параметри епендимного шару та ядер довгастого мозку, каріоцитометричні параметри нейробластів ядер довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями.

9. Встановити характер та рівень експресії імуногістохімічних маркерів в епендимному шарі та ядрах довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями.

10. Провести порівняльний аналіз морфометричних параметрів та експресії імуногістохімічних маркерів у структурах довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями та у плодів людини без вад розвитку.

Об'єкт дослідження – зміни макро-, морфометричних параметрів довгастого мозку, закономірності становлення цитоархітекτονіки впродовж ембріонального і плодового періодів онтогенезу людини, їх особливості у плодів людини з вадами розвитку.

Предмет дослідження – макро-, морфометричні параметри довгастого мозку, епендимний (нейроепітеліальний) шар, радіальна глія, ядра довгастого мозку людини протягом пренатального періоду онтогенезу людини та у плодів людини з вадами розвитку.

Методи дослідження: анатомічні, макрометричні, загальні гістологічні, нейрогістологічні, імуногістохімічні, морфометричні, статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше за допомогою сучасних морфологічних методів дослідження встановлено особливості розмірів базальної та крилоподібної пластинок та взаємовідношень шарів нервової трубки ромбоподібного мозку в ембріонів людини 6-7 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Встановлено хронологію змін макрометричних параметрів довгастого мозку у плодів людини під час пренатального періоду онтогенезу та виявлені періоди прискорених темпів росту довгастого мозку у внутрішньоутробному періоді розвитку людини.

Уперше було встановлено вікові особливості клітинного складу епендимного шару четвертого шлуночка, проведено морфометричне дослідження даного шару та виявлені закономірності його будови в ембріонів та плодів людини.

Уперше вивчена морфологія радіальної глії у довгастому мозку та встановлені особливості її вікових змін протягом пренатального періоду онтогенезу людини.

Уперше встановлені закономірності зміни площі ядер, нейробластів та ядер нейробластів довгастого мозку в ембріонів та плодів людини, виявлені темпи інтенсивного та повільного їх росту, а також доведено їх асинхронний характер змін під час внутрішньоутробного періоду розвитку. Також, вперше досліджені особливості форми та будови нейробластів ядер довгастого мозку та визначенні закономірності їх змін у плодів різного гестаційного віку. Виявлені морфологічні зміни нервових клітин під час пренатального онтогенезу поглиблюють уявлення стосовно їх диференціювання.

Уперше виявлені закономірності експресії імуногістохімічних маркерів віментину, S-100, синаптофізину, Ki-67, Vcl-2 у структурах довгастого мозку в ембріонів та плодів людини різного гестаційного віку.

Уперше встановлені органо-, гісто- та цитометричні параметри та особливості структури довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями.

Для повноти вибірки дослідження довгастого мозку плодів людини з мальформаціями вперше, на основі протоколів розтинів патологоанатомічного бюро, досліджена структура пізніх абортів та мертвонароджених у м. Вінниці та Вінницькій області.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дослідження з нових позицій висвітлюють структурну організацію епендимного шару, радіальної глії та ядер довгастого мозку в період внутрішньоутробного розвитку, поглиблюють і доповнюють існуючі уявлення про нейроонтогенез довгастого мозку, що має важливе значення для з'ясування морфологічних передумов виникнення мальформацій. Результати дисертаційної роботи можуть стати основою для подальшого вивчення морфогенезу довгастого мозку на спеціально відібраному матеріалі від матерів із певною клінічною патологією, а також еталоном для вивчення розвитку довгастого мозку в екологічно несприятливих регіонах.

Вивчення структури пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за останні 5 років може бути підґрунтям для виявлення етіологічних факторів, які є причиною тих чи інших аномалій розвитку.

Одержані дані є теоретичною основою для наступних експериментальних, порівняльно-анатомічних та морфометричних досліджень у клінічній анатомії та ембріології. Результати дослідження можуть бути враховані при написанні посібників, атласів і монографій з ембріології, нормальної і клінічної анатомії, дитячої неврології.

Основні положення дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес і науково-дослідну роботу на кафедрах анатомії людини: Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, ВДНЗ “Буковинського державного медичного університету”, ДВНЗ “Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського”, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Одеського національного медичного університету, ВДНЗ “Української медичної стоматологічної академії”, ДЗ “Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України”, Харківського національного медичного університету, ДЗ “Луганського державного медичного університету”, на кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету, на кафедрі анатомії людини та гістології ДВНЗ “Ужгородського національного університету” на кафедрах гістології, цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Харківського національного медичного університету, на кафедрах топографічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ВДНЗ “Буковинського державного медичного університету”, Івано-

Франківського національного медичного університету, на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проаналізована література та обґрунтована ідея і складені план та робоча програма дослідження, зібраний біологічний матеріал, опановані методи досліджень, проведено систематизацію та статистичну обробку отриманого матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформульовано висновки, написано всі розділи дисертації. Визначено тему роботи та розроблено завдання дослідження за участю наукового консультанта. У статтях та актах впровадження наводяться дані, що особисто отримані автором у процесі виконання роботи. Автором не були використані результати виконаної ним кандидатської дисертації та ідеї співавторів публікацій. Робота виконана на базі кафедри анатомії людини ВНМУ ім. М.І. Пирогова та акредитованої науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І. Пирогова (атестат акредитації: КДЛ №050/15, 02.03.2015 – 01.03.2020 р.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини” (Чернівці, 2014), VI з’їзді анатомів гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Запоріжжя, 2015), на науково-практичній конференції “Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя” (Запоріжжя, 2015), науково-практичній конференції “Сучасні наукові дослідження” (Чернівці, 2015), науково-практичній конференції “Актуальні наукові дослідження в сучасному світі” (Переяслав-Хмельницький, 2015), міжнародній науково-практичній конференції “Потенціал сучасної науки” (Київ, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, серед яких 22 статті в рекомендованих ДАК МОН України наукових фахових журналах (у тому числі 1 – у Німеччині, 1 – у Білорусі, 6 – у виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз); решту – у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій та з’їздів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 334 сторінках (з яких 264 сторінки залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який містить 364 джерела (з яких 91 викладені кирилицею і 273 – латиницею), а також 3 додатків. Дисертація ілюстрована 64 рисунками і 29 таблицями. Обсяг сторінок, які повністю зайняті таблицями – 1, рисунками – 1.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження виконано на 230 ембріонах та плодах людини віком від 6-7 до 39-40 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Ембріони та плоди людини було розділено на 14 вікових груп (6-7 тиж. – 10, 8-9 тиж. – 15, 10-11 тиж. – 21, 12-13 тиж. – 24, 14-15 тиж. – 28, 17-18 тиж. – 14, 20-21

тиж. – 17, 22-23 тиж. – 13, 25-26 тиж. – 18, 28-29 тиж. – 17, 31-32 тиж. – 10, 34-35 тиж. – 15, 37-38 тиж. – 16, 39-40 тиж. – 12).

Матеріал для дослідження отримували у Вінницькому обласному патологоанатомічному бюро та пологових будинках м. Вінниці після переривання маткової вагітності. Також дослідження виконано на мертвонароджених, які загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями головного або спинного мозку у відносно здорових матерів. Мертвонароджених, які народились при терміні вагітності 22 тиж. і більше незалежно від маси тіла досліджували безпосередньо у Вінницькому обласному патологоанатомічному бюро (наказ МОЗ України № 179 від 29.03.2006 “Інструкція з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості”).

Довгастий мозок досліджено у 10 плодів людини з вадами розвитку, які були отримані в результаті переривання вагітності по медичним показанням, а також дослідження виконано на мертвонароджених з аномаліями розвитку у відносно здорових матерів. Було досліджено сіамських близнюків жіночої статі 17-18 тиж. (ТКД – $165,0 \pm 2,3$ мм, вага – $385,8 \pm 9,4$ г), 5 плодів людини 17-18 тиж. зі щілиною хребта (ТКД – $142,7 \pm 10,1$ мм, вага – $174,0 \pm 12,2$ г), 2 плоди людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою (ТКД – $165,0 \pm 2,2$ мм, вага – $370,5 \pm 14,5$ г), 1 плід людини 17-18 тиж. з аненцефалією (ТКД – 83,1 мм, вага – 88,9 г), 1 плід людини 20-21 тиж. з баштовим черепом (ТКД – 183,0 мм, вага – 440,0 г). Проведений нами аналіз дослідження пізніх абортів та мертвонароджених у Вінницькій області у період з 2010 по 2015 роки показав, що торакоомфалопаги (сіамські близнюки) були виявлені з частотою 1 випадок, краніостеноз (баштовий череп) – 1 випадок, аненцефалія – 19 випадків, щілина хребта – 9 випадків, крижово-куприкова тератома – 2 випадки.

Дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій "Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень" (Кулініченко В.Л., 2007; Зарицький Г.А., 2013). За висновком комісії з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (витяг з протоколу засідання Комітету біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 11 від 16.10.2014 р.) робота виконана з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (1996) та матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини прийнятої 59-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 році.

Віковий склад об'єктів дослідження визначали за схемами Молла по зведеним таблицями Петтена Б. М. (1959), Кнорре А. Г. (1967) та Садлера Т. (2001) на підставі вимірювання тім'яно-куприкової довжини. Періоди внутрішньоутробного розвитку систематизовані за класифікацією Шмідта Г. А. (1972). Макрометричне дослідження довгастого мозку виконане за рекомендаціями Автанділова Г. Г. (1990). Визначали наступні макрометричні параметри довгастого мозку: периметр, довжину довгастого мозку, поперечний краніальний та каудальний його розміри, довжину та ширину олив.

Отримані препарати довгастого мозку фіксували 10 % нейтральним розчином формальдегіду, зневоднювали шляхом проведення через батарею спиртів висхідної концентрації та готували з них парафінові блоки. У наступному виконували серійні горизонтальні зрізи довгастого мозку на рівні середини олив у плодів людини та серійні зрізи голови ембріонів людини 6-7 тиж., товщиною 6-8 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозинном, толуїдиновим синім (у модифікації Ніссля).

Мікроскопію і фотографування препаратів проводили з використанням мікроскопів Unico G380, МБС-9 та за допомогою камери Trek (UCMOS14000KPA). Морфометрію проводили із застосуванням програмного забезпечення "TopoView 3.7". У ембріонів визначили площу та лінійні розміри шарів нервової трубки, базальної і крилоподібної пластинок довгастого мозку на різних зрізах, а у плодів людини – виконували морфометрію ядер черепних нервів (подвійного ядра, ядра під'язикового нерву, заднього ядра блукаючого нерву, ядра одинокого шляху та спинномозкового ядра трійчастого нерву), нижнього оливного комплексу (головного оливного ядра, присереднього та заднього додаткового оливних ядер) та епендимного шару четвертого шлуночка. Також визначили середню площу нервових клітин та їхніх ядер, вимірювали їх лінійні розміри. Гісто- та каріоцитометрію у плодів людини виконували на трьох зрізах проведених через середину олив у 6 полях зору. Для морфометричного дослідження відбирали гістологічні препарати лінійний коефіцієнт усадки яких у кожній досліджуваній групі становив 1,15-1,17, а площинний коефіцієнт – 1,07-1,09. Кількість клітин для аналізу по кожному зрізу склало від 40 до 50.

Імуногістохімічне дослідження виконане з використанням стрептавідин-біотинового методу з використанням маркерів нейроспецифічних білків ("DAKO", Данія, LSAB2 Systems, HRP): віментину, S-100, синаптофізину, Ki-67, Vcl-2. При оцінці імуногістохімічних реакцій у кожному випадку аналізували 500 клітин у 10 полях зору та визначили локалізацію експресії маркера: ядерна, цитоплазматична або змішана (поєднання ядерної і цитоплазматичної). Для кожної локалізації враховували характер реакції: дифузна або гранулярна. За допомогою якісної та напівкількісної шкали проводили оцінку інтенсивності реакції.

Статистична обробка результатів дослідження здійснена за допомогою ліцензійного пакета "STATISTICA 6.0" (ліцензійний номер – VXXR901E246022FA) із застосуванням параметричних та непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення. Асинхронність диференціювання різних відділів ЦНС є однією з найважливіших нейрогістологічних характеристик нервової системи. Процеси диференціювання нейронів різних відділів ЦНС і навіть нейронів у межах одного центру відбувається асинхронно (Кузін А.В., 2004).

Під час дослідження встановлено, що у ембріонів 6-7 тиж. найбільші розміри базальна та крилоподібна пластинки мають на рівні вентральної частини з'єднання середнього та заднього мозку, які статистично значимо відрізняються від аналогічних розмірів, виміряних на інших рівнях зрізів головного кінця нервової трубки. Так, встановлено, що довжина базальної пластинки у 3,2 рази, товщина – у 1,6 рази, площа – у 3,5 рази були більшими від аналогічних параметрів, виміряних

на рівні середини з'єднання середнього та заднього мозку ($p < 0,001$). Довжина крилоподібної пластинки була більшою на 28,5 % ($p < 0,05$), товщина - на 15,9 % ($p < 0,05$), площа - на 66,7 % ($p < 0,01$) від аналогічних параметрів вимірюваних на рівні середини з'єднання середнього та заднього мозку. Встановлену закономірність можна пояснити вже сформованим довгастим мозком у каудальному відділі головного кінця нервової трубки та продовженням процесів формоутворення заднього мозку, які відбуваються у вище розташованих відділах нервової трубки. Виявлена закономірність підтверджує положення про каудо-краніальний градієнт розвитку ЦНС.

Встановлено, що в ромбоподібному мозку у краніо-каудальному напрямку в ембріонів 6-7 тиж. у 1,6 рази була меншою товщина нейроепітеліального шару ($p < 0,001$) та у 4,7 рази більшою товщина мантийного шару ($p < 0,001$) при майже однаковій товщині крайового шару нервової трубки в ділянці базальної пластинки заднього мозку. У крилоподібній пластинці ромбоподібного мозку в краніо-каудальному напрямку у 1,2 рази була більшою товщина нейроепітеліального шару, у 1,6 рази меншою товщина мантийного шару та у 1,7 рази меншою товщина крайового шару нервової трубки ($p < 0,01$).

Під час нейрогенезу відбувається міграція прогеніторних клітин з нейроепітеліального шару у мантийний та крайовий. Виявленні різні співвідношення розмірів даних шарів нервової трубки у базальній та крилоподібній пластинках у краніальному та каудальному відділах ромбоподібного мозку свідчать, ймовірно, про різну швидкість процесів нейрогенезу у даних пластинках, і, як наслідок, про різні темпи формування еферентних та аферентних нейронів.

Враховуючи зменшення розмірів нейроепітеліального шару та збільшення розмірів мантийного шару базальної пластинки у краніо-каудальному напрямку можна припустити, що процеси міграції, і, як наслідок, утворення рухових нейронів відбуваються швидше у каудальному відділі головного кінця нервової трубки, тобто на рівні довгастого мозку в ембріонів людини 6-7 тижнів. Зміни розмірів шарів нервової трубки у межах крилоподібної пластинки мали меншу статистичну значущість та менші показники в мантийному шарі, тому можна припустити, що процеси міграції прогеніторних клітин і утворення чутливих нейронів у крилоподібній пластинці відбуваються повільніше та в різних сегментах головного кінця нервової трубки - на майже однаковому рівні.

Усі макрометричні параметри довгастого мозку у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижень мали тенденцію до збільшення. Так, протягом плодового періоду пренатального онтогенезу людини довжина довгастого мозку ставала більшою у 3,2 рази, поперечний краніальний розмір довгастого мозку у 2,4 рази, поперечний каудальний - у 2,5 рази, передньо-задній розмір довгастого мозку - у 2,5 рази ($p < 0,01$) (рис. 1).

Під час проведеного статистичного аналізу виявлені нерівномірні періоди зміни макрометричних параметрів довгастого мозку протягом пренатального періоду онтогенезу людини. Прискорені темпи зростання всіх розмірів довгастого мозку виявлені у плодів людини 14-15 та 17-18 тиж.: довжини довгастого мозку - на 27,7 % та 24,1 % відповідно ($p < 0,01$), поперечного краніального розміру - на 26,2 % ($p < 0,01$) та 14,3 % ($p < 0,05$) відповідно, поперечного каудального розміру - на

22,8 % та 27,9 % відповідно ($p < 0,01$). Крім того, темпи зростання довжини довгастого мозку були більшими на 25,0 % і у плодів людини 12-13 тиж. ($p < 0,01$).

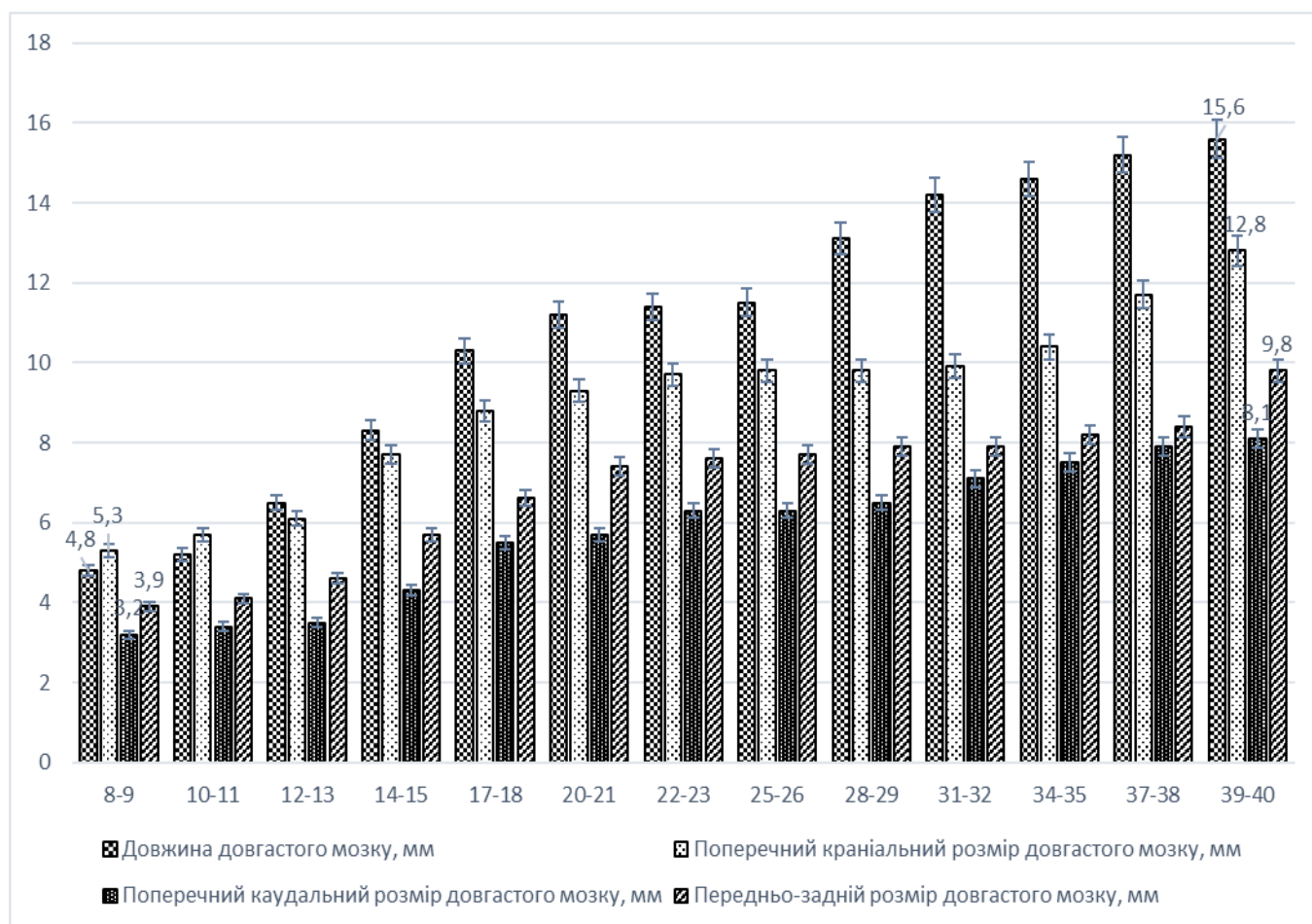


Рис. 1. Гістограма зміни макрометричних параметрів довгастого мозку у плодів людини різного гестаційного віку.

Отже, у плодовому періоді онтогенезу людини прискорені темпи зростання всіх розмірів довгастого мозку виявлені у плодів людини з 14 по 18 тиждень. Порівняти отримані результати з уже відомим не можливо, оскільки роботи, які б стосувались макрометричних параметрів довгастого мозку у плодів людини різного гестаційного терміну відсутні. Досліджуючи макрометричні параметри спинного мозку плодів людини В. С. Школьніков (2016) виявив періоди його інтенсивного та уповільненого росту. Інтенсивний ріст було виявлено у плодів людини з 14 по 18 тиж. (що характерно і для довгастого мозку за результатами нашого дослідження) та з 32 тиж. і до народження дитини.

У проведеному дослідженні виявлено закономірності зміни поздовжніх та поперечних розмірів довгастого мозку у плодів людини (рис. 1). Так, до 10-11 тиж. поперечний краніальний розмір довгастого мозку був більшим, ніж його довжина, а з 12-13 тиж. – довжина довгастого мозку була більшою від його поперечного краніального розміру і, з кожною наступною гестаційною групою, ставала більшою до 34-35 тиж.: у плодів людини 17-18 тиж. – на 17,0 % ($p < 0,05$), 28-29 тиж. – на 33,7 %, з 31-32 по 34-35 тиж. – на 43,4 % ($p < 0,01$). У плодів людини з 37-38 тиж. різниця

між вищевказаними розмірами ставала меншою і складала 29,9 %, а у плодів 39-40 тиж. – 21,8 % ($p < 0,01$).

Встановлено, що у плодів людини з 8-9 по 39-40 тиж. довжина довгастого мозку була більшою від його передньо-заднього розміру: у 8-9 тиж. різниця становила 23,0 % і поступово ставала більшою до 17-18 тиж. (56,1 %), надалі залишалась на майже однаковому рівні до 25-26 тиж., потім значно збільшувалась (до 65,8 %) у плодів людини 28-29 тижнів ($p < 0,01$). З 28-29 по 37-38 тижнів різниця між довжиною та передньо-заднім розміром довгастого мозку поступово зростала і у плодів людини 37-38 тиж. становила 80,9 % ($p < 0,01$). У плодів людини 39-40 тиж. дана різниця становила 59,2 % ($p < 0,01$).

Довжина та ширина олив мали тенденцію до збільшення протягом плодового періоду пренатального онтогенезу людини. З 8-9 по 39-40 тиж. гестації довжина правої оливи ставала більшою у 6,3 рази, а лівої оливи – у 6,5 раз, ширина правої оливи – у 8,4 рази, а лівої оливи – у 7,8 раз ($p < 0,001$). Більш інтенсивні темпи зростання розмірів олив виявлені у плодів 10-11, 12-13, 14-15, 17-18 та 20-21 тиж., а довжини правої та лівої оливи – і у плодів людини 28-29 тижнів. Більшу статистичну значущість даних розмірів олив виявлено у плодів людини 10-11, 12-13 та 17-18 тижнів. У плодів 10-11 тиж. довжина правої оливи була більшою на 31,2 % ($p < 0,01$), лівої оливи – на 40 % ($p < 0,01$), ширина правої оливи більшою на 80 %, лівої – на 60 % порівняно з показниками у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). У плодів людини 12-13 тиж. темпи зростання розмірів олив наступні: довжина правої оливи – на 33,3 %, лівої оливи – на 28,7 %, ширина правої оливи – на 44,4 %, лівої – на 75,0 % порівняно з показниками у плодів людини 10-11 тиж. ($p < 0,01$). У 17-18 тиж. темп зростання довжини правої оливи становив 27,3 %, лівої оливи – 41,9 %, ширини правої оливи 53,3 %, лівої оливи – 50,0 % порівняно з показниками у плодів людини 14-15 тиж. ($p < 0,01$).

Отже, терміни гестації, протягом яких відбувається інтенсивне збільшення розмірів олив, відрізняються від термінів гестації збільшення розмірів довгастого мозку, але процеси найбільш інтенсивного формоутворення довгастого мозку та олив завершуються до 17-18 тижнів.

У плодів людини 17-18 тиж. зі щілиною хребта, а також у сіамських близнюків виявлені менші значення всіх розмірів довгастого мозку, які відповідали аналогічним розмірам у плодів людини 14-15 тиж. без вад розвитку. Всі розміри довгастого мозку у плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією були меншими і відповідали аналогічним розмірам у плодів людини 10-11 тиж. без вад розвитку. У плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою всі розміри довгастого мозку відповідали гестаційному терміну, крім поперечного каудального, який на 17,0 % був меншим, ніж у плодів людини відповідної гестаційної групи без вад розвитку ($p < 0,05$). У плода людини 20-21 тиж. з баштовим черепом усі розміри довгастого мозку відповідали гестаційному терміну, крім поперечного краніального розміру, який на 18,2 % був більшим, ніж у плодів людини відповідної гестаційної групи без вад розвитку ($p < 0,05$).

Отже, враховуючи вищевказане можна припустити, що при мальформаціях незалежно від етіології та патогенетичних механізмів їх розвитку відбуваються порушення процесів формоутворення довгастого мозку, які у більшості випадків,

проявляються меншим значенням розмірів довгастого мозку, ніж у плодів людини без вад розвитку.

У ембріонів людини 6-7 тиж. в ЕШ на рівні довгастого мозку ми визначали видовжені клітини з різною інтенсивністю забарвлення ядер. Так, відомо, що до закриття каудального та краніального нейропор НСК активно діляться, утворюючи нові популяції, тому різна інтенсивність забарвлення ядер може вказувати на те, що клітини знаходились у різних фазах клітинного циклу. Виявлено, що у ембріонів 6-7 тиж. у нейроепітеліальному шарі присутні клітини, середня площа яких мала статистично значущі відмінності. Так, клітини, ядра яких інтенсивніше забарвлені гематоксиліном мали у 2,9 рази більше значення площі, ніж клітини з помірно забарвленими ядрами ($p < 0,001$).

У плодів людини 8-9 тиж. в ЕШ було виявлено кулясті нервові клітини, які нами були розділені на три типи: зі слабким, помірним та інтенсивним забарвленням ядер. Оскільки статистично значущих відмінностей у розмірах описаних клітин в епендимному шарі у плодів людини 8-9 тиж. не виявлено, то можна припустити, що у даному гестаційному терміні ЕШ представлений одним типом клітин – прогеніторними клітинами.

У плодів людини з 10-11 по 17-18 тиж. в ЕШ були виявлені різні за формою (кулясті та овальні) прогеніторні клітини, розміри яких не мали статистично значущих відмінностей. Площа даних клітин у процесі плодового періоду пренатального онтогенезу людини з кожним наступним гестаційним терміном ставала меншою, і у період з 10-11 по 17-18 тиж. стала меншою у 1,4 рази ($p < 0,01$). Так, у науковій літературі у плодів людини в ЕШ описані два типи клітин різної форми і, є припущення стосовно того, що клітини круглої форми це попередники нейробластів, а клітини овальної форми - це клітини радіальної глії і попередники гліобластів (Школьніков В.С., 2016).

У плодів людини з 20-21 тиж. в ЕШ розташованому на рівні трикутника під'язикового нерва та трикутника блукаючого нерва були виявлені клітини видовженої форми (таніцити), в яких ми визначали апікальний та базальний відростки. У кожній віковій групі виявлені статистично значущі відмінності в розмірах біполярних видовжених клітин та овальних (кулястих) клітин ЕШ. З 31 по 38 тиж. на рівні серединної борозни виявлені овальні та кулясті клітини, а видовжені біполярні клітини – в інших ділянках ЕШ, але на рівні трикутника під'язикового нерва вміст біполярних видовжених клітин становив дві третини, а на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля – одну третину.

У плодів людини 39-40 тиж. ЕШ був представлений одношаровою смужкою видовжених біполярних клітин (епендимоцитів), в якому на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля містилися поодинокі прогеніторні клітини овальної або кулястої форми.

Питання походження таніцитів на сьогодні є дискутабельним, оскільки частина дослідників вважає, що вони розвиваються з попередників гліальних клітин, а інша частина – з радіальних гліоцитів і є перехідною формою між радіальним гліоцитом та епендимоцитом. У дослідженнях J. Cloud (1990) з 20 тиж. гестації в епендимному шарі третього шлуночка виявлено інтенсивно GFAP-позитивні клітини, які за морфологією відрізнялися від прогеніторних клітин.

Автор, використовуючи методи електронної мікроскопії, довів, що дані клітини є таніцитами. З 37-38 тиж. у плодів людини в епендимному шарі J. Cloud (1990) описав клітини, які морфологічно відрізнялися від таніцитів і були GFAP-негативними, тобто епендимоцитами. У нашому дослідженні підтверджено морфометричні відмінності між клітинами епендимного шару, які за термінами їх зміни відповідали даним, одержаним у дослідженні J. Cloud (1990). Отримані дані стосовно різних типів клітин підтвержені і імуногістохімічним дослідженням, так, експресію маркера S100 виявлено з 20 тиж. лише в біполярних клітинах видовженої форми, тоді як в інших клітинах ЕШ вона відсутня. Експресія даного маркера була сильною до 40 тиж. гестації. Оскільки білок S100 залучений у процеси транскрипції, фосфорилування білків, диференціювання та інші енергетичні та метаболічні процеси у клітині, то можна припустити, що поява сильної експресії даного білка свідчить про процеси подальшого диференціювання, які відбуваються у таніцитах та з 37-38 тиж. – в епендимоцитах. Таким чином, за характером експресії маркера S100 можна припустити, що таніцит у процесі диференціювання перетворюється на епендимоцит.

Морфологічні, імуногістохімічні дані та морфометричні показники дозволили нам виявити наступні хронологічні закономірності зміни клітинного складу епендимного (нейроепітеліального) шару у ембріонів та плодів людини: у 6-7 тиж. в нейроепітеліальному шарі присутні НСК, які відрізнялися за інтенсивністю забарвлення їх ядер та площею, з 8 по 20 тиж. – лише одна популяція клітин, які відрізняються за формою – прогеніторні клітини, з 20 по 38 тиж. – дві популяції клітин – прогеніторні клітини та таніцити, з 38 тиж. – лише епендимоцити. Таким чином, з 8 по 20 тиж. клітини за морфометричними та морфологічними характеристиками між собою не відрізняються, тому віддиференціювати попередника нейрона або глії від клітин радіальної глії неможливо, і, як наслідок, в нашому дослідженні неможливо визначити походження таніцитів.

Маркером радіальної глії є антитіла до білка віментину. Під час проведеного дослідження за допомогою даного маркера встановлено, що у плодів людини до 14-15 тиж. базальний відросток волокон РГ пронизував наскрізь всю речовину довгастого мозку і досягав його піальної поверхні, у 17-18 тиж. – розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром, у 25-26 тиж. – не виходив за межі субвентрикулярної зони. З 31 по 40 тиж. у речовині довгастого мозку розташовувалися лише залишки волокон РГ. Також, встановлено поперечний напрямок волокон РГ у ділянці серединного шва довгастого мозку у плодів людини до 10-11 тиж., особливо виражений поперечний напрямок волокон виявлений між серединним швом та нижнім оливним комплексом.

У дослідженнях характеру експресії віментину у спинному мозку ембріонів та плодів людини В. С. Школьніков (2016) виявив відносно високу експресію на 6-7 та 8-9 тиж., а на 11-12 тиж. волокна радіальної глії простежувалися тільки на деякій відстані від центрального каналу, з 22-23 тиж. – у нейроепітелії. Якщо у вищенаведеному дослідженні вкорочення волокон радіальної глії спинного мозку виявлено у плодів людини 11-12 тиж., то у нашому дослідженні воно зафіксовано у

17-18 тиж., що свідчить про більш пізні терміни завершення міграції клітин у довгастому мозку.

Низький рівень експресії маркера Ki-67 в ЕШ виявлений у ембріонів та плодів людини з 6-7 по 39-40 тиждень. Встановлено тенденцію до зменшення рівня експресії даного маркера у всіх ділянках ЕШ ембріонів та плодів людини з 6-7 по 39-40 тиждень. У всіх досліджуваних групах ембріонів та плодів людини нижчий рівень експресії Ki-67 встановлений у ділянці серединної борозни порівняно з іншими ділянками ЕШ. До 17-18 тиж. рівень експресії Ki-67 був більшим у ділянці позаднього поля, а з 17-18 по 39-40 тиж. вищий рівень експресії даного маркера встановлено в ділянці трикутника під'язикового нерва порівняно з іншими ділянками ЕШ, що свідчить про неоднакову проліферативну активність прогеніторних клітин різних ділянок даного шару під час пренатального періоду онтогенезу людини. Статистично значущим зменшення рівня експресії в кожній наступній віковій групі стає у всіх ділянках ЕШ з 31-32 по 39-40 тиждень. Встановлено сильну експресію антиапоптотичного білка Bcl-2 по всій довжині ЕШ у ембріонів та плодів людини з 6-7 по 17-18 тиждень. З 20-21 по 39-40 тиждень виявлено помірну експресію Bcl-2 у всіх ділянках ЕШ.

З 6-7 по 39-40 тиж. довжина ЕШ на рівні дорсальної поверхні довгастого мозку стає більшою у 2,4 рази, його товщина на рівні серединної борозни стає меншою у 2,7 рази, товщина на рівні трикутника під'язикового нерва стає меншою у 4,2 рази, на рівні трикутника блукаючого нерва стає меншою в 9,9 раз і на рівні позаднього поля стає меншою у 12,6 рази ($p < 0,001$) (рис. 2).

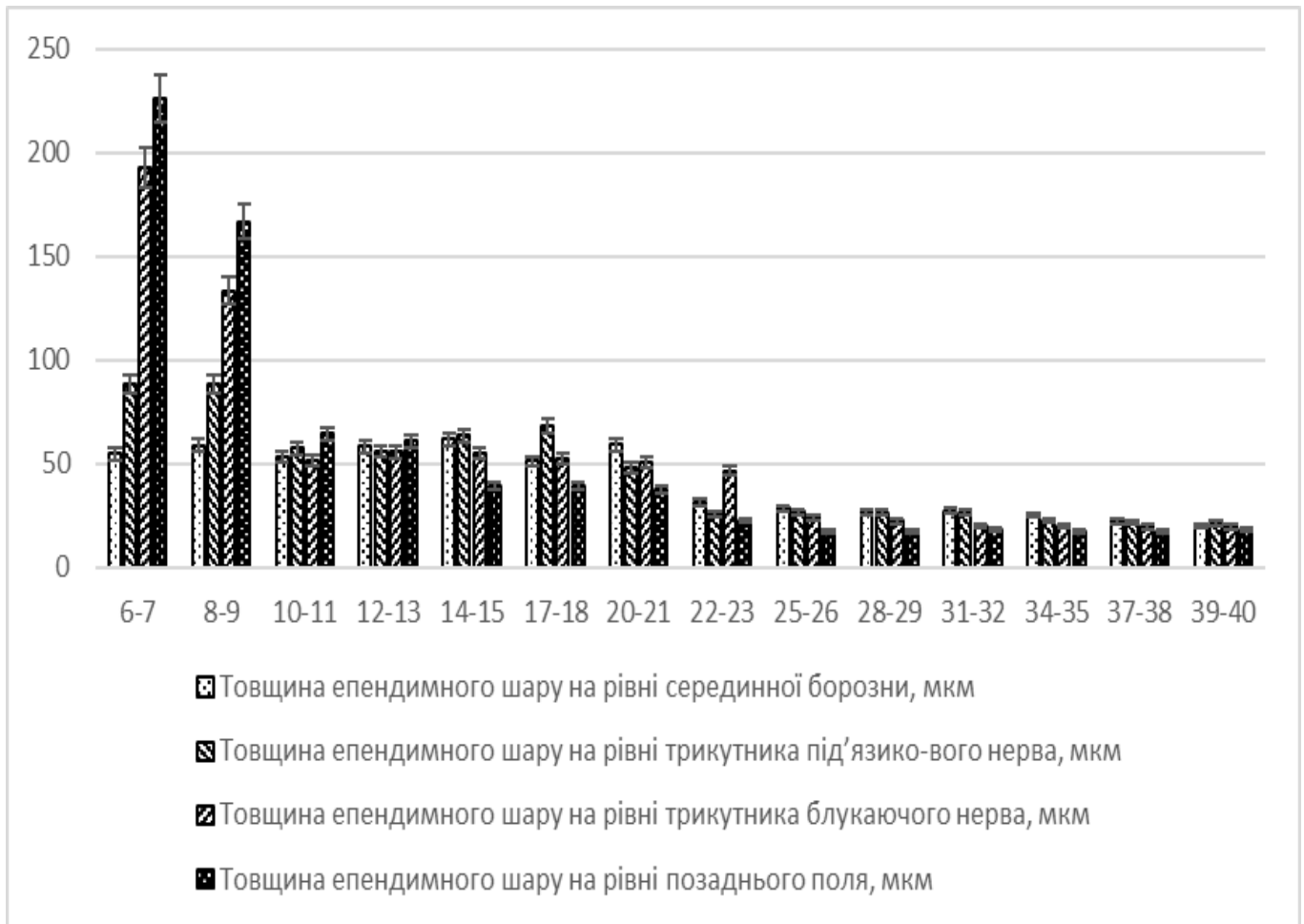


Рис. 2. Гістограма зміни товщини епендимного шару, який вкриває дорсальну поверхню довгастого мозку.

Найшвидші темпи зростання довжини епендимного шару на 52,9 % виявлені у плодів людини 8-9 тиж. порівняно з даним показником у ембріонів 6-7 тиж. ($p < 0,01$). Найвищі темпи зменшення товщини ЕШ на рівні позаднього поля та трикутника під'язикового нерва (у 2,6 рази) виявлені у плодів людини 10-11 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Більш інтенсивне зменшення товщини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва (на 46 %) та серединної борозни (на 47,5 %) виявлені у плодів людини 22-23 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 20-21 тиж. ($p < 0,01$).

Отже, дане дослідження виявило, що морфометричні параметри епендимного шару, який межує з дорсальною поверхнею довгастого мозку найбільш інтенсивно змінюються в ранньому пренатальному періоді розвитку людини, до 10-11 тиж. гестації.

Встановлені закономірності зміни товщини ЕШ в різних ділянках довгастого мозку можуть вказувати на різну послідовність міграції попередників нейро- та гліобластів з різних частин ЕШ під час внутрішньоутробного періоду розвитку. Оскільки товщина ЕШ у ділянці позаднього поля та трикутника під'язикового нерва з 6-7 по 10-11 тиж. стає меншою відповідно у 3,7 та 3,5 рази ($p < 0,001$) при значно меншій зміні товщини ЕШ в ділянці трикутника під'язикового нерва і серединної борозни на 35,3 % ($p < 0,01$) і 3,1 % ($p > 0,05$) відповідно, то можна

зробити припущення про швидші темпи міграції клітин з 6-7 по 10-11 тиж. у дорсальних відділах епендимного шару довгастого мозку ембріонів та плодів людини порівняно з його вентральними відділами. У плодів людини з 25-26 тиж. і в наступних вікових групах статистично значимих відмінностей товщини ЕШ у різних його ділянках не виявлено, що ймовірно вказує на завершення міграційних процесів у довгастому мозку до даного терміну гестації.

У сіамських близнюків 17-18 тиж. встановлено, що довжина ЕШ на 13,6 % була більшою від його довжини у відповідній гестаційній групі без вад розвитку ($p < 0,05$). У плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою встановлено на 32,9 % менше значення товщини ЕШ в ділянці трикутника під'язикового нерва ($p < 0,01$) та на 13,7 % менше значення довжини ЕШ ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками у відповідній гестаційній групі без вад розвитку. У плода людини 20-21 тиж. з баштовим черепом встановлено на 25,5 % більше значення товщини ЕШ в ділянці трикутника під'язикового нерва порівняно з даним показником у плодів людини 20-21 тиж. без вад розвитку ($p < 0,01$). У плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією морфометричні параметри епендимного шару відповідали аналогічним параметрам плодів людини 8-9 тиж. без вад розвитку. У плодів людини з досліджуваними вадами розвитку імуногістохімічні показники відповідали їх гестаційному терміну, крім експресії маркера проліферації Ki-67 у плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією, рівень експресії якого був значно нижчим (в 9,5 рази), ніж у відповідній гестаційній групі без вад розвитку і становив $1,65 \pm 0,12$ % (рис. 3).

Отже, у плодів людини з мальформаціями найбільш значні зміни в структурі та розмірах епендимного шару виявлені при аненцефалії, незначні зміни довжини епендимного шару та його товщини – при інших досліджуваних вадах розвитку.

Структура ПЯ в ранньому пренатальному періоді розвитку людини (до 12 тиж. внутрішньоутробного розвитку) була описана в наукових працях J. W. Brown (1990). У нашому дослідженні встановлено появу чітко відмежованого подвійного ядра у плодів людини 8-9 тиж. внутрішньоутробного розвитку, що підтверджується і в роботах J.W. Brown (1990), який встановив формування ростральної частини ядра у плодів людини 8 тиж. і каудальної його частини у плодів 9 тиж. гестації. До 14-15 тиж. встановлено звужену ростральну та розширену каудальну частину ПЯ, з 14-15 тиж. і до кінця пренатального періоду онтогенезу дана закономірність втрачалась. Погоджується і з дослідженнями J. W. Brown (1990) виявлений у нашому дослідженні ростро-каудальний градієнт розвитку подвійного ядра.

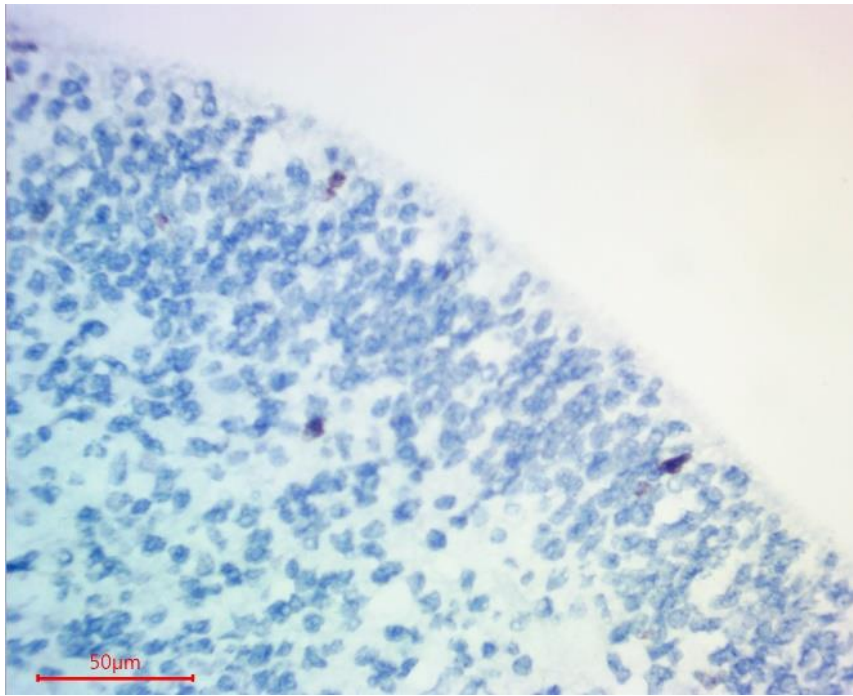


Рис. 3. Низький рівень експресії білка Ki-67 в нейральних стовбурових клітинах епендимного шару у плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією; x100.

Встановлено у 21,0 раз більше значення середньої площі правого ПЯ та у 18,0 раз більше значення середньої площі лівого ПЯ у плодів людини 31-32 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ПЯ встановлено у віковій групі 10-11 тиж. гестації порівняно з віковою групою 8-9 тиж. - у 2,0 рази правого та лівого ПЯ ($p < 0,001$). Нижчі темпи зростання середньої площі ПЯ виявлені у вікових групах 22-23 тиж. - на 60 % правого і на 51,2 % лівого ПЯ, 12-13 тиж. - на 50,5 % правого та на 50,9 % лівого ПЯ, 31-32 тиж. - на 40,7 % правого і на 50,8 % лівого ПЯ ($p < 0,001$), 28-29 тиж. - на 32,7 % правого і на 44,5 % лівого ПЯ, 25-26 тиж. - на 28,4 % правого і на 33,8 % лівого ПЯ та 14-15 тиж. - на 26,6 % правого і на 35,0 % лівого ПЯ ($p < 0,01$) порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп. Таким чином, більш інтенсивний ріст даного ядра встановлено з 8-9 по 14-15 тиж. і з 22-23 по 31-32 тиж., повільний ріст - з 17-18 по 20-21 тижні.

Каріохромні нейробласти у ПЯ були виявлені у плодів людини 8-9 тиж., соматохромні - 12-13 тиж., ядрце в ядрах нейробластів - з 14-15 тиж., речовина Ніссля в цитоплазмі та гетерохроматин в ядрці нейробластів - з 20-21 тижня. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів ПЯ: в 8-9 тиж. - куляста форма, 14-15 тиж. - овальна, 20-21 тиж. - полігональна, 34-35 тиж. - зірчаста мультиполярна. Поява експресії маркера S100 і дифузний її характер було встановлено у нейробластах ПЯ у плодів людини з 17-18 тижнів. Рівень експресії даного маркера був низьким з 17-18 тиж. ($5,1 \pm 0,1$ % S100 позитивних клітин), помірним - з 31-32 тиж. ($32,4 \pm 0,9$ % S100 позитивних клітин) та сильним - з 34-35 тиж. ($61,3 \pm 1,8$ % S100 позитивних клітин). Найбільш інтенсивні темпи зростання експресії S100 у нейробластах ПЯ виявлені у плодів людини 22-23, 25-26 та 34-35 тиж. ($p < 0,001$). Встановлено помірну позаклітинну

експресію синаптофізину по периметру нейробластів ПЯ у плодів людини з 25-26 тиж., та сильну експресію – з 25-26 по 39-40 тижні.

Виявлено у 7,0 раз більше значення середньої площі нейробластів ПЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ПЯ встановлений у віковій групі 10-11 тиж. порівняно з показником у плодів людини 8-9 тиж. – у 2,0 рази ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ПЯ були зафіксовані у вікових групах 12-13 тиж. (на 68,1 %), 17-18 тиж. (на 35,9 %), 14-15 тиж. (на 31,2 %) порівняно з аналогічними даними у плодів людини попередніх вікових груп ($p < 0,01$).

Встановлено у 4,7 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ПЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Середня площа ядер нейробластів ПЯ найбільші темпи зростання (на 55,2 %) мала у віковій групі 14-15 тиж. порівняно з даним показником у плодів людини 12-13 тиж. ($p < 0,001$). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ПЯ (на 26,6 %) виявлено у плодів людини 12-13 тиж., а також у плодів людини 25-26 тиж. (на 23,6 %) порівняно з аналогічними показниками у плодів людини 10-11 та 22-23 тиж. відповідно ($p < 0,01$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ПЯ (на 16,6 %, 13,4 %, 11,1 %) виявлено у плодів людини 28-29, 31-32, 34-35 тиж. відповідно, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини 25-26, 28-29 та 31-32 тиж. ($p < 0,05$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст нейробластів та ядер нейробластів ПЯ встановлено з 8-9 по 14-15 тиж., а ядер нейробластів – і у плодів людини 22-23 тижнів.

Сформоване ЯПН, яке локалізоване в типовому місці розташування у довгастому мозку виявлено у плодів людини з 8-9 тиж. внутрішньоутробного розвитку, що узгоджується з єдиним дослідженням раннього гістогенезу даного ядра виконаним А. Pearson (1939). Як і в дослідженнях А. Pearson (1939), в нашому дослідженні встановлено, що у плодів 8-9 тиж. дане ядро представлене бічною та присередньою групою нервових клітин, а з 10-11 тиж. – вентральною та дорсальною групами клітин.

Встановлено у 38,3 рази більше значення середньої площі правого ЯПН та у 35,3 рази більше значення середньої площі лівого ЯПН у плодів людини 39-41 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ЯПН встановлений у віковій групі 10-11 тиж. гестації (у 3,0 рази правого та лівого ЯПН) порівняно з аналогічним показником у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЯПН зафіксовані у вікових групах 12-13 тиж. гестації: правого ядра – на 83,0 %, лівого ядра – на 82,3 %; 37-38 тиж.: правого ядра – на 70,0 %, лівого ядра – на 56,2 %; 39-40 тиж.: правого ядра – на 60,8 %, лівого ядра – на 56,0 % порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11, 34-35 та 37-38 тиж. відповідно ($p < 0,001$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ЯПН встановлені у вікових групах 22-23 тиж.: правого ядра – на 43,1 %, лівого ядра – на 48,7 %; 20-21 тиж.: правого ядра – на 40,3 %, лівого ядра – на 31,7 % порівняно з даними показниками у плодів людини 20-21 та 17-18 тиж. відповідно ($p < 0,01$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст даного ядра встановлено з 8-9 по 12-13 тиж. і з 17-18 по 22-23 тиж. та з 34-35 по 39-40 тиж., повільний ріст – з 14-15 по 17-18 тиж. та з 25-26 по 34-35 тиж..

Каріохромні нейробласти у ЯПН були виявлені у плодів людини 8-9 тиж., соматохромні – 17-18 тиж., ядрце в ядрах нейробластів – з 20-21 тиж., речовина Ніссля у цитоплазмі та гетерохроматин в ядрці нейробластів – з 22-23 тижнів. Протягом пренатального періоду онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів ЯПН: у 8-9 тиж. – куляста форма, 17-18 тиж. – овальна, 25-26 тиж. – полігональна, 37-38 тиж. – зірчаста мультиполярна. Поява полігональних нейробластів у плодів після 20 тиж. вагітності у ЯПН встановлена в дослідженнях Lavezzi A. M. (2010) і підтверджена у нашому дослідженні.

Поява експресії маркера S100 і дифузний її характер у цитоплазмі та вогнищевий в ядрі було встановлено у нейробластах ЯПН у плодів людини з 22-23 тижнів. Рівень експресії даного маркера був низьким з 22-23 тиж. ($9,4 \pm 0,3$ % S100 позитивних клітин), помірним – з 34-35 тиж. ($35,1 \pm 1,0$ % S100 позитивних клітин) та сильним – з 37-38 тиж. ($67,2 \pm 2,0$ % S100 позитивних клітин). Найбільш інтенсивні темпи зростання експресії S100 виявлені у плодів людини 25-26 та 37-38 тиж. ($p < 0,001$). Встановлено позаклітинну експресію синаптофізину у ЯПН у плодів людини з 20-21 тиж., помірну – з 34-35 тиж. та сильну – з 37-38 тиж.

Виявлено у 4,8 раз більше значення середньої площі нейробластів ЯПН у плодів людини 34-35 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). У 1,4 раз менше значення середньої площі нейробластів ЯПН встановлено у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 34-35 тиж. ($p < 0,05$). Підтвердження отриманих результатів ми знайшли в дослідженні Lavezzi A. M. (2010), в якому було встановлено, що відразу ж після народження в ЯПН збільшується вміст мілких інтернейронів. Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ЯПН (на 93,7 %) встановлений у віковій групі 17-18 тиж. гестації порівняно з показниками у віковій групі 14-15 тиж. ($p < 0,001$). Нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЯПН (на 67,1 %) зафіксовані у віковій групі 10-11 тиж. гестації порівняно з показниками у віковій групі 8-9 тиж. ($p < 0,001$), а також у віковій групі 14-15 тиж. (на 15,0 %) порівняно з показниками у віковій групі 12-13 тиж. ($p < 0,05$).

Встановлено у 4,5 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЯПН у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Встановлено, що середня площа ядер нейробластів ЯПН найбільші темпи зростання (на 76,7 %) мала у віковій групі 14-15 тиж. порівняно з показниками у плодів людини 12-13 тиж. ($p < 0,001$). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯПН (на 24,6 %) виявлено у плодів людини 39-40 тиж., а також у плодів людини 34-35 тиж. (на 18,4 %) порівняно з показниками у вікових групах 37-38 та 31-32 тиж. відповідно ($p < 0,01$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯПН (на 14,9 %, 13,7 %, 11,3 % відповідно) виявлені у плодів людини 10-11, 37-38, 22-23 тиж. відповідно, порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9, 34-35 та 20-21 тижнів ($p < 0,05$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст нейробластів ЯПН встановлено у плодів людини 10-11 та 17-18 тиж., а ядер нейробластів ЯПН – у плодів людини 14-15 тижнів.

У сіамських близнюків 17-18 тиж. виявлено більшу площу нейробластів ПЯ (в правого плода – у 1,5 рази, в лівого плода – у 1,3 рази), а також більшу площу ядер нейробластів ПЯ (у 1,5 рази в правого та лівого плода) порівняно даними показниками у плодів відповідної гестаційної групи без вад розвитку ($p < 0,01$). У плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою в ЯПН виявлені поодинокі великі нервові клітини, площа яких становила до $1021,4 \pm 30,2$ мкм². У плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою середнє значення площі нейробластів ЯПН у 2,4 рази більше, а середнє значення площі ядер нейробластів ЯПН у 1,6 рази більше, ніж у плодів відповідної гестаційної групи без вад розвитку ($p < 0,01$). У плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією ПЯ не виявлено, а розміри нейробластів ЯПН відповідали аналогічним розмірам у плодів людини 10-11 тиж. без вад розвитку.

Ядра нижнього оливного комплексу (НОК) у пренатальному періоді онтогенезу людини виявлені в ембріонів та плодів людини у наступній послідовності: 6-7 тиж. – ГОЯ, 8-9 тиж. – ГОЯ та ПДОЯ, 10-11 тиж. – ГОЯ, ПДОЯ та ЗДОЯ. ГОЯ з 6-7 по 14-15 тиж. мало вигляд U-подібної пластинки, з 17-18 тиж. в ГОЯ виявлено 1-2 зубці, з 20-21 по 39-40 тиж. все ядро мало вигляд звивистої зубчастої пластинки.

Середня площа лівого ГОЯ в процесі пренатального періоду онтогенезу людини мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 12-13 тиж., правого ГОЯ – з 8-9 по 14-15 тижні. Виявлено тенденцію до зменшення середньої площі ГОЯ у плодів людини з 12-13 тиж. лівого та 14-15 тиж. правого ядра до 20-21 тижні. У плодів людини з 22-23 по 31-32 тиж. середня площа ГОЯ мала тенденцію до поступового збільшення, з 31-32 тиж. по 39-40 тиж. залишалась на майже однаковому рівні. Темп зростання середньої площі ГОЯ був найвищим у віковій групі 10-11 тиж.: правого ядра – у 5,0 раз, лівого ядра – у 7,5 рази порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$).

Встановлено у 4,8 рази більше значення середньої площі правого ПДОЯ та у 7,8 раз більше значення середньої площі лівого ПДОЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Середня площа ПДОЯ найбільші темпи зростання (у 1,7 раз правого ядра та у 2,4 рази лівого ядра) мала у віковій групі 10-11 тиж. порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Нижчі темпи зростання середньої площі ПДОЯ (на 40 % правого та на 58,3 % лівого ядра) виявлено у плодів людини 20-21 тиж., а також у плодів людини 22-23 тиж. (на 33,3 % правого та на 36,8% лівого ядра) порівняно з даними показниками у плодів 17-18 та 20-21 тиж. відповідно ($p < 0,01$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ПДОЯ (на 19,4 % правого та на 20,7 % лівого ядра) виявлено у плодів людини 28-29 тиж., а також у плодів людини 25-26 тиж. (на 10,7 % правого та на 11,5 % лівого ядра) порівняно з даними показниками у плодів 25-26 та 22-23 тиж. відповідно ($p < 0,05$).

Встановлено у 4,2 рази більше значення середньої площі правого ЗДОЯ та у 5,0 раз більше значення середньої площі лівого ЗДОЯ у плодів людини 39-40 тиж.

порівняно з даними показниками у плодів 10-11 тиж. ($p < 0,001$). Середня площа ЗДОЯ найбільші темпи зростання (у 2,7 рази правого ядра та у 1,8 рази лівого ядра) мала у віковій групі 14-15 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 12-13 тиж. ($p < 0,001$). Нижчі темпи зростання середньої площі ЗДОЯ (на 23,5 % правого та на 22,2 % лівого ядра) виявлено у плодів людини 31-32 тиж., а також у плодів людини 28-29 тиж. (на 13,3% правого та на 28,6 % лівого ядра) порівняно з даними показниками у плодів людини 28-29 та 25-26 тиж. відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, розміри ядер нижнього оливного комплексу у процесі пренатального періоду онтогенезу людини зростають асинхронно. Найбільш інтенсивні темпи зростання розмірів головного оливного ядра виявлені у плодів людини 10-11 тиж., присереднього додаткового оливного ядра – 10-11 та 20-21 тиж., заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів.

Каріохромні нейробласти в ядрах НОК були виявлені у плодів людини 14-15 тиж., соматохромні – 20-21 тиж., ядерце в ядрах нейробластів – з 26-28 тиж., речовина Ніссля у цитоплазмі та гетерохроматин в ядерці нейробластів – з 31-32 тижнів. Протягом пренатального періоду онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів НОК: у 8-9 тиж. – куляста форма, 17-18 тиж. – овальна, 37-38 тиж. – полігональна. Слабкий рівень експресії S100 встановлений у цитоплазмі нейробластів НОК у плодів людини з 37-38 тиж. ($4,8 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин у ГОЯ, $5,2 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин у ПДОЯ та $4,9 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин у ЗДОЯ) та у плодів людини 39-40 тиж. ($5,1 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин у ГОЯ, $4,9 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин у ПДОЯ та $5,3 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин у ЗДОЯ). В ядрах нейробластів білок S100 не виявлений. Експресія синаптофізину в ядрах НОК з 6-7 по 39-40 тиж. не виявлена. З 8-9 тиж. на гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до синаптофізину всі ядра НОК чітко відмежовувались від оточуючої речовини довгастого мозку. З 10-11 тиж. у ГОЯ виявлені волокна оливо-мозочкового шляху, з кожною наступною віковою групою ставала більшою частка волокон, які заходили у ворота та оточували по периферії ГОЯ.

У вітчизняній науковій літературі в наукових працях Л. Д. Старличанової (1979) були спроби встановити подібність розвитку ядер нижнього оливного комплексу та зубчастого ядра мозочка. Дослідження виконано на 32 об'єктах головного мозку. Автором описана зміна форми та розмірів нервових клітин головного оливного ядра у плодів людини від 4 до 10 місяців внутрішньоутробного розвитку. В даному дослідженні визначені лише лінійні розміри клітин, в нашому дослідженні встановлена середня площа ядер нижнього оливного комплексу та клітин і їх ядер. У дослідженнях В. Narasinga Rao (2013), виконаних на мозку 25 плодів різного гестаційного віку, встановлено, що ядра нижнього оливного комплексу у плодів 20 тиж. гестації представлені кулястими недиференційованими нейронами. В нашому дослідженні встановлено, що процеси диференціювання нейронів починаються з 10-11 тиж. внутрішньоутробного розвитку, коли цитохромні нейробласти змінюються каріохромними. Також В. Narasinga Rao (2013) встановлено, що диференціювання нейронів за формою на овальні, кулясті та мультиполярні розпочиналось після 40 тиж. гестації, в нашому дослідженні

встановлено терміни появи овальних (17-18 тиж.) та мультиполярних (37-38 тиж.) нейробластів.

Встановлено у 12,2 рази більше значення середньої площі нейробластів ГОЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у ембріонів людини 6-7 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ГОЯ встановлений у віковій групі 20-21 тиж. (у 2,0 рази) та у віковій групі 17-18 тиж. (на 83,8 %) порівняно з даними показниками у плодів 17-18 та 14-15 тиж. відповідно ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ГОЯ виявлені у вікових групах 8-9 та 10-11 тиж. (на 44,5 % та 39,3 % відповідно) порівняно з показниками у ембріонів 6-7 та плодів 8-9 тиж. відповідно ($p < 0,01$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ГОЯ зафіксовані у вікових групах 28-29 тиж., 31-32 тиж., 34-35 тиж. (на 14,6 %, 9,8 %, 10,9 % відповідно) порівняно з даними показниками у плодів 25-26, 28-29 та 31-32 тижнів ($p < 0,05$).

Виявлено у 8,1 раз більше значення середньої площі нейробластів ПДОЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ПДОЯ встановлено у віковій групі 25-26 тиж. (у 2,0 рази) порівняно з віковою групою 22-23 тиж. ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ПДОЯ зафіксовані у вікових групах 10-11 тиж., 17-18 тиж. та 28-29 тиж. (на 41,1 %, 28,5 % та 23,3 % відповідно) порівняно з даними показниками у плодів 8-9, 14-15 та 25-26 тиж. ($p < 0,01$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ПДОЯ зафіксовані у вікових групах 20-21 тиж., 22-23 тиж., 31-32 тиж. та 34-35 тиж. (на 12,4%, 10,6%, 14,1% та 14,4% відповідно) порівняно з даними показниками у плодів 17-18, 20-21, 28-29 та 31-32 тижнів ($p < 0,05$).

Встановлено у 7,5 раз більше значення середньої площі нейробластів ЗДОЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ЗДОЯ встановлений у віковій групі 17-18 тиж. (на 95,1 %) та у віковій групі 20-21 тижня (на 60,8 %) порівняно з показниками у плодів людини 14-15 та 17-18 тиж. відповідно ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЗДОЯ виявлені у вікових групах 25-26 тиж., 28-29 тиж., 31-32 тиж., 37-38 тиж. та 39-40 тиж. (на 22,2%, 18,8%, 11,6%, 9,1% та 14,5% відповідно) порівняно з даними показниками у плодів людини 22-23, 25-26, 28-29, 34-35 та 37-38 тижнів ($p < 0,05$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст нейробластів головного та заднього додаткового оливних ядер нами виявлений у плодів людини 17-18 та 20-21 тиж., нейробластів присереднього додаткового оливного ядра - у плодів людини 25-26 тижнів.

Встановлено у 4,3 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ГОЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тиж. ($p < 0,001$). Середня площа ядер нейробластів ГОЯ найшвидші темпи зростання мала у віковій групі 25-26 тиж. (на 36,6 %) та у віковій групі 17-18 тиж. (на 28,8 %) порівняно з показниками у попередніх вікових групах плодів ($p < 0,01$). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ГОЯ виявлено у вікових групах 14-15 тиж., 20-21 тиж., 28-29 тиж., 34-35 тиж., 37-38 тиж., 39-40 тиж. (на

19,7 %, 9,2 %, 17,1 %, 11,9 %, 14,4 %, 12,0 % відповідно) порівняно з показниками у плодів людини 12-13, 17-18, 25-26, 31-32, 34-35, 37-38 тижнів ($p < 0,05$).

Виявлено у 4,3 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ПДОЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тиж. ($p < 0,001$). Середня площа ядер нейробластів ПДОЯ найбільші темпи зростання мала у віковій групі 25-26 тиж. (на 37,0 %) та у віковій групі 17-18 тиж. (на 32,9 %) порівняно з показниками у попередніх вікових групах ($p < 0,01$). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ПДОЯ виявлено у вікових групах 12-13 тиж., 14-15 тиж., 20-21 тиж., 37-38 тиж., 39-40 тиж. (на 13,0 %, 14,7 %, 14,1 %, 18,2 %, 17,5 % відповідно) порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11, 12-13, 17-18, 34-35, 37-38 тижнів ($p < 0,05$).

Встановлено у 5,1 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЗДОЯ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тиж. ($p < 0,001$). Середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ найбільші темпи зростання мала у віковій групі плодів людини 14-15 тиж. (на 45,0 %) порівняно з показниками у віковій групі плодів людини 12-13 тижнів ($p < 0,01$). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЗДОЯ виявлено у вікових групах 17-18 тиж., 20-21 тиж., 25-26 тиж., 28-29 тиж., 31-32 тиж., 37-38 тиж. (на 16,4 %, 16,5 %, 23,2 %, 20,4 %, 9,2 %, 24,4 % відповідно) порівняно з даними показниками у плодів людини 14-15, 17-18, 22-23, 25-26, 28-29, 34-35 тижнів ($p < 0,05$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст ядер нейробластів головного і присереднього додаткового оливних ядер встановлено у плодів людини 17-18 та 25-26 тиж., нейробластів заднього додаткового оливного ядра – у плодів людини 14-15 тижнів.

Макроструктура головного оливного ядра у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* та у сіамських близнюків 17-18 тижнів відповідала структурі даного ядра у плодів людини 14-15 тижнів без вад розвитку. У плода людини 17-18 тиж. з аненцефілією сформовані ядра НОК не були виявлені. В місці типової локалізації даних ядер розташовувались малодиференційовані цитохромні нейробласти.

Сформоване ЗЯБН виявлялось у плодів людини з 8-9 тиж., з 14-15 тиж. було представлене двома суб'ядрами (вентральним та дорсальним), а з 17-18 тиж. по 39-40 тиж. – трьома суб'ядрами (вентральним, дорсальним та каудальним).

Ранній ембріогенез ЗЯБН було описано в наукових працях G. Cheng (2008). Дослідження проведено на плодах людини з 9 по 26 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Автором встановлено наявність двох суб'ядерних комплексів даного ядра починаючи з 13 тиж. і трьох – з 15 тиж. пренатального періоду розвитку. Пізній ембріогенез заднього ядра блукаючого нерва описаний Т. Nara (1991). Дослідження проведено на 10 плодах людини від 16 до 40 тиж. гестації. Виявлено, що з 16 тиж. дане ядро представлене трьома суб'ядерними комплексами. У нашому дослідженні встановлено, що ЗЯБН представлене двома суб'ядерними комплексами з 14-15 тиж. гестації, трьома – з 17-18 тижнів.

Встановлено у 27,5 раз більше значення середньої площі правого ЗЯБН та у 16,0 раз більше значення площі лівого ЗЯБН у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$).

Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ЗЯБН (у 2,6 рази правого ядра та у 3,0 рази лівого ядра) виявлений у віковій групі плодів людини 17-18 тиж. порівняно з даним показником у плодів людини 14-15 тиж. ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЗЯБН зафіксовані у віковій групі 10-11 тиж. (в 2,0 рази правого та лівого ядра) порівняно з показниками у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$).

У вікових групах плодів людини 25-26 та 34-35 тиж. темпи зростання правого ЗЯБН становили – 37,5 % та 20,7 % відповідно ($p < 0,05$), лівого ЗЯБН становили – 50,0 % та 25,0 % відповідно ($p < 0,01$) порівняно з даними показниками у плодів людини 22-23 та 31-32 тижнів.

Таким чином, найбільш інтенсивні темпи зростання розмірів заднього ядра блукаючого нерва виявлені у плодів людини 10-11 та 17-18 тижнів.

Каріохромні нейробласти у ЗЯБН були виявлені у плодів людини 10-11 тиж., соматохромні – 14-15 тиж., ядрце в ядрах нейробластів – з 17-18 тиж., речовина Ніссля у цитоплазмі та гетерохроматин в ядрці нейробластів – з 20-21 тижнів. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів ЗЯБН: у 8-9 тиж. – куляста форма, 17-18 тиж. – овальна, 20-21 тиж. – полігональна. Низький рівень експресії S100 встановлено у цитоплазмі нейробластів ЗЯБН у плодів людини з 37-38 тиж. ($3,1 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин) та у плодів людини 39-40 тиж. ($3,5 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин). В ядрах нейробластів білок S100 не виявлений.

У плодів людини 39-40 тиж. встановлено у 7,2 рази більше значення середньої площі нейробластів ЗЯБН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ЗЯБН встановлено у віковій групі плодів людини 10-11 тиж. (на 69,2 %) порівняно з аналогічним показником у плодів людини 8-9 тижнів. Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЗЯБН виявлені у плодів людини 17-18 та 20-21 тиж. (на 40,1 % та 46,4 % відповідно) порівняно з аналогічними показниками у плодів 14-15 та 17-18 тиж. відповідно ($p < 0,01$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЗЯБН виявлені у плодів людини 12-13 та 34-35 тиж. (на 26,7 % та 22,5 % відповідно) порівняно з аналогічними показниками у плодів 10-11 та 31-32 тижнів ($p < 0,05$).

У плодів людини 39-40 тиж. встановлено в 10,2 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН на 66,9 %, 61,2 % та 52,0 % встановлено у вікових групах плодів людини 10-11, 37-38 та 39-40 тиж. відповідно порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН виявлені у плодів людини 12-13 та 25-26 тиж. (на 47,5 % та 33,4 % відповідно) порівняно з аналогічними показниками у плодів 10-11 та 22-23 тижнів ($p < 0,05$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст нейробластів ЗЯБН встановлено у плодів людини 10-11 тиж., а ядер нейробластів – у плодів людини 10-11, 37-38 та 39-40 тижнів.

Макроструктура ЗЯБН у плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою відповідала макроструктурі даного ядра у плодів людини 14-15 тиж. без вад розвитку. У плода людини 20-21 тиж. з баштовим черепом встановлено в 1,9 рази менше значення середньої площі ЗЯБН порівняно з показником у плодів людини без вад розвитку відповідної гестаційної групи ($p < 0,01$). У плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією сформоване ЗЯБН відсутнє, в типовому місці його розташування виявлено малодиференційовані цитохромні нейробласти.

У людини пренатальний розвиток ЯОШ досліджував G. Cheng (2006). В свої науковій праці він детально описав розвиток 10 суб'ядер ядра одинокого шляху у плодів людини від 9 до 35 тижнів. Проте не дослідженою залишалась зміна структури клітин та морфометричні параметри даного ядра та його нейробластів під час пренатального періоду онтогенезу людини.

ЯОШ було виявлено у плодів людини з 8-9 тижнів. Встановлено у 33,0 рази більше значення середньої площі правого ЯОШ та у 40,3 рази більше значення площі лівого ЯОШ у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ЯОШ (у 5,3 рази правого ядра та у 6,4 рази лівого ядра) виявлений у віковій групі плодів людини 12-13 тиж. порівняно з показниками у плодів людини 10-11 тиж. ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЯОШ виявлені у плодів людини 37-38 тиж.: на 64,1 % правого та на 66,9 % лівого ядра. ($p < 0,01$). Майже однаково швидкі темпи зростання середньої площі ЯОШ, які статистично значимо відрізняються від показників у попередніх вікових групах виявлені у плодів людини 10-11, 14-15, 17-18, 20-21, та 39-40 тиж. (правого ядра - на 29,3 % та 23,5 %, 13,25 % та 22,1 %, 20,1 % відповідно та лівого ядра - на 25,1 %, 34,6 % та 20 %, 30,5 % та 25,5 % відповідно) порівняно з аналогічними показниками у плодів людини 8-9, 12-13, 14-15, 17-18 та 37-38 тижнів ($p < 0,05$).

Таким чином, найбільш інтенсивні темпи зростання розмірів ядра одинокого шляху виявлені у плодів людини 12-13 тижнів.

Каріохромні нейробласти в ЯОШ були виявлені у плодів людини 14-15 тиж., соматохромні – 17-18 тиж., ядерце в ядрах нейробластів – з 25-26 тиж., речовина Ніссля у цитоплазмі та гетерохроматин в ядерці нейробластів – з 34-35 тижнів. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів ЯОШ: у 8-9 тиж. – куляста форма, 17-18 тиж. – овальна, 20-21 тиж. – полігональна. Експресія S100 у нейроблестах ЯОШ в ембріонів та плодів людини різного гестаційного терміну була відсутня. З 14-15 до 39-40 тиж. визначали сильну експресію синаптофізину у вентролатеральному суб'ядрі та відсутню експресію в інших суб'ядрах ЯОШ.

У плодів людини 39-40 тиж. встановлено у 5,2 рази більше значення середньої площі нейробластів ЯОШ порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найшвидший темп зростання середньої площі нейробластів ЯОШ встановлений у віковій групі плодів людини 17-18 тиж. (на 47,3%) порівняно з даним показником у плодів людини 14-15 тижнів ($p < 0,01$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЯОШ виявлені у плодів людини 22-23, 34-35, 39-40 та 28-29 тиж. (на 25,1 % та 27,2 %, 28,7 % та 19,6 %

відповідно) порівняно з аналогічними показниками у плодів людини 20-21, 31-32, 37-38 та 25-26 тижнів відповідно ($p < 0,05$).

У плодів людини 39-40 тиж. встановлено у 7,1 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЯОШ порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів ЯОШ встановлено у плодів людини 34-35 тиж. (на 64,7%) порівняно з даним показником у плодів людини 31-32 тижнів ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯОШ виявлені у плодів людини 17-18 та 39-40 тиж. (на 51,4 % та 53,9 % відповідно) порівняно з аналогічними показниками у плодів людини 14-15 та 37-38 тижнів ($p < 0,001$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів виявлені у плодів людини 14-15 тиж. (на 44,2 %) порівняно з даним показником у плодів людини 12-13 тижнів ($p < 0,01$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст нейробластів ядра одинокого шляху встановлено у плодів людини 17-18 тиж., а ядер нейробластів – у плодів людини 17-18 та 34-35 тижнів.

Пренатальний розвиток СЯТН дослідив J. W. Brown (1956) на 10 плодах людини з терміном гестації від 14 до 21 тижнів. Він описав зміни цитоархітекτονіки суб'ядер СЯТН у плодів людини від 14 до 21 тиж. гестації, виявив, що у 14 тижневого плода хвостова і міжполюсна частини добре диференційовані, тоді як у ротового під'ядра добре виражена лише його каудальна частина. З 14 до 18 тиж. відбувається швидке диференціювання ротового під'ядра. J. W. Brown (1956) продемонстрував каудо-краніальний розвиток суб'ядер СЯТН, проте не дослідженою залишалася зміна структури клітин та морфометричні параметри даного ядра та його нейробластів під час пренатального періоду онтогенезу людини.

СЯТН було виявлено у плодів людини з 8-9 тижнів. Встановлено у 25,8 рази більше значення середньої площі правого СЯТН та у 22,0 рази більше значення площі лівого СЯТН у плодів людини 39-40 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі СЯТН (правого ядра - у 2,0 рази, лівого ядра – у 3,1 рази) виявлений у віковій групі плодів людини 12-13 тижнів. Також високі темпи зростання середньої площі СЯТН (у 2,0 рази правого ядра та майже на 50% лівого ядра) виявлені у віковій групі плодів людини 10-11 тиж. порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН виявлені у плодів людини 14-15 тиж.: правого ядра – на 67,9 %, лівого ядра – на 32,4 % порівняно даними показниками у плодів людини 12-13 тижнів ($p < 0,01$). Нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН встановлені у плодів людини 20-21 та 28-29 тижнів. Так, у плодів людини 20-21 тиж. середня площа правого СЯТН на 30,8 %, а лівого СЯТН на 25,5 % була більшою від аналогічного параметра у плодів людини 17-18 тижнів ($p < 0,01$). У плодів людини 28-29 тиж. середня площа правого та лівого СЯТН на 36,7 % та 34,9 % відповідно більші від аналогічних параметрів у плодів людини 25-26 тижнів ($p < 0,01$). Ще нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН встановлені у плодів людини 31-32 тиж. (на 16,7 % правого та 17,9 % лівого ядра), ніж у плодів людини 28-29 тиж. ($p < 0,05$).

Таким чином, найбільш інтенсивні темпи зростання розмірів спинномозкового ядра трійчастого нерву виявлені у плодів людини з 10-11 по 14-15 тижні.

Каріохромні нейробласти у СЯТН були виявлені у плодів людини 14-15 тиж., соматохромні – 17-18 тиж., ядерце в ядрах нейробластів – з 25-26 тиж., речовина Ніссля у цитоплазмі та гетерохроматин в ядерці нейробластів – з 34-35 тижнів. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів СЯТН: у 8-9 тиж. – куляста форма, 17-18 тиж. – овальна, 25-26 тиж. – полігональна.

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до S100, у плодів людини до 34-35 тиж. експресія S100 у нейробластах СЯТН була відсутня. З 34-35 тижня встановлено дифузний характер експресії даного маркера у цитоплазмі нейробластів. У плодів людини з 34-35 до 39-40 тиж. встановлений низький рівень експресії S100 у нейробластах СЯТН: у плодів 34-35 тиж. – $7,2 \pm 0,1$ % S100 позитивних клітин, у плодів людини 37-38 – $10,2 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин, у плодів людини 39-40 тиж. – $14,9 \pm 0,2$ % S100 позитивних клітин. Експресія S100 у цитоплазмі нервових клітин мала дифузний характер. В ядрах нейробластів експресію виявили в ядерцях, у каріоплазмі вона була відсутньою. Встановлено помірну експресію синаптофізину у СЯТН у плодів людини з 12-13 тиж. до 39-40 тижнів. Білок синаптофізин був виявлений у нейропілі між нейробластами.

У плодів людини 39-40 тиж. встановлено у 7,0 раз більше значення середньої площі нейробластів СЯТН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найвищі темпи зростання середньої площі нейробластів СЯТН встановлені у вікових групах плодів людини 22-23, 28-29 та 34-35 тиж. (на 47,1 %, 44,8 %, 40,4 % відповідно) порівняно з показниками у плодів людини 20-21, 25-26 та 31-32 тижнів ($p < 0,01$). Нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів СЯТН виявлені у плодів людини 14-15, 17-18, 20-21, 25-26 та 31-32 тиж. (на 10,7 %, 15,5 %, 12,5 %, 15,1 % та 14,1 % відповідно) порівняно з показниками у плодів людини 12-13, 14-15, 17-18, 22-23 та 28-29 тижнів ($p < 0,05$).

У плодів людини 39-40 тиж. встановлено у 3,3 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів СЯТН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів СЯТН встановлено у плодів людини 22-23 тиж. (на 42,9 %) порівняно з даним показником у плодів людини 20-21 тиж. ($p < 0,01$). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів СЯТН виявлені у плодів людини 20-21, 25-26, 28-29, 31-32 та 34-35 тиж. (на 13,5 %, 16,4 %, 12,9 %, 11,8 % та 14,8 % відповідно) порівняно з аналогічними показниками у плодів людини 17-18, 22-23, 25-26, 28-29 та 31-32 тижнів ($p < 0,05$).

Таким чином, більш інтенсивний ріст нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва встановлений у плодів людини 22-23, 28-29 та 34-35 тиж., а ядер нейробластів – у плодів людини 22-23 тижнів.

У сіамських близнюків 17-18 тиж. середня площа нейробластів та їх ядер ЯОШ відповідала аналогічному параметру у плодів людини 14-15 тиж. без вад розвитку. У плода людини 20-21 тиж. з баштовим черепом встановлене у 1,7 рази більше значення середньої площі нейробластів ЯОШ та в 1,6 рази – середньої

площі нейробластів СЯТН, ніж у плодів 20-21 тиж. без вад розвитку ($p < 0,01$). У плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою у СЯТН виявлені поодинокі великі нервові клітини, площа яких становила до $720 \pm 22,4$ мкм². Середнє значення площі нейробластів даного ядра у плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою у 1,9 рази більше, ніж у плодів даної гестаційної групи без вад розвитку ($p < 0,01$). У нейробластах СЯТН плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою виявлено дифузну цитоплазматичну експресію Vcl-2, рівень якої становив $78,7 \pm 8,1$ % (рис. 4). Встановлено, що середня площа ядер нейробластів ЯОШ у плодів людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою відповідала аналогічному параметру у плодів людини 14-15 тижнів без вад розвитку. У плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією сформованих чутливих ядер черепних нервів не виявлено, також не виявлено волокон одинокого шляху та волокон СЯТН. У місці типової локалізації даних ядер виявлені нервові клітини, середня площа яких становила $31,2 \pm 1,1$ мкм², а площа їх ядер – $19,2 \pm 0,9$ мкм². Експресія всіх досліджуваних маркерів у плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією була відсутньою.

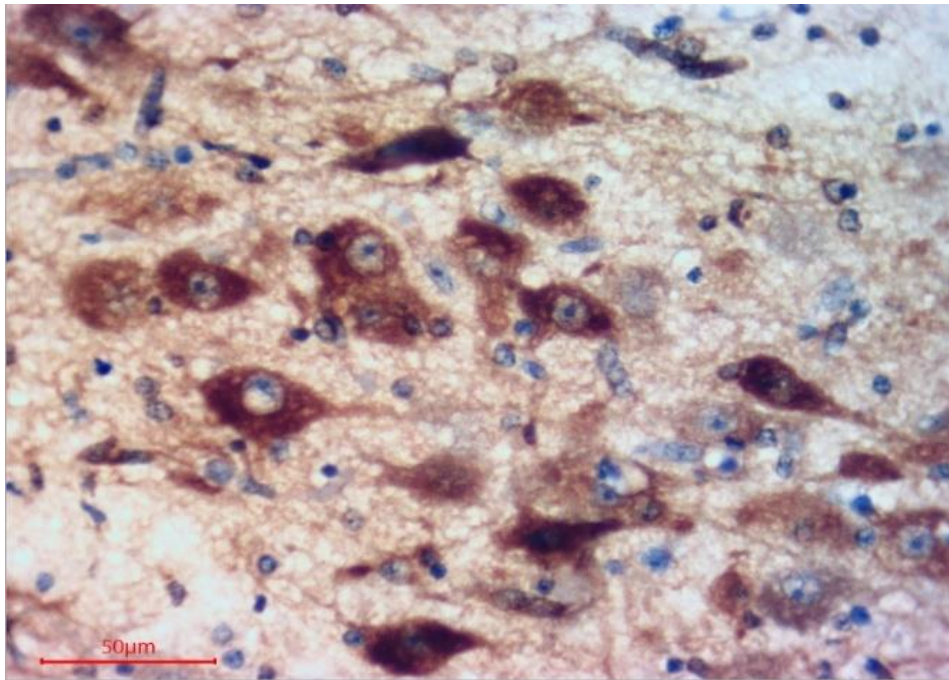


Рис. 4. Високий рівень експресії білка Vcl-2 у нейробластах спинномозкового ядра трійчастого нерва у плода людини 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою; $\times 400$.

Отже, у проведеному дослідженні встановлено структуру та морфометричні параметри ядер довгастого мозку в ембріонів та плодів людини. Виявлено асинхронний характер росту та диференціювання ядер довгастого мозку та нервових клітин даних ядер у процесі пренатального онтогенезу. Так, встановлено, що інтенсивний ріст подвійного ядра відбувається з 8-9 по 14-15 тиж. і з 22-23 по 31-32 тиж., ядра під'язикового нерва – з 8-9 по 12-13 тиж. і з 17-18 по 22-23 тиж. та з 34-35 по 39-40 тиж., заднього ядра блукаючого нерва – у плодів людини 10-11 та 17-18 тиж., ядра одинокого шляху – 17-18 тиж., спинномозкового ядра трійчастого

нерва – 10-11 та 14-15 тиж., головного оливного ядра – 10-11 тиж., присереднього додаткового оливного ядра – 10-11 та 20-21 тиж., заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів.

Виявлені терміни встановлення нервовими клітинами ядер довгастого мозку остаточної структури та форми. Так, у подвійному ядрі остаточна структура клітин встановлювалася до 20-21 тижня, форма – до 34-35 тиж., в ядрі під'язикового нерва – відповідно до 22-23 та 37-38 тиж., в ядрах нижнього оливного комплексу – відповідно до 31-32 та 37-38 тиж., в ядрі одинокого шляху – відповідно до 34-35 та 20-21 тиж., у спинномозковому ядрі трійчастого нерва – відповідно до 34-35 та 25-26 тиж., у задньому ядрі блукаючого нерва структура та форма нервових клітин встановлюються до 20-21 тижня.

Встановлено асинхронний характер росту нейробластів та їх ядер, як у межах одного нейронного комплексу, так і у різних нейронних комплексах довгастого мозку. Зокрема, встановлено, що більш інтенсивний ріст нейробластів та ядер нейробластів у подвійному ядрі відбувається з 8-9 по 14-15 тиж., крім того ядер нейробластів – у плодів людини 22-23 тиж.; в ядрі під'язикового нерва нейробластів – у 10-11 та 17-18 тиж., а ядер нейробластів - 14-15 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів головного та заднього додаткового оливних ядер встановлено у плодів людини 17-18 та 20-21 тиж., присереднього додаткового оливного ядра – 25-26 тиж., ядер нейробластів головного і присереднього додаткового оливних ядер – 17-18 та 25-26 тиж., заднього додаткового оливного ядра - 14-15 тиж.. Швидші темпи росту нейробластів заднього ядра блукаючого нерва встановлені у плодів людини 10-11, а ядер нейробластів – 10-11, 37-38 та 39-40 тиж.. Більш інтенсивний ріст нейробластів ядра одинокого шляху встановлений у плодів людини 17-18 тиж., а ядер нейробластів – 17-18 та 34-35 тиж., у спинномозковому ядрі трійчастого нерва нейробластів – 22-23, 28-29 та 34-35 тиж., а ядер нейробластів – 22-23 тижнів.

В ядрах довгастого мозку встановлений характер та рівень експресії імуногістохімічних маркерів S100 у нейроблестах та синаптофізину у нейропілі між нейроблестами. Низький дифузний рівень експресії маркера S100 був виявлений у нейроблестах подвійного ядра з 17-18 тиж., помірний - з 31-32 тиж. та сильний - з 34-35 тижнів. У нейроблестах ядра під'язикового нерва низький рівень маркера S100 у цитоплазмі та вогнищевий в ядрі було виявлено з 22-23 тиж., помірний - з 34-35 тиж. та сильний - з 37-38 тижнів. Низький рівень експресії S100 встановлений у цитоплазмі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва – з 34-35 по 39-40 тиж., у цитоплазмі нейробластів нижнього оливного комплексу та заднього ядра блукаючого нерва – з 37-38 по 39-40 тижнів.

Виявлено помірну позаклітинну експресію синаптофізину по периметру нейробластів подвійного ядра у плодів людини з 25-26 тиж. та сильну експресію – з 25-26 по 39-40 тиж., ядра під'язикового нерва відповідно слабку експресію – з 20-21 тиж., помірну – з 34-35 тиж. та сильну – з 37-38 тижнів. З 14-15 до 39-40 тиж. виявили сильну експресію синаптофізину у вентролатеральному суб'ядрі ядра одинокого шляху. Встановлено помірну експресію синаптофізину у спинномозковому ядрі трійчастого нерва у плодів людини з 12-13 по 39-40 тиж. гестації.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, що виявляється у встановленні закономірностей морфо- і гістогенезу, змін макрометричних параметрів довгастого мозку і каріоцитометричних показників нейронних комплексів довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини та виявленні їх особливостей у плодів людини з вадами розвитку.

1. Найбільші розміри базальної та крилоподібної пластинок у ембріонів 6-7 тиж. встановлені на рівні вентральної частини з'єднання середнього та заднього мозку. Виявлено, що в ромбоподібному мозку у краніо-каудальному напрямку товщина мантійного шару базальної пластинки зменшується в 1,6 рази, а товщина нейроепітеліального шару базальної пластинки збільшується в 4,7 рази ($p < 0,001$), товщина нейроепітеліального шару крилоподібної пластинки збільшується у 1,2 рази, а товщина мантійного шару базальної пластинки зменшується в 1,6 рази, крайового шару базальної пластинки – в 1,7 рази ($p < 0,01$).

2. Найбільш інтенсивні темпи зростання усіх розмірів довгастого мозку встановлені у плодів 14-15 та 17-18 тиж., довжини довгастого мозку – і у плодів 12-13 тижнів. До 10-11 тиж. поперечний краніальний розмір довгастого мозку був більшим ніж його довжина, з 12-13 тиж. довжина довгастого мозку превалювала над поперечним краніальним розміром. Найвищі темпи зростання розмірів олив встановлені у плодів з 10-11 по 20-21 тижні, а довжини правої та лівої олив – і у плодів 28-29 тижнів.

3. Протягом пренатального періоду онтогенезу людини найшвидші темпи зростання довжини епендимного шару (на 52,9 %) виявлені у плодів 8-9 тиж. порівняно з даним показником у ембріонів 6-7 тижнів ($p < 0,01$). Прискорені темпи зменшення товщини епендимного шару на рівні позаднього поля та трикутника під'язикового нерва (у 2,6 рази) виявлені у плодів 10-11 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тиж. ($p < 0,001$). Більш інтенсивне зменшення товщини епендимного шару на рівні трикутника під'язикового нерва (на 46 %) та серединної борозни (на 47,5 %) виявлені у плодів 22-23 тиж. порівняно з даними показниками у плодів 20-21 тиж. ($p < 0,01$). У ембріонів 6-7 тиж. в епендимному шарі були виявлені нейральні стовбурові клітини, середнє значення площі яких мало статистично значущі відмінності. В епендимному шарі плодів з 20-21 тиж. розташованому на рівні трикутника під'язикового нерва та трикутника блукаючого нерва виявлені таніцити. У плодів з 37-38 тижня епендимний шар був представлений одношаровою смужкою епендимоцитів, в якому на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля містилися поодинокі прогеніторні клітини.

4. Встановлено асинхронний характер росту та диференціювання ядер довгастого мозку та нервових клітин даних ядер у процесі пренатального періоду онтогенезу людини. Інтенсивний ріст подвійного ядра встановлено з 8-9 по 14-15 тиж. і з 22-23 по 31-32 тиж. гестації, ядра під'язикового нерва – з 8-9 по 12-13 тиж. і з 17-18 по 22-23 тиж. та з 34-35 по 39-40 тиж., заднього ядра блукаючого нерва – у

плодів людини 10-11 та 17-18 тиж., ядра одинокого шляху – 17-18 тиж., спинномозкового ядра трійчастого нерва – 10-11 та 14-15 тиж., головного оливного ядра – 10-11 тиж., присереднього додаткового оливного ядра – 10-11 та 20-21 тиж., заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів.

5. Виявлені терміни встановлення остаточної структури та форми нервовими клітинами ядер довгастого мозку. Так, у подвійному ядрі остаточної структура клітин встановлювалася до 20-21 тиж. гестації, форма – до 34-35 тиж., в ядрі під'язикового нерва – до 22-23 та 37-38 тиж. відповідно, в ядрах нижнього оливного комплексу – до 31-32 та 37-38 тиж. відповідно, в ядрі одинокого шляху – до 34-35 та 20-21 тиж. відповідно, у спинномозковому ядрі трійчастого нерва – до 34-35 та 25-26 тиж. відповідно, у задньому ядрі блукаючого нерва структура та форма нервових клітин встановлювалася до 20-21 тижня.

6. З'ясовано асинхронний характер росту нейробластів та їх ядер, як у межах одного нейронного комплексу, так і у різних нейронних комплексах довгастого мозку. Більш інтенсивний ріст нейробластів та ядер нейробластів у подвійному ядрі виявлений з 8-9 по 14-15 тиж. гестації, а ядер нейробластів – і у плодів людини 22-23 тиж.; в ядрі під'язикового нерва нейробластів – у 10-11 та 17-18 тиж., а ядер нейробластів – 14-15 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів головного та заднього додаткового оливних ядер встановлено у плодів людини 17-18 та 20-21 тиж., присереднього додаткового оливного ядра – 25-26 тиж., ядер нейробластів головного і присереднього додаткового оливних ядер – 17-18 та 25-26 тиж., заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів. Швидші темпи росту нейробластів заднього ядра блукаючого нерва встановлено у плодів людини 10-11 тиж. гестації, а ядер нейробластів – 10-11, 37-38 та 39-40 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів ядра одинокого шляху встановлено у плодів людини 17-18 тиж. гестації, а ядер нейробластів – 17-18 та 34-35 тиж.; нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва – 22-23, 28-29 та 34-35 тиж., а ядер нейробластів – 22-23 тижнів.

7. У нейральних стовбурових клітинах епендимного шару рівень експресії білка проліферації Ki-67 до 17-18 тиж. гестації був більшим у ділянці позаднього поля, а з 17-18 по 39-40 тиж. вищий рівень його експресії встановлений у ділянці трикутника під'язикового нерва. Виявлено сильну експресію антиапоптозного білка Bcl-2 по всій довжині епендимного шару у ембріонів та плодів людини з 6-7 по 17-18 тижнів. З 20-21 по 39-40 тиж. виявлено помірну експресію Bcl-2 у всіх ділянках епендимного шару. З 6-7 по 39-40 тиж. відносно висока експресія віментину встановлена в епендимному шарі та низька – у волокнах радіальної глії. У плодів до 14-15 тиж. базальний відросток волокон пронизував наскрізь всю речовину довгастого мозку і досягав його піальної поверхні, з 17-18 тиж. – розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром, з 25-26 тиж. не виходив за межі субвентрикулярної зони. З 31-32 по 39-40 тиж. розташовувалися залишки волокон радіальної глії у речовині довгастого мозку.

8. Низький дифузний рівень експресії маркера S100 було виявлено у нейробластах подвійного ядра з 17-18 тиж. гестації, помірний – з 31-32 тиж. та сильний – з 34-35 тиж.; у нейробластах ядра під'язикового нерва низький рівень – з

22-23 тиж., помірний – з 34-35 тиж. та сильний – з 37-38 тиж.. У цитоплазмі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва низький рівень експресії S100 встановлено з 34-35 по 39-40 тиж. гестації; у цитоплазмі нейробластів нижнього оливного комплексу та заднього ядра блукаючого нерва – з 37-38 по 39-40 тиж.. Виявлено помірну позаклітинну експресію синаптофізину по периметру нейробластів подвійного ядра у плодів з 25-26 тиж. гестації, сильну експресію – з 25-26 по 39-40 тиж.. В ядрі під'язикового нерва слабку позаклітинну експресію синаптофізину виявлено з 20-21 тиж., помірну – з 34-35 тиж., сильну – з 37-38 тижнів. З 14-15 по 39-40 тиж. гестації встановлено сильну експресію синаптофізину у вентролатеральному суб'ядрі ядра одинокого шляху. Виявлено помірну експресію синаптофізину у спинномозковому ядрі трійчастого нерва у плодів з 12-13 по 39-40 тижні.

9. Встановлене порушення процесів формоутворення довгастого мозку при мальформаціях, які, у більшості випадків, проявлялися меншим значенням розмірів довгастого мозку, ніж у плодів людини без вад розвитку. Так, усі макрометричні параметри довгастого мозку плодів людини 17-18 тиж. з щілиною хребта, а також у сіамських близнюків відповідали аналогічним розмірам у плодів без вад розвитку 14-15 тиж., а у плода 17-18 тиж. з аненцефалією – відповідали аналогічним розмірам у плодів без вад розвитку 10-11 тижнів. У плодів 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою всі розміри довгастого мозку відповідали гестаційному терміну, крім поперечного каудального, який на 17,0 % був меншим, ніж у плодів людини без вад розвитку 17-18 тижнів ($p < 0,05$). У плода людини 20-21 тиж. з баштовим черепом усі розміри довгастого мозку відповідали гестаційному терміну, крім поперечного краніального, який на 18,2 % був більшим, ніж у плодів людини без вад розвитку 20-21 тижнів ($p < 0,05$).

10. У сіамських близнюків 17-18 тиж. встановлено на 13,6 % більшу довжину епендимного шару ($p < 0,05$), у плодів 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою – на 32,9 % меншу товщину у ділянці трикутника під'язикового нерва ($p < 0,01$) та на 13,7 % меншу довжину епендимного шару ($p < 0,05$), ніж у плодів відповідної гестаційної групи без вад розвитку. У плода 20-21 тижня з баштовим черепом виявлено на 25,5 % більшу товщину епендимного шару в ділянці трикутника під'язикового нерва порівняно з даним показником у плодів 20-21 тиж. без вад розвитку ($p < 0,01$). У плода 17-18 тиж. з аненцефалією морфометричні параметри епендимного шару відповідали аналогічним параметрам плодів 8-9 тижнів.

11. Макроструктура головного оливного ядра у плодів 17-18 тиж. зі щілиною хребта та у сіамських близнюків, а також заднього ядра блукаючого нерва у плодів 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою відповідала структурі даного ядра у плодів 14-15 тиж. без вад розвитку. У плода людини 17-18 тиж. з аненцефалією було виявлено ядро під'язикового нерва, інші ядра – були відсутні. У плода людини 20-21 тиж. з баштовим черепом встановлено в 1,9 рази менше значення середньої площі заднього ядра блукаючого нерва порівняно з показником у плодів без вад розвитку відповідної гестаційної групи ($p < 0,01$).

12. У сіамських близнюків 17-18 тиж. виявлено більшу площу нейробластів подвійного ядра (у правого плода - в 1,5 рази, у лівого плода - в 1,3

рази), а також більшу площу ядер нейробластів даного ядра (у 1,5 рази в правого та лівого плода) порівняно даними показниками у плодів без вад розвитку відповідної гестаційної групи ($p < 0,01$), середня площа нейробластів та їх ядер в ядрі одинокого шляху відповідала аналогічному параметру у плодів людини 14-15 тиж. без вад розвитку. У плода 20-21 тиж. з баштовим черепом встановлене у 1,7 рази більше значення середньої площі нейробластів ядра одинокого шляху та в 1,6 рази – середньої площі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва, ніж у плодів 20-21 тиж. без вад розвитку ($p < 0,01$). У плодів 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою середнє значення площі нейробластів ядра під'язикового нерва більше в 2,4 рази, середнє значення площі ядер нейробластів даного ядра більше в 1,6 рази, середнє значення площі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва більше у 1,9 рази, ніж у плодів без вад розвитку відповідної гестаційної групи ($p < 0,01$). У плода 17-18 тиж. з аненцефалією розміри нейробластів ядра під'язикового нерва відповідали даним розмірам у плодів 10-11 тиж. без вад розвитку.

13. У плодів 17-18 тиж. з крижово-куприковою тератомою у нейробластах спинномозкового ядра трійчастого нерва виявлено дифузну цитоплазматичну експресію Vcl-2, рівень якої становив $78,7 \pm 8,1$ %. У плода 17-18 тиж. з аненцефалією у нейральних стовбурових клітинах епендимного шару встановлено в 9,5 рази менший рівень експресії маркера проліферації Ki-67, ніж у відповідній гестаційній групі, в ядрах довгастого мозку – експресія досліджуваних маркерів була відсутньою. У сіамських близнюків 17-18 тиж., у плодів 17-18 тиж. зі щільною хребта та у плода 20-21 тиж. з баштовим черепом за рівнем та характером експресії маркерів в епендимному шарі та ядрах довгастого мозку порівняно з показниками у плодів людини відповідних гестаційних груп без вад розвитку, відмінностей не виявлено.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Тихолаз В. О. Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини / В. О. Тихолаз // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. - Т. 16, № 2. - С. 542-546.
2. Школьніков В. С. Випадок макроскопічного дослідження плоду людини з аненцефалією / В. С. Школьніков, Ю. Й. Гумінський, В. О. Тихолаз // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 4, Т. 2 (97). – С. 206–210. *(Здобувачем виконано аналіз та узагальнення даних).*
3. Тихолаз В. О. Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур стовбура мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини / В. О. Тихолаз // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. - Т. 17, № 1. - С. 240-243.
4. Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2013 рік / В. С. Школьніков, Ю. Й. Гумінський, В. О. Тихолаз, Л. П. Холод, П. О. Стельмащук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1, ч. 1. – С. 27–30. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

5. Школьников В. С. Структурная организация продолговатого и спинного мозга сиамиких близнецов / В. С. Школьников, В. А. Тихолаз, Ю. Й. Гуминский // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2 (40). – С. 129–136. *(Фахове видання республіки Білорусь). (Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

6. Тихолаз В. О. Морфологія довгастого та спинного мозку плода людини з баштовим черепом / В. О. Тихолаз, В. С. Школьников, Ю. Й. Гумінський // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 3 (82). – С. 31–36. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

7. Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2014 / В. С. Школьников, В. О. Тихолаз, Л. П. Холод, П. О. Стельмашук, Г.М. Галунко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 59–62. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу, виконано аналіз та узагальнення даних).*

8. Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2010 - 2014 роки / В. С. Школьников, В. О. Тихолаз, Л. П. Холод, П. О. Стельмашук, Г. М. Галунко // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць за матеріалами VI конгресу АГЕТ України, (Запоріжжя, 16 - 18 верес. 2015 р.). – Запоріжжя, 2015. – Вип. 82, Т. 2, Кн. 1. – С. 211–220. *(Здобувачем проведена статистична обробка та описання отриманих результатів).*

9. Тихолаз В. О. Гістоструктура та гістометрія довгастого мозку плодів людини 14-15 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. О. Тихолаз // Biomedical and biosocial anthropology. - 2015. - № 25. - С. 42-45.

10. Тихолаз В. О. Морфометричні параметри структур довгастого мозку плодів людини 22-23 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. О. Тихолаз, Ю. Я. Кривко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. - Т. 20, № 1. - С. 6-9 *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

11. Тихолаз В. О. Структурна організація ядер довгастого мозку плодів людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. О. Тихолаз // Вісник морфології. – 2016. - Т. 22, № 1. - С. 50-53.

12. Тихолаз В. О. Структурна організація ядер довгастого мозку плодів людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. О. Тихолаз // Вісник морфології. – 2016. - Т. 22, № 1. - С. 50-53.

13. Tikholaz V. O. Morphometric parameters of the structures of the medulla oblongata of human fetuses with sacrococcygeal teratoma at 17-18 weeks of prenatal development / V. O. Tikholaz // Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. – 2016. – № 4. – P. 19–23. *(Фахове видання Німеччини).*

14. Тихолаз В. О. Порівняння структурної організації довгастого мозку у плода людини з баштовим черепом та плодів без аномалій розвитку для вдосконалення пренатальної діагностики вроджених вад розвитку центральної нервової системи / В. О. Тихолаз // Перинатологія і педіатрія. - 2016. - Т. 67, № 3. - С. 85-88. *(Видання входить до переліку міжнародних наукометричних баз).*

15. Тихолаз В. О. Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. О. Тихолаз // Одеський медичний журнал. - 2016. - №5 (157). - С. 39-43.

16. Тихолаз В. О. Морфометричні параметри структур головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. О. Тихолаз // Вісник проблем біології та медицини. - 2016. – Вип.1 (133). - С. 313-317. *(Видання входить до переліку міжнародних наукометричних баз).*

17. Тихолаз В. О. Структурна організація стовбура головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку / В. О. Тихолаз, В. С. Школьніков, Ю. Й. Гуминський // Буковинський медичний вісник. - 2016. - Т.20, № 4 (80). - С. 193-197. *(Видання входить до переліку міжнародних наукометричних баз). (Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

18. Тихолаз В. О. Структурні та морфометричні особливості довгастого мозку у плодів людини з крижово-куприковою тератомою / В. О. Тихолаз, В. С. Школьніков, Ю. Й. Гуминський // Вісник морфології. - 2016. - Т.22, №2. - С. 225-229. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

19. Тихолаз В. О. Морфометричні особливості довгастого мозку у сіамських близнюків / В. О. Тихолаз, В. С. Школьніков, Ю. Й. Гуминський // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2016. - Т.20, №2. - С. 333-337. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

20. Тихолаз В. О. Закономірності морфогенезу подвійного ядра в пренатальному періоді онтогенезу людини / В. О. Тихолаз // Патологія. - 2016. - №3 (38). - С.85-91. *(Видання включено до бази Web of Science).*

21. Тихолаз В. О. Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини / В. О. Тихолаз // Acta Medica Leopoliensia, Львівський медичний часопис. - 2016. - №4 (22). - С. 4-12. *(Видання входить до переліку міжнародних наукометричних баз).*

22. Тихолаз В. О. Структура та морфоцитометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини. / В. О. Тихолаз, Ю. Й. Гуминський, Д. Г. Коньков // Вісник проблем біології та медицини. - 2016. – Вип. 1 (135). - С. 313-317. *(Видання входить до переліку міжнародних наукометричних баз). (Здобувачем проаналізовано наукову літературу, оброблені та описані отримані результати).*

23. Тихолаз В. О. Морфологічні та гістологічні особливості подвійного ядра у торакоомфалопага / В. О. Тихолаз // Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини: мат. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, 26 - 27 листопада 2014 р. – Чернівці, 2014. – С. 37–38.

24. Тихолаз В. О. Морфогістологічні особливості організації ядра під'язикового нерву у плодів людини в пренатальному онтогенезі / В. О. Тихолаз // Актуальні наукові дослідження в сучасному світі: мат. наук.-практ. інтернет-конф., 22 - 23 грудня 2015 р. – Переяслав-Хмельницький, 2015. – С. 28–29.

25. Тихолаз В. О. Структурна організація чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку в пренатальному онтогенезі людини / В. О. Тихолаз // Сучасні наукові дослідження: мат. наук.-практ. конф., 30 - 31 грудня 2015 р. – Чернівці, 2014. – С. 28–29.

26. Тихолаз В.О. Особливості структурної організації подвійного ядра у плодів людини в пренатальному онтогенезі / В. О. Тихолаз // Інноваційний потенціал світової науки – ХХІ сторіччя: мат. наук.-практ. конф., 29 грудня 2015 р. - 5 січня 2016 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 9–11.

27. Тихолаз В.О. Структура рухових ядер черепних нервів довгастого мозку у ранньому пренатальному періоді онтогенезу людини / В. О. Тихолаз // Потенціал сучасної науки: мат. наук.-практ. інтернет-конф., 8 - 9 листопада 2016 р. – Київ, 2016. – С. 19–20.

АНОТАЦІЯ

Тихолаз В.О. Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2017.

За допомогою антропометричних, загальних гістологічних, нейрогістологічних та імуногістологічних методів проведено дослідження довгастого мозку у 230 ембріонів і плодів людини від 6 до 40 тижнів, а також у 10 плодів людини з вадами розвитку (сіамські близнюки, баштовий череп, крижово-куприкова тератома, *spina bifida*, аненцефалія) та проведено порівняння отриманих результатів з аналогічними у плодів людини без вад розвитку. У процесі дослідження були встановлені розміри базальної та крилоподібної пластинок в різних ділянках ромбоподібного мозку, виявлені співвідношення шарів нервової трубки в межах ромбоподібного мозку. Встановлені макрометричні параметри довгастого мозку та олив у плодів людини та періоди їх інтенсивного росту. З'ясована морфологія епендимного шару в межах довгастого мозку та виявлені зміни морфометричних параметрів даного шару в процесі пренатального онтогенезу. Встановлено вікові особливості волокон радіальної глії під час внутрішньоутробного розвитку ембріона та плода. Виявлено асинхронний характер росту та диференціювання ядер довгастого мозку та нервових клітин даних ядер в процесі пренатального онтогенезу. Досліджено макроструктуру ядер довгастого мозку, виявлені терміни встановлення нервовими клітинами ядер довгастого мозку остаточної структури та форми, визначені морфометричні параметри нервових клітин та їх ядер та виявлені періоди їх інтенсивного росту. За допомогою імуногістохімічних маркерів з'ясовано зміни проліферативної та антиапоптоїчної активності клітин епендимного шару та виявлені закономірності експресії білків S100 та синаптофізину в нейробластах нейронних комплексів довгастого мозку.

Ключові слова: пренатальний період, базальна пластинка, крилоподібна пластинка, довгастий мозок, епендимний шар, нейроепітелій, радіальна глія, ядра довгастого мозку, нейробласти, нейральні стовбурові клітини.

АННОТАЦІЯ

Тихолаз В.А. Закономерности развития структур продолговатого мозга человека в пренатальном периоде онтогенеза и при мальформациях. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.01 - нормальная анатомия. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2017.

С помощью антропометрических, общих гистологических, нейрогистологических и иммуногистологических методов проведено исследования продолговатого мозга 230 эмбрионов и плодов человека от 6 до 40 недель, а также 10 плодов человека с пороками развития (сиамские близнецы, башенный череп, крестцово-копчиковая тератома, spina bifida, анэнцефалия) и проведено сравнение полученных результатов с аналогичными у плодов человека без пороков развития.

Наибольшие размеры базальной и крыловидной пластинок у эмбрионов 6-7 недель установлены на уровне вентральной части соединения среднего и заднего мозга. Установлено разную толщину слоев нервной трубки базальной и крыловидной пластинок в различных участках ромбовидного мозга, и кранио-каудальный градиент их изменения.

Установлены макрометрические параметры продолговатого мозга и олив у плодов человека и периоды их интенсивного роста. Быстрые темпы роста всех размеров продолговатого мозга установлены у плодов человека 14-15 и 17-18 недель, кроме того, длины продолговатого мозга - у плодов 12-13 недель. Макрометрические параметры продолговатого мозга у плодов человека с мальформациями, в большинстве случаев, проявлялись меньшим значением размеров продолговатого мозга, чем у плодов человека без пороков развития.

Выяснена морфология эпендимного слоя в пределах продолговатого мозга и выявлены изменения морфометрических параметров данного слоя в процессе пренатального онтогенеза. В течение пренатального периода онтогенеза человека быстрые темпы роста длины эпендимного слоя обнаружены у плодов человека 8-9 недель. Ускоренные темпы уменьшения толщины данного слоя на уровне заднего поля и треугольника блуждающего нерва обнаружены у плодов человека 10-11 недель, на уровне треугольника подъязычного нерва и срединной борозды - у плодов человека 22-23 недель.

Уровень экспрессии Ki-67 до 17-18 недель был большим в области заднего поля, а с 17-18 по 39-40 недель выше уровень его экспрессии установлено в области треугольника подъязычного нерва по сравнению с другими участками эпендимного слоя. Установлено сильную экспрессию Vcl-2 по всей длине

эпендимного слоя у эмбрионов и плодов человека с 6 по 18 неделю. С 20 по 40 неделю выявлено умеренную экспрессию Vcl-2 во всех участках эпендимного слоя. С 6-7 по 39-40 неделю относительно высокая экспрессия виментина установлена в эпендимном слое и низкая - в волокнах радиальной глии. У плодов человека в 14-15 недель базальный отросток волокон пронизывал насквозь все вещество продолговатого мозга и достигал его пиальной поверхности, с 17-18 недель располагался на середине расстояния между эпендимным слоем и задним дополнительным оливным ядром, с 25-26 недель не выходил за пределы субвентрикулярной зоны. С 31-32 по 39-40 неделю располагались остатки волокон радиальной глии в веществе продолговатого мозга.

Выявлены изменения структуры и морфометрических параметров эпендимного слоя у плодов человека с мальформациями.

Установлена структура и морфометрические параметры ядер продолговатого мозга у эмбрионов и плодов человека. Выявлен асинхронный характер роста и дифференцировки ядер продолговатого мозга и нервных клеток данных ядер в процессе пренатального онтогенеза.

Выявлены изменения морфометрических параметров нейробластов и ядер нейробластов у плодов человека с мальформациями.

В ядрах продолговатого мозга установлен характер и уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров S100 в нейробластах и синаптофизина в нейропиле между нейробластами. Низкий диффузный уровень экспрессии маркера S100 был обнаружен в нейробластах двойного ядра с 17-18 недель, умеренный - с 31-32 недели и сильный - с 34-35 недели. В нейробластах ядра подъязычного нерва низкий уровень маркера S100 в цитоплазме и очаговый в ядре были обнаружены с 22-23 недели, умеренный - с 34-35 недели и сильный с 37-38 недели. Низкий уровень экспрессии S100 установлен в цитоплазме нейробластов спинномозгового ядра тройничного нерва - с 34-35 по 39-40 неделю, в цитоплазме нейробластов нижнего оливного комплекса и заднего ядра блуждающего нерва - с 37-38 по 39-40 недели.

Выявлена умеренная внеклеточная экспрессия синаптофизина по периметру нейробластов двойного ядра у плодов человека с 25-26 недель, и сильная экспрессия - с 25-26 по 39-40 недели, ядра подъязычного нерва соответственно слабая экспрессия - с 20-21 недели, умеренная - с 34-35 недели и сильная - с 37-38 недели. С 14-15 по 39-40 недели обнаружена сильная экспрессия синаптофизина в вентролатеральном субъядре ядра одиночного пути. Установлена умеренная экспрессия синаптофизина в спинномозговом ядре тройничного нерва у плодов человека с 12-13 недель до 39-40 недель.

Для полноты выборки исследования продолговатого мозга плодов человека с мальформациями, на основе протоколов вскрытий патологоанатомического бюро, изучена структура поздних абортных и мертворожденных в г. Виннице и Винницкой области.

Ключевые слова: пренатальный период, базальная пластинка, крыловидная пластинка, продолговатый мозг, эпендимный слой, нейроэпителлий, радиальная глиа, ядра продолговатого мозга, нейробласты, нейральные стволовые клетки.

ANNOTATION

Tykholaž V.O. Patterns of development of the structures of the human medulla oblongata in the prenatal period of ontogenesis and in case of malformations. - The manuscript.

Dissertation to the competition of scientific degree of the Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.01 – Normal anatomy. – National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

A study of the medulla oblongata of 230 embryos and human fetuses from 6 to 40 weeks, as well as 10 fetuses with the malformations (siamese twins, tower skull, sacrococcygeal teratoma, spina bifida, anencephaly) was carried out with the help of anthropometric, general histological, neurohistological and immunohistological methods. A comparison of the obtained results with the similar results in human fetuses without developmental malformations was performed. In the course of the study, the size of the basal and alar plates in different sections of the hindbrain was determined, and the ratio of the layers of the neural tube within the hindbrain was found. The macrometric parameters of the medulla oblongata and olives in the human fetus and periods of their intensive growth were established. The morphology of the ependymal layer within the medulla oblongata was determined and changes in the morphometric parameters of the given layer in the process of prenatal ontogenesis were revealed. The age characteristics of radial glia fibers during the fetal development of the embryo and fetus were established. The asynchronous nature of growth and differentiation of nuclei of the medulla oblongata and nerve cells of these nuclei in the process of prenatal ontogenesis were revealed. The macrostructure of the nuclei of the medulla oblongata was investigated, the terms of establishment of the final structure and form of the medulla oblongata nuclei by nerve cells were determined, the morphometric parameters of the nerve cells and their nuclei as well as the periods of their intensive growth were determined. With the help of immunohistochemical markers, changes in the proliferative and antiapoptotic activity of cells of the ependymal layer were determined and the patterns of expression of the S100 and synaptophysin proteins in neuroblasts of the neural complexes of the medulla oblongata were revealed.

Key words: prenatal period, basal plate, alar plate, medulla oblongata, ependymal layer, neuroepithelium, radial glia, nucleus of the medulla oblongata, neuroblasts, neural stem cells.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВВР	–	вродженні вади розвитку
ГОЯ	–	головне оливне ядро
ЕШ	–	епендимний шар
ЗДОЯ	–	заднє додаткове оливне ядро
ЗЯБН	–	заднє ядро блукаючого нерву
НОК	–	нижній оливний комплекс
НСК	–	нейральні стовбурові клітини
ПДОЯ	–	присереднє додаткове оливне ядро
ПЯ	–	подвійне ядро
РГ	–	радіальна глія
СЯТН	–	спинномозкове ядро трійчастого нерва
ЯОШ	–	ядро одинокого шляху
ЯПН	–	ядро під'язикового нерву

Підписано до друку 02.08.2017 р. Замовл. № 301
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 1,1 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова, Пирогова, 56.