

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

ТИХОЛАЗ ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 611.818-053.13:611.012:616.007

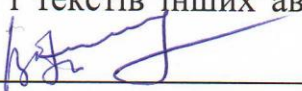
**ДИСЕРТАЦІЯ**  
ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ СТРУКТУР ДОВГАСТОГО МОЗКУ  
ЛЮДИНИ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ  
ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ

14.03.01 «Нормальна анатомія»

22 - Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ В. О. Тихолаз.

Науковий консультант: Школьніков Володимир Семенович, доктор медичних наук, доцент.

Вінниця - 2017

## АНОТАЦІЯ

*Тихолаз В.О.* Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (доктора наук) за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія» (22 - Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2017.

З метою встановлення закономірностей розвитку структур довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини було досліджено довгастий мозок у 230 ембріонів та плодів людини від 6 до 40 тижнів внутрішньоутробного розвитку за допомогою анатомічних, загальних гістологічних, нейрогістологічних та імуногістохімічних методів дослідження. За допомогою вищевказаних методів дослідження встановлено структуру та морфометричні параметри довгастого мозку у 10 плодів людини з вадами розвитку (сіамські близнюки, баштовий череп, крижово-куприкова тератома, щілина хребта, аненцефалія).

Найбільші розміри базальної та крилоподібної пластинок у ембріонів 6-7 тижнів встановлені на рівні вентральної частини з'єднання середнього та заднього мозку. У базальній пластинці на рівні ромбоподібного мозку у краніокаудальному напрямку встановлено меншу товщину нейроепітеліального шару та більшу товщину мантійного шару при майже однаковій товщині крайового шару нервової трубки. У крилоподібній пластинці на рівні ромбоподібного мозку у краніокаудальному напрямку виявлено більшу товщину нейроепітеліального шару і меншу товщину мантійного та крайового шару нервової трубки.

Швидкі темпи зростання усіх розмірів довгастого мозку встановлені у плодів 14-15 та 17-18 тижнів, крім того, довжини довгастого мозку – у плодів 12-13 тижнів. До 10-11 тижнів поперечний краніальний розмір довгастого мозку був більшим, ніж його довжина, з 12-13 тижнів довжина довгастого

мозку була більшою від поперечного краніального його розміру. Найвищі темпи зростання розмірів олив встановлені у плодів з 10-11 до 20-21 тижня, крім того, довжини правої та лівої оливи – у плодів 28-29 тижнів. Макрометричні параметри довгастого мозку у плодів з мальформаціями, у більшості випадків, проявлялись меншим значенням розмірів довгастого мозку, ніж у плодів без вад розвитку.

Протягом пренатального періоду онтогенезу людини найшвидші темпи зростання довжини епендимного шару на рівні довгастого мозку виявлені у плодів 8-9 тижнів. Прискорені темпи зменшення товщини даного шару на рівні позаднього поля та трикутника блукаючого нерва виявлені у плодів 10-11 тижнів, на рівні трикутника під'язикового нерва та серединної борозни – у плодів 22-23 тижнів.

У ембріонів людини 6-7 тижнів в епендимному шарі було виявлено нейральні стовбурові клітини, розміри яких мали статистично значущі відмінності. В епендимному шарі плодів з 20-21 по 28-29 тиждень розташованих на рівні трикутника під'язикового нерва та трикутника блукаючого нерва виявлено таніцити, розміри яких в кожній віковій групі статистично значимо відрізнялись від прогеніторних клітин. У плодів людини з 37-38 тижня епендимний шар був представлений одношаровою смужкою епендимоцитів, в якому на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля містились поодинокі прогеніторні клітини.

Рівень експресії маркера проліферації Ki-67 до 17-18 тижнів гестації в епендимному шарі був більшим в ділянці позаднього поля, а з 17-18 по 39-40 тиждень вищий рівень його експресії встановлено в ділянці трикутника під'язикового нерва порівняно з іншими ділянками епендимного шару. Встановлено сильну експресію Vcl-2 по всій довжині епендимного шару у ембріонів та плодів з 6 по 18 тиждень. З 20 по 40 тиждень гестації виявлено помірну експресію Vcl-2 у всіх ділянках епендимного шару. З 6-7 по 39-40 тиждень відносно висока експресія віментину встановлена в епендимному шарі та низька у волокнах радіальної глії. У плодів до 14-15 тижнів базальний

відросток волокон радіальної глії пронизував наскрізь всю речовину довгастого мозку і досягав його піальної поверхні, з 17-18 тижнів – розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром, з 25-26 тижнів – не виходив за межі субвентрикулярної зони. З 31-32 по 39-40 тижень розташовувались залишки волокон в речовині довгастого мозку.

У сіамських близнюків встановлено на 13,6 % більшу довжину епендимного шару на рівні довгастого мозку, у плодів з крижово-куприковою тератомою – на 32,9 % меншу товщину в ділянці трикутника під'язикового нерва та на 13,7 % меншу довжину, у плода 20-21 тижня з баштовим черепом – на 25,5 % більшу товщину в ділянці трикутника під'язикового нерва порівняно з аналогічними параметрами у плодів без вад розвитку відповідних гестаційних груп. У плода 17-18 тижнів з аненцефалією морфометричні параметри епендимного шару відповідали аналогічним параметрам плодів 8-9 тижнів без вад розвитку. Рівень експресії маркера проліферації Ki-67 у плода з аненцефалією, був значно нижчим, ніж у відповідній гестаційній групі і становив  $1,65 \pm 0,12$  %.

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 тижень гестації і з 22-23 по 31-32 тижень, ядра під'язикового нерва – з 8-9 по 12-13 тижень і з 17-18 по 22-23 тижень та з 34-35 по 39-40 тижень, заднього ядра блукаючого нерва – у плодів 10-11 та 17-18 тижнів, ядра одинокого шляху – 17-18 тижнів, спинномозкового ядра трійчастого нерва – 10-11 та 14-15 тижнів, головного оливного ядра – 10-11 тижнів, присереднього додаткового оливного ядра – 10-11 та 20-21 тижнів, заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів.

Макроструктура головного оливного ядра у плодів 17-18 тижнів зі *spina bifida*, у сіамських близнюків 17-18 тижнів, заднього ядра блукаючого нерва у плодів 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою відповідала



макроструктурі даних ядер у плодів 14-15 тижнів без вад розвитку. У плода 17-18 тижнів з аненцефілією було виявлено тільки ядро під'язикового нерва.

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

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

У сіамських близнюків 17-18 тижнів середня площа нейробластів та їх ядер ядра одинокого шляху відповідала аналогічному параметру у плодів людини

14-15 тижнів без вад розвитку. У плода 20-21 тижня з баштовим черепом встановлено в 1,7 рази більше значення середньої площі нейробластів ядра одинокого шляху та в 1,6 рази – середньої площі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва. У плодів 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою у спинномозковому ядрі трійчастого нерва виявлені поодинокі великі нервові клітини, площа яких становить до  $720 \pm 22,4$  мкм<sup>2</sup>, середнє значення площі нейробластів даного ядра в 1,9 рази більше, ніж у плодів без вад розвитку відповідного гестаційного віку. Встановлено, що у плодів 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою середнє значення площі нейробластів ядра під'язикового нерва більше в 2,4 рази, а середнє значення площі ядер нейробластів даного ядра в 1,6 рази більше, ніж у плодів людини відповідної гестаційної групи без вад розвитку. У плода 17-18 тижнів з аненцефалією розміри нейробластів ядра під'язикового нерва відповідали даним розмірам у плодів 10-11 тижнів без вад розвитку.

В ядрах довгастого мозку встановлено характер експресії імуногістохімічних маркерів: S100 у нейробластах та синаптофізину у нейропілі між нейробластами. Слабкий дифузний рівень експресії маркера S100 було виявлено в нейробластах подвійного ядра з 17-18 тижнів гестації, помірний – з 31-32 тижнів, сильний – з 34-35 тижнів. В нейробластах ядра під'язикового нерва низький рівень маркера S100 було виявлено з 22-23 тижнів, помірний – з 34-35 тижнів, сильний – з 37-38 тижнів. Низький рівень експресії S100 встановлено в цитоплазмі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва з 34-35 по 39-40 тиждень, в цитоплазмі нейробластів нижнього оливного комплексу та заднього ядра блукаючого нерва – з 37-38 по 39-40 тиждень.

Виявлено помірну позаклітинну експресію синаптофізину по периметру нейробластів подвійного ядра у плодів з 25-26 тижнів, сильну експресію – з 25-26 по 39-40 тижнів, в ядрі під'язикового нерва слабку експресію – з 20-21 тижнів, помірну – з 34-35 тижнів та сильну – з 37-38 тижнів відповідно. З 14-15 до 39-40 тижнів встановлено сильну експресію синаптофізину у

вентролатеральному суб'ядрі ядра одинокого шляху. Помірна експресія синаптофізину встановлена в спинномозковому ядрі трійчастого нерва у плодів з 12-13 тижнів до 39-40 тижнів. У плодів 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою у нейробластах спинномозкового ядра трійчастого нерва виявлено відносно високу дифузну цитоплазматичну експресію Vcl-2.

Для повноти вибірки дослідження довгастого мозку плодів людини з мальформаціями, на основі протоколів розтинів патолого-анатомічного бюро, вивчена структура пізніх абортів та мертвонароджених у м. Вінниці та Вінницькій області.

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

## 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. - Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences (PHD) in specialty 14.03.01 «Normal Anatomy» (22 – Healthcare). - National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2017.

The structures of medulla oblongata in 230 embryos and human fetuses were investigated from 6 to 40 weeks in the prenatal period with the aim of determining the patterns of development of the medulla oblongata structures in the prenatal period of human ontogenesis using anatomical, general histological, neurohistological and immunohistochemical methods of investigation. Moreover, we determined the structure and morphometric parameters of medulla oblongata of 10 fetuses with the malformations (siamese twins, tower skull, sacrococcygeal teratoma, spina bifida, anencephaly).

The largest sizes of basal and alar plates in human fetuses at 6-7 weeks of prenatal development were determined on the level of ventral part of the connection between the midbrain and hindbrain. Less thickness of the neuroepithelial layer and a greater thickness of the mantle layer with almost the same thickness of the marginal layer of the neural tube were found in the basal plate at the level of the hindbrain in the craniocaudal direction. Greater thickness of the neuroepithelial layer and less thickness of the mantle and marginal layer of the neural tube were found in alar plate at the level of the hindbrain in the craniocaudal direction.

Accelerated growth rate of all sizes of medulla oblongata was found in human fetuses at 14-15 and 17-18 weeks. Furthermore, the length of the medulla oblongata became greater in human fetuses at 12-13 weeks. The cranial transverse size prevailed over the length of the medulla oblongata in human fetuses till 10-11 weeks. The length of the medulla oblongata became greater than the cranial transverse size from 12-13 weeks. The most intensive growth rate of olives of the medulla in human fetuses was determined from 10-11 to 20-21 weeks of prenatal development. Moreover, the right and left olives length had the most intensive growth rate at 28-29 weeks. The macrometric parameters of medulla oblongata of fetuses with the malformations had less size indicators compared to human fetuses without anomalies.

The most accelerated growth rate of the length of the ependymal layer at the level of the medulla oblongata was determined in human fetuses at 6-7 weeks of prenatal development. The accelerated reduction rate of the thickness of the layer at the level of the posterior field and the nerve vagus triangle was observed in human fetuses at 10-11 weeks. The accelerated reduction rate of the thickness of the layer at the level of the hypoglossal trigone and the dorsal median sulcus was observed in human fetuses at 22-23 weeks.

Neural stem cells in the ependymal layer were revealed in human fetuses at 6-7 weeks, the sizes of which had statistically significant differences. We found tanycytes, which were located at the level of the trigone of hypoglossal nerve and the trigone of vagus nerve in the ependymal layer, in human fetuses from 20-21 to

28-29 weeks, the sizes of which in each age group in human fetuses were statistically different from the progenitor cells. The ependymal layer was represented by a single-layered ependymocyte strip in human fetuses from 37-38 weeks. The single progenitor cells were at the level of the trigone of vagus nerve and the posterior field.

The expression level of Ki-67 proliferation marker was greater in the posterior field to 17-18 weeks. The higher level of expression compared to other regions of the ependymal layer was established in the area of the trigone of hypoglossal nerve from 17-18 to 39-40 weeks. A strong expression of Bcl-2 was determined along the whole length of the ependymal layer in embryos and human fetuses from 6 to 18 weeks. A moderate expression of Bcl-2 was detected in all areas of the ependymal layer from 20 to 40 weeks. A relatively high expression of vimentin in the ependymal layer and low expression in the radial glia fibers were established from 6-7 to 39-40 weeks. The basal branch of the fibers penetrated through the entire substance of the medulla oblongata and reached its pial surface in human fetuses to 14-15 weeks. It was located in the middle distance between the ependymal layer and the posterior complementary olivary nucleus from 17-18 weeks. It did not exceed the subventricular zone from 25-26 weeks. The remains of fibers were located in the substance of the medulla oblongata from 31-32 to 39-40 weeks.

The length of the ependymal layer was 13,6 % greater on the level of the medulla oblongata in siamese twins. The width of the ependymal layer was 32,9 % less on the level of the trigone of hypoglossal nerve in human fetuses with sacrococcygeal teratoma and the length of the ependymal layer was 13,7 % less. The width of the ependymal layer was 25,5 % greater on the level of the trigone of hypoglossal nerve in human fetuses at 20-21 weeks with human fetal skull tower. The morphometric parameters of the ependymal layer in human fetuses with anencephaly at 17-18 weeks corresponded to the equivalent parameters in human fetuses at 8-9 weeks. The expression level of Ki-67 proliferation marker in human fetuses with anencephaly was  $1,65 \pm 0,12$  %, which was less than the indicator in the appropriate gestational group.

The asynchronous growth rate and differentiation of nuclei of the medulla oblongata and nerve cells of the nuclei during prenatal ontogenesis were revealed. It was established that the intense growth of the nucleus ambiguus occurred from 8-9 to 14-15 weeks and from 22-23 to 31-32 weeks; the intense growth of the nucleus of the hypoglossal nerve occurred from 8-9 to 12-13 weeks and from 17-18 to 22-23 weeks and from 34-35 to 39-40 weeks; the intense growth of the dorsal nucleus of the vagus nerve occurred in human fetuses at 10-11 and 17-18 weeks; the intense growth the nucleus of the solitary tract occurred in human fetuses at 17-18 weeks; the intense growth of the spinal trigeminal nucleus occurred in human fetuses at 10-11 and 14-15 weeks; the intense growth of the primary olivary nucleus occurred in human fetuses at 10-11 weeks; the intense growth of the medial accessory olivary nucleus occurred in human fetuses at 10-11 and 20-21 weeks; the intense growth of the dorsal accessory olivary nucleus occurred in human fetuses at 14-15 weeks.

The macrostructure of the primary olivary nucleus in human fetuses at 17-18 weeks with spina bifida and siamese twins at 17-18 weeks corresponded to the structure of the nucleus in human fetuses without anomalies at 14-15 weeks. The macrostructure of the dorsal nucleus of the vagus nerve in human fetuses at 17-18 weeks with sacrococcygeal teratoma corresponded to the structure of the nucleus in human fetuses without anomalies at 14-15 weeks. Only the nucleus of the hypoglossal nerve was revealed in the human fetus with anencephaly at 17-18 weeks.

Terms of the creation of the final structure and form by nerve cells of the medulla oblongata nuclei were detected. The final cell structure of the nucleus ambiguus established until 20-21 weeks, the final form established until 34-35 weeks. The final cell structure in the nucleus of the hypoglossal nerve established until 22-23 weeks, the final form established until 37-38 weeks. The final cell structure of the nuclei of the inferior olivary complex established until 31-32 weeks, the final form established until 37-38 weeks. The final cell structure the nucleus of the solitary tract established until 34-35 weeks, the final form established until 20-21 weeks. The final cell structure of the spinal trigeminal nucleus established until

34-35 weeks, the final form established until 25-26 weeks. The final structure and form of dorsal nucleus of the vagus nerve established until 20-21 weeks.

The asynchronous growth rate of the neuroblasts and their nuclei, both in one neuron complex and in various neuron complexes of the medulla oblongata was revealed. Moreover, it was found that more intense growth of neuroblasts and nuclei of neuroblasts in the nucleus ambiguus occurred from 8-9 to 14-15 weeks. In addition, the nuclei of neuroblasts had the most intense growth in human fetuses at 22-23 weeks. The intense growth of neuroblasts in the nucleus of the hypoglossal nerve occurred in human fetuses at 10-11 and 17-18 weeks; the nuclei of neuroblasts had the most intense growth in human fetuses at 14-15 weeks. More intense growth of neuroblasts of primary and dorsal accessory olivary nucleus occurred in human fetuses at 17-18 and 20-21 weeks. The intense growth of neuroblasts in the medial accessory olivary nucleus occurred in human fetuses at 25-26 weeks. More intense growth of nuclei of neuroblasts in primary and medial accessory olivary nucleus occurred in human fetuses at 17-18 and 25-26 weeks and intense growth of nuclei of neuroblasts of the dorsal accessory olivary nucleus occurred in human fetuses at 14-15 weeks. Faster growth rates of neuroblasts in the posterior nucleus of the vagus nerve occurred in human fetuses at 10-11 weeks; faster growth rates of the nuclei of neuroblasts occurred in human fetuses at 10-11 weeks, 37-38 and 39-40 weeks. More intense growth of neuroblasts in the nuclei of the solitary tract occurred in human fetuses at 17-18 weeks; faster growth rates of the nuclei of neuroblasts occurred in human fetuses at 17-18 weeks and 34-35 weeks. Intense growth of neuroblasts of the spinal trigeminal nucleus occurred in human fetuses at 22-23 weeks, 28-29 and 34-35 weeks; faster growth rates of the nuclei of neuroblasts occurred in human fetuses at 22-23 weeks.

The average area of neuroblasts and their nuclei of the solitary tract in siamese twins corresponded to a similar parameter in human fetuses at 14-15 weeks. The average area of neuroblasts of the solitary tract nucleus in human fetuses with human fetal skull tower was 1,7 times greater and the average area of neuroblasts of the spinal trigeminal nucleus was 1,6 times greater. Single large nerve cells were found

in the spinal trigeminal nucleus in human fetus with sacrococcygeal teratoma, which was up to  $720 \pm 22.4 \text{ mkm}^2$ . The average area of the neuroblasts of the nucleus was 1.9 times bigger than the index in the human fetus without anomalies. It was found that in human fetuses 17-18 weeks with sacrococcygeal teratoma the average value of the area of the neuroblast nucleus in the nucleus of the hypoglossal nerve is 2,4 times more, and the average value of the area of the nuclei of neuroblasts of the given nucleus is 1,6 times larger than in human fetuses corresponding to gestational group without developmental defects. In the fetal 17-18 weeks with anencephaly, the size of the neuroblasts in the nucleus of the hypoglossal nerve corresponded to the given size in the fetuses 10-11 weeks without developmental defects.

The following character of the expression of immunohistochemical markers in the nuclei of medulla oblongata was established: S100 in the neuroblasts and synaptophysin in the neuropile between the neuroblasts. The weak diffuse expression level of the S100 marker was detected in neuroblasts of the nucleus ambiguus from 17 to 18 weeks, moderate diffuse expression level was detected in human fetuses at 31-32 weeks and strong diffuse expression level was detected in human fetuses at 34-35 weeks. The low level of the S100 marker in the neuroblasts of the nucleus of the hypoglossal nerve was found from 22-23 weeks, moderate level was found from 34-35 weeks and intense level was found from 37-38 weeks. The moderate level of the marker S100 was detected from 34-35 weeks and strong level of the marker S100 was detected from 37-38 weeks. The low level of the expression S100 was found in the cytoplasm of neuroblasts of the spinal trigeminal nucleus from 34-35 to 39-40 weeks. The low level of the expression S100 was found in the neuroblasts of the nuclei of the inferior olivary complex and dorsal nucleus of the vagus nerve from 37-38 to 39-40 weeks.

Moderate extracellular expression of synaptophysin was found on the perimeter of the double nucleus neuroblasts in human fetuses from 25-26 weeks; strong expression was revealed in human fetuses from 25-26 to 39-40 weeks. Weak expression of synaptophysin of the sublingual nerve was revealed in human fetuses from 20-21 weeks; moderate expression was revealed in human fetuses from 34-35



weeks and strong expression was revealed in human fetuses from 37-38 weeks. Strong expression of synaptophysin in ventrolateral subnuclei of the solitary tract was found in human fetuses from 14-15 to 39-40 weeks. Moderate expression of synaptophysin in the spinal trigeminal nucleus was found in human fetuses from 12-13 to 39-40 weeks. In the human fetuses 17-18 weeks with sacrococcygeal teratoma, a relatively high diffuse cytoplasmic expression Bcl-2 was found in the neuroblasts of the spinal trigeminal nucleus.

The structure of late-term abortions and stillborn in Vinnytsya city and Vinnytsya Region was determined using autopsy results in the Pathoanatomical Office for completeness of sample research of medulla oblongata in human fetuses with malformations.

**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 публікацій здобувача

1. Тихолаз, В.О. (2012). Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. Вісник Вінницького національного медичного університету, 16(2), 542-546.

2. Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й., Тихолаз, В.О. (2012). Випадок макроскопічного дослідження плоду людини з аненцефалією. Вісник проблем біології і медицини, 97(2), 206-209.

3. Тихолаз, В.О. (2013). Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур стовбура мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. Вісник Вінницького національного медичного університету, 17(1), 240-243.

4. Школьніков, В.С., Гуминський, Ю.Й., Тихолаз, В.А. (2014). Структурная организация продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов. Проблемы здоровья и экологии, 40(2), 129-136.

5. Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й., Тихолаз, В.О., Холод, Л.П., Стельмащук, П.О. (2014). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2013 рік. Вісник Вінницького національного медичного університету, 18(1), 27-30.
6. Тихолаз, В.А., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2014). Морфологія довгастого та спинного мозку плода людини з баштовим черепом. Український науково-медичний молодіжний журнал, 82(3), 31-35.
7. Школьніков, В.С., Тихолаз, В.О., Холод, Л.П., Стельмащук, П.О., Галунко, Г.М. (2015). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2014 рік. Вісник Вінницького національного медичного університету, 19(1), 59-62.
8. Школьніков, В.С., Тихолаз, В.О., Холод, Л.П., Стельмащук, П.О., Галунко, Г.М. (2015). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2010-2014 роки. Актуальні питання медичної науки та практики, 2(82), 211-220.
9. Тихолаз, В.О. (2015). Гістоструктура та гістометрія довгастого мозку плодів людини 14-15 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Biomedical and biosocial anthropology*, 25, 42-45.
10. Тихолаз, В.О., Кривко Ю.Я. (2016). Морфометричні параметри структур довгастого мозку плодів людини 22-23 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник Вінницького національного медичного університету, 20(1), 6-9.
11. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація ядер довгастого мозку плодів людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник морфології, 22(1), 50-53.
12. Tykholaz, V.O. (2016). Morphometric parameters of the structures of the medulla oblongata of human fetuses with sacrococcygeal teratoma at 17-18 weeks of prenatal development. *Deutscher Wissenschaftsherold*, 4, 19-23.
13. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.

14. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Одеський медичний журнал, 157(5), 39-43.

15. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометричні параметри структур головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник проблем біології та медицини, 1(133), 313-317.

16. Тихолаз, В.О., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2016). Структурна організація стовбура головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Буковинський медичний вісник, 80(4), 193-197.

17. Тихолаз, В.О., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2016). Структурні та морфометричні особливості довгастого мозку у плодів людини з крижово-куприковою тератомою. Вісник морфології, 22(2), 225-229.

18. Тихолаз, В.О., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2016). Морфометричні особливості довгастого мозку у сіамських близнюків. Вісник вінницького національного медичного університету, 20(2), 333-337.

19. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності морфогенезу подвійного ядра в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Biomedical and biosocial anthropology*, 27, 40-45.

20. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

21. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

22. Тихолаз, В.О., Гумінський, Ю.Й., Коньков Д.Г. (2017). Структура та морфоцитометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва в

пренатальному періоді онтогенезу людини. Вісник проблем біології та медицини, Вісник проблем біології та медицини, 1(135), 314-318.

23. Тихолаз, В.О. (2014). Морфологічні та гістологічні особливості подвійного ядра у торакоомфалопага. Тези доповіді. Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини. Чернівці, Листопад 26–27. 2014. (с. 37–38).

24. Тихолаз, В.О. (2015). Структурна організація чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку в пренатальному онтогенезі людини. Тези доповіді. Сучасні наукові дослідження. Чернівці, Грудень 30-31. 2015. (с. 28–29).

25. Тихолаз, В.О. (2015). Морфогістологічні особливості організації ядра під'язикового нерву у плодів людини в пренатальному онтогенезі. Тези доповіді. Актуальні наукові дослідження в сучасному світі. Переяслав-Хмельницький, Грудень 22-23. 2015. (с. 126–128).

26. Тихолаз, В.О. (2016). Особливості структурної організації подвійного ядра у плодів людини в пренатальному онтогенезі. Тези доповіді. Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя. Запоріжжя, Грудень-січень 29-05. 2016. (с. 9–11).

27. Тихолаз, В.О. (2016). Структура рухових ядер черепних нервів довгастого мозку у ранньому пренатальному періоді онтогенезу людини. Тези доповіді. Потенціал сучасної науки. Київ, Листопад 08-09. 2016. (с. 19–20).

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	21
ВСТУП .....	22
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	32
1.1 Стан дослідження вітчизняними науковцями пренатального розвитку структур центральної нервової системи.....	32
1.2 Наукові погляди стосовно морфогенезу довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини .....	38
1.3 Нейроспецифічні білки як маркери диференціювання попередників нервових та гліальних клітин довгастого мозку .....	54
1.4 Стан вивчення структури довгастого мозку у плодів людини з вадами розвитку .....	65
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1 Матеріали дослідження .....	72
2.2 Методи дослідження та їхнє обґрунтування .....	74
2.2.1 Антропометричні методи .....	74
2.2.2 Анатомічні методи .....	77
2.2.3 Макрометричні методи .....	78
2.2.4 Загальні гістологічні методи .....	79
2.2.5 Нейрогістологічні методи .....	80
2.2.6 Імуногістохімічні методи .....	81
2.2.7 Морфометричні методи .....	83
2.2.8 Статистичні методи .....	89
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ РОМБОПОДІБНОГО МОЗКУ ТА МАКРОМЕТРИЧНІ РОЗМІРИ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У	

	18
ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ .....	91
3.1 Морфометричні параметри ромбоподібного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів .....	91
3.2 Макрометричні параметри довгастого мозку у плодів людини різного гестаційного віку без вад розвитку та при мальформаціях ...	97
<b>РОЗДІЛ 4</b>	
<b>СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, ГІСТО- ТА КАРІОЦИТОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ЕПЕНДИМНОГО ШАРУ ДОВГАСТОГО МОЗКУ ТА МОРФОЛОГІЯ РАДІАЛЬНОЇ ГЛІЇ У ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ .....</b>	
<b>107</b>	
4.1 Морфологічна та імуногістохімічна характеристика епендимного шару та волокон радіальної глії у ембріонів та плодів людини .....	107
4.2 Морфометричні параметри епендимного шару у ембріонів та плодів людини .....	119
4.3 Особливості структури та морфометричних параметрів епендимного шару у плодів людини з мальформаціями .....	123
<b>РОЗДІЛ 5</b>	
<b>СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ РУХОВИХ ЯДЕР ЧЕРЕПНИХ НЕРВІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ .....</b>	
<b>130</b>	
5.1 Морфо- та гістогенез подвійного ядра у пренатальному періоді онтогенезу людини .....	130
5.2 Морфо- та гістогенез ядра під'язикового нерва у пренатальному періоді онтогенезу людини .....	14
5.3 Структура та морфометричні параметри рухових ядер у плодів людини з вадами розвитку.....	151

## РОЗДІЛ 6

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ  
ЯДЕР НИЖНЬОГО ОЛИВНОГО КОМПЛЕКСУ У ЕМБРІОНІВ ТА  
ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ

МАЛЬФОРМАЦІЯХ .....	160
6.1 Морфо- та гістогенез ядер нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини.....	160
6.2 Структура та морфометричні параметри ядер нижнього оливного комплексу у плодів людини з вадами розвитку.....	178

## РОЗДІЛ 7

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ  
ЗАДНЬОГО ЯДРА БЛУКАЮЧОГО НЕРВУ У ЕМБРІОНІВ ТА  
ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ

МАЛЬФОРМАЦІЯХ .....	185
7.1 Морфо- та гістогенез заднього ядра блукаючого нерва у пренатальному періоді онтогенезу людини.....	185
7.2 Структура та морфометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини з вадами розвитку.....	195

## РОЗДІЛ 8

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ  
ЧУТЛИВИХ ЯДЕР ЧЕРЕПНИХ НЕРВІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У  
ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ  
МАЛЬФОРМАЦІЯХ.....

200	
8.1 Морфо- та гістогенез ядра одинокого шляху у пренатальному періоді онтогенезу людини.....	200
8.2 Морфо- та гістогенез спинномозкового ядра трійчастого нерва у пренатальному періоді онтогенезу людини.....	208

8.3 Структура та морфометричні параметри чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку у плодів людини з вадами розвитку.....	218
<b>РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	227
ВИСНОВКИ .....	261
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	267
<b>ДОДАТОК А</b>	
МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ЯДЕР ДОВГАСТОГО МОЗКУ У ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ .....	305
<b>ДОДАТОК Б</b>	
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ .....	310
<b>ДОДАТОК В</b>	
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	331



**ПЕРЕЛІК 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

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

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 зі встановленням нормального перебігу гісто- і органогенезу та пошуку причин їх можливих відхилень, які лежать в основі формування вроджених аномалій розвитку [283].

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 центральної нервової системи. Вади розвитку центральної нервової системи є основною причиною перинатальної смертності і складають 60-70% від усієї неврологічної патології дитячого віку. У Вінницькій області в структурі причин пізніх абортів і мертвонароджених вади розвитку становлять 30%, з них найбільшу частку займають вади розвитку ЦНС [89].

Картина формоутворення у внутрішньоутробному періоді розвитку плода, коли процеси росту та диференціювання перебігають найбільш активно і можливе утворення найбільшої кількості відхилень від нормального становлення, надзвичайно різноманітна і потребує глибокого всебічного вивчення [112, 156, 177, 194, 276]. 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 [189].

Рання діагностика, а потім і прогнозування вроджених аномалій розвитку головного мозку у дітей є актуальною проблемою неврології, нейрофізіології, генетики, перинатології [51].

У другій половині ХХ та в ХХІ столітті збільшилась кількість наукових праць, присвячених дослідженню розвитку як ЦНС в цілому, так і ядер та процесів міграції клітин довгастого мозку у внутрішньоутробному періоді розвитку [189]. Більшість сучасних ембріологічних та молекулярно-генетичних досліджень присвячених розвитку головного мозку проведені на експериментальних тваринах.

Так, встановленні джерела та напрямки міграції попередників нервових клітин довгастого мозку [333], терміни формування ядер та встановлення їх типової локалізації [121, 265], проведено порівняльний аналіз між появою ядер та формуванням рефлекторних реакцій, за які відповідають дані ядра [133, 223], а також досліджено розвиток провідних шляхів довгастого мозку [50, 267].

Під час розвитку нервової системи на стадії нервової трубки попередники нейронів та клітин глії – нейральні стовбурові клітини (НСК) містяться в моношарі нейроепітелію та субependимі. Нейрогенез проходить кілька послідовних стадій: початкової трансформації НСК, проліферації, апоптозу, міграції, диференціювання в клітини певного фенотипу та кінцевої інтеграції “готових” клітин в нейрональну сітку. Тонка система рівноваги між проліферацією та апоптозом є ключовим механізмом розвитку організму людини. Збільшення кількості клітин приводить до того, що в нервовій трубці формуються чотири концентричні шари, обмежені поверхневою та перивентрикулярною межовими мембранами: вентрикулярний (ependимний, матричний), субвентрикулярний, мантійний (проміжний, плащовий) та крайовий (маргінальний) [116].

В теперішній час питання стосовно генеалогічних взаємовідношень між популяціями нейрогенних клітин вентрикулярного і субвентрикулярного шарів і клітинами радіальної глії залишається не вирішеним. Також

залишається не дослідженою будова вентрикулярного (ependимного) шару четвертого шлуночка у ембріонів та плодів людини [339].

Крім актуальної і до сьогодні проблеми диференціювання нейрона, виникає необхідність у порівнянні структури ядер та нервових клітин, які їх утворюють між собою в кожному віковому періоді розвитку ембріона або плода. У своїй монографії Кузін, Васильєв, Чучков і Шорохова (2004) описують ранню закладку та розвиток середньомозкового та рухового ядер трійчастого нерву у щурів та значно пізніший розвиток нейробластів блакитного місця. Асинхронно диференціюються нейрони і в самих ядрах, що проявляється в нерівномірному збільшенні їх розмірів, ступені розвитку відростків [30]. Відсутні наукові праці, в яких проведено порівняння розвитку ядер та диференціювання нейронів в межах довгастого мозку під час пренатального ембріогенезу людини.

Все більш актуальним постає питання дослідження механізмів внутрішньоутробного розвитку організму людини з розвитком мікроскопічних оптичних приладів та вдосконаленням імуногістохімічних методів забарвлення гістологічних препаратів [85].

Вдосконалення методів лікування неврологічних захворювань нерозривно пов'язано з розкриттям нових закономірностей морфогенезу нервової системи. В XXI 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 тяжкими формами порушення інтелектуального розвитку. Тому, знання розмірів, глибини занурення нейронів і індивідуальної мінливості мозкових структур в

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 ґрунтуватись на об'єктивних анатомічних даних та враховувати вікові особливості організму плода на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку [10].

Наукові праці, які б стосувались дослідження структури довгастого мозку у плодів з вродженими вадами розвитку відсутні. У поодиноких дослідженнях науковці пов'язують синдром раптової дитячої смерті (СДРС) з вадами розвитку структур довгастого мозку. Було встановлено зв'язок СРДС з гіпоплазією дугоподібного ядра довгастого мозку, з вадами розвитку ядер ретикулярної формації та з вадами розвитку ядер вентролатеральної частини довгастого мозку, в якій розташовується бульбарний вазомоторний центр [215, 248, 332].

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 в пренатальному періоді онтогенезу вкрай важливим завданням є доповнення існуючих даних та встановлення системних уявлень про гісто- та органогенез структур довгастого мозку у ембріонів та плодів людини в різні терміни гестації, а також встановлення їх особливостей у плодів людини з мальформаціями.

### **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 та гістогенезу 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 в 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 і завдання дослідження**

*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 мети необхідно вирішити 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 іміногістохімічних маркерів в епендимному шарі та ядрах довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями.

10. Провести порівняльний аналіз морфометричних параметрів та експресії іміногістохімічних 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 цитоархітектоніки 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**

1. Анатомічні методи (пошарове та тонке препарування, мікропрепарування).

2. Макрометричні методи (вимірювання довгастого мозку і його анатомічних утворень).

3. Загальні гістологічні методи (виготовлення парафінових блоків та забарвлення препаратів довгастого мозку гематоксилін-еозином)

4. Нейрогістологічні методи (забарвлення препаратів толуїдиновим синім в модифікації Ніссля).

5. Іміногістохімічні методи (застосування маркерів нейроспецифічних

білків – віментину, S-100, синаптофізину, Ki-67 protein, Vcl-2).

6. Морфометричні методи (застосування комп'ютерної гістометрії).

7. Статистичні методи дослідження (показники динамічних рядів, визначення статистичної значущості досліджуваних ознак).

### **Наукова новизна отриманих 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, проведене 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 отриманих 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 матеріалів 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).

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.

### **Структура та обсяг 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.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Стан дослідження вітчизняними науковцями пренатального розвитку структур центральної нервової

Вивченню пренатального онтогенезу ЦНС присвячена велика кількість наукових праць. В минулому столітті особливості ембріогенезу шлуночків головного мозку описані в наукових роботах Капустиної (1957) [17], Туркевич (1963) [75], Решетілової (2000) [44], Павлюк (2003) [39], Пішак В.П (2011) [41], ембріональний розвиток білої та сірої речовини півкуль головного мозку досліджували Левін (1960) [33], Троїцька (1953) [73], Жукова (1953) [15], Філімонов (1955) [77], Туркевич (1957) [75], Космарська (1958) [26], Коваленкова (1963) [21], Цинда (1966) [79], Трикова (1972) [74], Шатманов (2004) [81].

Ембріональний розвиток судинного сплетення IV шлуночка досліджений Туркевич (1963). Наукова робота виконувалась на 14 людських зародках з ТКД починаючи від 12 мм і закінчуючи новонародженими. Було встановлено, що ембріогенез IV шлуночка характеризується появою трьох елементів різних за своєю будовою. Першим елементом є ворсинки, гістогенез яких був описаний вперше. Відмічено, що високий ступінь диференціювання досягає лише частина з них, інші зберігають навіть у новонародженого примітивну будову. Описано характерні особливості та три етапи диференціювання ворсинок. Другим елементом є “гломуси” які на відмінну від ворсинок багаті на строму. Гломуси досягають максимального розміру у зародків довжиною 10-20 см і швидко редукуються. Третім елементом є “губчасті органи”, які являють собою парні анатомічні утворення розташовані на судинній покривці IV шлуночка по обидві сторони від отвору Монро. Губчасті органи досягають кінцевого диференціювання у плода з ТКД 10-20 см і зберігаються без змін майже до повного дозрівання плода [75].

У науковій праці Решетілової (2000) [44] встановлено, що диференціювання стінок третього шлуночка головного мозку відбувається поступово і продовжується протягом всього плодового періоду. Розміри шлуночка змінюються нерівномірно в різні терміни гестації, описано детально морфогенез судинного сплетення третього шлуночка, встановлені періоди у розвитку порожнини третього шлуночка під час яких можуть виникнути вади розвитку.

Ембріональний розвиток судинних сплеть в бічних шлуночках мозку людини та тварин досліджений Капустиною (1957). Автором було встановлено, що на відміну від тварин в судинному сплетенні людини передня частина органу в процесі розвитку відсувається назад і стає гломусом, а в другу половину ембріонального періоду виростає новий передній відділ сплетення. Інтенсивний ріст передньої частини судинного сплетення людини в другу половину вагітності і зміна у зв'язку з цим місця розташування гломуса відображає специфіку судинного сплетення людини, обумовлену значним розвитком лобової частки порівняно з тваринами [17].

У власній науковій роботі Павлюк (2003) встановила, що зачатки бічних шлуночків з'являються у зародка довжиною 6-8 мм. Починаючи з 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку, відбувається активне формування бічних шлуночків головного мозку [39]. Автор також встановила періоди, протягом яких можливе виникнення вад розвитку бічних шлуночків.

Пішаком (2011) було доведено, що інтенсивне формування шлуночкової системи мозку з 7-8 місяця внутрішньоутробного розвитку пов'язане з вираженими формоутворювальними процесами відділів головного мозку в цілому та процесами проліферації і диференціації в судинних сплетеннях шлуночків [41].

Левін (1960) провів порівняння диференціювання мозкових утворень в онтогенезі у людини та наземних хребетних (рептилій і ссавців) та описав два крайніх типи диференціювання мозкових утворень: периветрикулярний та

крайовий або екстрацентральний і третій більш прогресивний змішаний тип диференціювання [33].

Троїцька (1953) вивчаючи гістологічні препарати кіркового кінця рухового аналізатора у ембріонів кроликів зробила висновок, що процес дозрівання рухової кори мозку в певні моменти ембріогенезу характеризується особливо інтенсивним ростом і диференціюванням її клітинних елементів [73]. Жукова (1953) порівнюючи розвиток рухової кори у різних тварин і людини встановила, що розвиток рухового аналізатора йде в напрямку відмежування його ядерної частини від оточуючих формацій кори і в напрямку ускладнення організації, посилення зв'язків, показником чого є наростаюча різноманітність нейронів, збільшення кількості відростків і густоти їх сплетень. Найбільш прогресивно ростуть і розвиваються верхні шари кори, які досягають максимальної складності і ширини в мозку приматів і людини [15].

Морфогенез смугастого тіла у визначені терміни розвитку курячого ембріона досліджувала Коваленкова (1963). Автором встановлена певна послідовність в ступені диференціювання нервових елементів різних центрів смугастого тіла і виявлено, що на всіх стадіях ембріогенезу дорсо-латеральна частина даного ядра є більш диференційованою в порівнянні з вентро-медіальною частиною [21]. Будову огорожі кінцевого мозку людини та її зміни в процесі онто- і філогенезу досліджував Філімонов (1955). На основі оцінки даних цито- та мієлоархітектоніки огорожі в онто- та філогенезі він встановив, що огорожу не можна розглядати як похідну кіркової пластинки, або як утворення, за походженням рівнозначне до смугастого ядра. Огорожу слід розглядати, як проміжне утворення між даними основними видами структур кінцевого мозку [77].

Трикова (1972) досліджувала розвиток кіркового кінця слухового аналізатора у нижчих мавп в пренатальному онтогенезі та встановила, що поля даного аналізатора проходять складний шлях цитоархітектонічного, клітинного диференціювання, збільшується їх площа, об'єм, ширина всієї

кори, окремих шарів, розміри клітин. Диференціювання даних полів йде в суворій послідовності [74].

Туркевич (1957) встановив, що у плода з ТКД 100 мм закладаються, а при ТКД 200-250 мм досягають повного розвитку два органи, які відкриваються каналами в мозкові шлуночки. Один з них – прекомісуральний орган – розташовується на бічній стінці III шлуночка біля входу в надепіфізарний карман, інший розташовується в IV шлуночку. Дані органи є похідними епендими. Вони закладаються одночасно і обидва мають зворотній розвиток в постембріональному періоді [75].

Розвиток кори лімбічної ділянки мозку людини в пренатальному онтогенезі досліджував Цинда (1966). Він виявив різні темпи розвитку та ступінь диференціювання нейронів різноманітних полів кори лімбічної ділянки мозку, а також встановив, що кора лімбічної ділянки характеризується швидкими темпами розвитку і більш раннім дозріванням, випереджаючи дозрівання інших кіркових зон аналізаторів, які належать до нової кори [79].

Розвиток кори 17 поля мозку ембріона людини в другій половині внутрішньоутробного періоду розвитку досліджувала Космарська (1958). Дослідження виконувалось на 24 плодах з ТКД від 30 до 56 см. Вона описала періоди диференціювання та росту окремих клітинних елементів кори даного поля [26].

Вікові та корелятивні зміни товщини усіх шарів, морфологічні та морфометричні параметри по шарам кори полів 13 та 14 острівцевої частки головного мозку у плодів детально описані в науковій роботі Шатманов (2004) [81].

Вербицька (1973) детально описала розвиток в онтогенезі чотирьох основних вестибулярних ядер (верхнього – Бехтерєва, латерального – Дейтерса, медіального – Швальбе, нижнього – Роллера). Дослідження вона виконувала на фронтальних зрізах мозку ембріонів і плодів людини різного віку, починаючи з 1,5 см до новонародженого та у дітей 1, 2, 4, 7 років і дорослої людини. Було встановлено ранній розвиток вестибулярних ядер, починаючи з ТДК плода 2,5

см (ядро Дейтерса) і максимальні темпи їх розвитку в першій половині вагітності (до 5 місяців топографічно та морфологічно схожі до ядер дорослої людини). В останній місяць внутрішньоутробного розвитку встановлено збільшення у розмірах та активне диференціювання клітин вестибулярних ядер. В науковій роботі Вербицької (1973) детально описано розміри, форму, будову, топографію вестибулярних ядер в різні вікові періоди [7].

Болгов (1971) досліджував вегетативні ядра блукаючого (X пара) та язико-глоткового (IX пара) черепних нервів у плодів з тім'яно-п'ятковою довжиною 330 та 380 мм. В своїй роботі він детально описав топографію, будову, розміри, особливості відходження корінцевих волокон від заднього ядра блукаючого нерва та нижнього слиновидільного ядра. Також було описано заднє ядро язико-глоткового нерва, яке виникає в процесі ембріогенеза з загальної закладки з заднім ядром блукаючого нерва. Встановлено, що динаміка диференціювання нейронів заднього ядра язико-глоткового нерва проходить паралельно диференціюванню нейронів вентролатеральної групи клітин заднього ядра блукаючого нерва. З цією групою клітин заднє ядро язико-глоткового нерва зберігає безпосередні зв'язки на всіх етапах пренатального періоду розвитку. Крім того, було встановлено, що заднє ядро язико-глоткового та заднє ядро блукаючого нервів в ембріогенезі виникають із загальної закладки з чутливим ядром одинокого шляху і зберігають з ним в подальшому не лише топографічні зв'язки, але і в свій склад включають поодинокі дрібні чутливі нейрони. Тому, автор запропонував розглядати задні ядра язико-глоткового, блукаючого нервів разом з їхніми чутливими елементами у вигляді єдиної системи, яка відповідає за єдиний комплекс внутрішніх органів [5].

Старличанова (1979) порівнювала цито- і ангіоархітектоніку нижніх олив і зубчастих ядер мозочка в пренатальному онтогенезі людини. Дослідження було проведене на 32 об'єктах головного мозку плодів людини у віці від 4-х до 10-ти місяців внутрішньоутробного розвитку. Ядро нижньої оливи і зубчасте ядро мозочка були виявлені в плода у віці 5-ти місяців. Автор описала форму, розміри та щільність розташування даних нервових клітин та клітин глії в різні



вікові періоди плода. Встановлено, що у плода 5-ти місяців нейрони мають округлу або овальну форму, в 8 місяців – ще й веретеноподібну, а у плода 9-10 місяців нейрони значно більші за розмірами і більш різноманітні за формою. Також встановлено, що в процесі онтогенезу в обох ядрах спостерігається зменшення щільності розташування нейронів на  $1 \text{ мм}^2$ , але зростає кількість глії і підвищується гліальний індекс. Паралельно зі змінами у ядрах встановлено ускладнення будови капілярної сітки у плодів від 5 до 10-ти місяців [50].

Міллер (1978) досліджував пренатальний розвиток вегетативного відділу ядер окорухового нерва у ссавців і у людини. Всього досліджено 102 препарата мозку тварин і 39 – мозку людини. Автор встановив, що парасимпатична частина ядер окорухового нерва в росто-каудальному напрямку локалізується в передній третині головних соматичних ядер як у тварин, так і у людини. В пренатальному онтогенезі людини соматичні ядра окорухового нерва визначаються вперше у ембріона 2-х місяців, а вегетативні – у плода 3-х місяців. Також автором описані розміри, форма та особливості росту та диференціювання нейронів ядер окорухового нерва у плодів від 4-х до 10-ти місяців [36].

Розвиток ретикулярної формації стовбура мозку в онтогенезі нижчої мавпи в порівнянні з людиною досліджував Аманц (1976). Дослідження проводилось на мозку макак резус у віці: 1,5; 2,5; 3 місяці, новонародженого; 0,5; 3 роки життя та дорослого. У людини досліджували мозок ембріонів і плодів у віці: 1,5; 2,5; 3; 4,5; 8 місяців, новонародженого; 0,5; 3; 7 років та дорослого. Автор дослідив 14 основних ядер ретикулярної формації стовбура мозку, за особливостями будови та розвитку розділив їх на 3 групи: серединну, медіальну та латеральну. В ході роботи було встановлено, що у плода людини вперше з'являється ядро середньої лінії в 4,5 місяця, а інші ядра ретикулярної формації – в 8 місяців. В останні місяці вагітності відбувається диференціювання ядер на клітинні групи. В процесі онтогенезу щільність нервових клітин зменшується як в мавпи, так і у людини, але у людини ці зміни дещо краще виражені, ніж у мавпи [4].

## 1.2 Наукові погляди стосовно морфогенезу довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини

Найперші етапи нейроонтогенезу - утворення клітин-попередників нейронів. Починається цей процес на стадії гастрюляції, в результаті якого структура ембріона ускладнюється і кількість клітинних шарів, складових його, збільшується з двох до трьох. Самий верхній, епідермальний шар ембріона, дає початок нейроектодермального стовбуровим клітинам, які є попередниками нервових клітин. Ділянка ембріона, що містить попередники нервових клітин, називається нервовою пластинкою [322, 326].

Утворення нервової пластинки передуює наступній стадії пренатального нейроонтогенезу - первинної нейруляції, що відбувається на 3-4 тижні гестації. Нейруляція у людини починається зі змикання медулярних валиків на рівні проромбомерів середньої частини заднього мозку [259]. З даної ділянки в ростральному напрямку рухається хвиля змикання медулярних валиків, яка формує покрівлю середнього і проміжного мозку, і хвиля зупиняється біля дорсального краю рострального нейропора. Від рострального краю нервової пластинки в каудальному напрямку також рухається хвиля змикання медулярних валиків, яка зупиняється біля вентрального краю рострального нейропора. Таким чином, нейропор є точкою зіткнення двох хвиль нейруляції, які рухаються назустріч одна одній. У людини швидкість, з якою рухаються хвилі нейруляції має різні темпи. Швидше відбувається змикання медулярних валиків в ділянці середнього та проміжного мозку, повільніше – в ділянці довгастого та спинного мозку. Так, якщо нейруляція людського ембріона розпочинається на 22-й день ембріонального розвитку, то в ділянці середнього і проміжного мозку вона завершується на 23-й день, кінцевого мозку та рострального нейропора – на 24-й день, а в ділянці довгастого та спинного мозку – на 26-й день розвитку. Дане явище пояснює низьку розповсюдженість вад розвитку проміжного та середнього мозку, і, навпаки – високу розповсюдженість вад розвитку довгастого та спинного мозку [46].

З нервової пластинки формується нервова трубка, що містить на початкових етапах тільки один шар нервових прогеніторних клітин, що оточують порожнину нервової трубки. Надалі в ході нейроонтогенезу порожнина нервової трубки перетворюється в шлуночкову систему мозку [326].

Bergquist & Kallen (1953), вивчаючи диференціювання мозкової трубки на ранніх стадіях ембріогенезу у нижчих і вищих хребетних, показали, що в ділянці ромбоподібного мозку є 4 ембріональні повздовжні клітинні стовпи (*columnae dorsalis, dorsolateralis, ventrolaterales, ventralis*), які утворюються в результаті міграції клітин з неврального епітелію. Також, вони дослідили розвиток ядер стовбура мозку з ембріональних клітинних стовпів, зокрема встановили, що вестибулярні ядра утворюються з *columnae dorsolateralis*, а закладка мозочка - з *columnae dorsalis* [109].

Однією з найважливіших стадій нейроонтогенезу є нейронна проліферація. До початку процесів міграції нейроепітеліальні клітини розташовуються у вентрикулярній зоні і поділяються симетрично, збільшуючи кількість нейронних прогеніторних клітин. Надалі клітини переходять до асиметричного поділу, внаслідок якого з однієї нейроепітеліальної клітини утворюється одна стовбурова і друга, яка може диференціюватися в нейробласт, клітину радіальної глії, короткий попередник нейрона або ж базальну прогеніторну клітку. Короткі попередники нейрона і клітини радіальної глії не залишають вентрикулярної зони, а базальні прогеніторні клітини відокремлюються від неї і формують субвентрикулярну зону [289]. Внаслідок процесів проліферації циліндричний нейроепітелій нервової трубки стає псевдобагатошаровим.

У вентрикулярній та субвентрикулярній зоні нервової трубки концентруються основні пули стовбурових клітин, що верифіковано забарвленням зрізів ембріонального мозку мишей і щурів антитілами до нестину. Кількість нестинпозитивних клітин експоненціально зростає у всіх

ділянках в процесі росту мозку. Антитіла до нестину забарвлюють новоутворенні клітини радіальної глії [43].

Клітини радіальної глії виконують численні функції: по-перше, вони направляють міграцію новоутворених нейробластів, по-друге шляхом асиметричного розподілу вони можуть утворювати нейронні прогеніторні клітини і нейробласти, а також є попередниками гліобластів. Незважаючи на те, що клітини радіальної глії в основному описують як попередники нейронів, астроцитів або олігодендроцитів в залежності від стадії нейроонтогенезу, в одному з недавніх досліджень було виявлено, що більшість даних клітин детерміновано в можливості утворення або нейрона, або гліальних клітин [289].

Найбільш детально онтогенез клітин РГ було описано в наукових працях Rakis (1972), зокрема за допомогою електронної мікроскопії ним виявлено її участі в міграції нейральних клітин під час розвитку кори півкуль головного мозку у приматів. Levitt & Rakis (1980), Choi (1981) та Levitt, Cooper & Rakic (1981) встановили, що клітини РГ містять гранули глікогена і для них є властивою експресія GFAP, тобто володіють астроцитарними властивостями [227, 228, 134]. Malatesta із співавт. (2000) довів, що для клітини РГ характерні прогеніторні або навіть і стовбурові властивості по відношенню до нервової тканини, а також встановив морфологічні та імуногістохімічні відмінності популяції радіальних гліоцитів від нейроепітеліальних клітин [243].

Під час розвитку нервової трубки радіальна глія, випереджаючи, розвивається з клітин судинного сплетення м'якої оболонки мозку, які надалі мігрують в товщу нервової трубки. Біполярні клітини РГ побудовані асиметрично: перивентрикулярний (циліарний) відросток біполярної клітини, обернений до епендими, є коротким, тоді як протилежний довгий відросток пронизує всю товщу нервової трубки [129].

В тілах та відростках радіальних гліоцитів синтезується гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP), який виявляється з 10 тижня вагітності [97, 135]. У дорослої людини в ділянці розташування радіальних гліоцитів

містяться кубічні або стовпчасті епендимоцити, які є GFAP-негативними [122, 157]. В стінці шлуночків виділяють проміжну форму клітин між радіальним гліоцитом та епендимоцитом, яка називається таніцитами. Дана клітинами характеризується наявністю базального відростку, який примикає до нейронів та кровоносних судин мозку, а на їх апікальному кінці відсутні мікрворсинки. Вважається, що дані клітини передають інформацію про склад спинномозкової рідини на первинну капілярну сітку ворітної системи гіпофіза [299].

Таніцити у щурів починають розвиток протягом останніх двох днів вагітності, повного диференціювання досягають в перший місяць життя [93]. У людини розвиток епендими в ділянці бічних шлуночків досліджував Gould (1990). За допомогою імуногістологічних та електронномікроскопічних методів дослідження він прагнув вирішити спірне питання у походженні таніцитів: з радіальних гліоцитів або з інших популяцій клітин вентрикулярної зони. Його дослідження показало, що таніцити, ймовірно, перетворюються в епендимоцити після набуття ними війок і втратою базальних відростків [172].

В низці досліджень встановлено, що гістогенез клітини РГ є більш складним, ніж вважалось раніше. Найбільш ранні порції РГ виникали із НСК судинних сплетень м'якої мозкової оболонки, мігруючих в нейропаренхіму. Друга порція РГ виникала із НСК нейроектодерми. Третя порція РГ утворилась з клітин нервового гребеня та нейромезенхіми [181].

В останні роки уявлення відносно нейро- та гліогенезу були суттєво розширені. Висловлене припущення стосовно того, що в процесі раннього розвитку нейроепітеліальні клітини перетворюються в стовбурові клітини радіальної глії. Клітини РГ поділяються симетричним мітозом, внаслідок чого утворюються дві нові клітини РГ, або асиметричними мітозами. В першому випадку біполярні витягнуті клітини РГ пронизують всю товщу спинного і головного мозку, апікальний їх відросток приймає участь в утворенні зовнішньої оболонки мозку, а базальний контактує з порожниною нервової трубки [12]. Клітини РГ внаслідок асиметричного мітозу і під впливом

факторів мікрооточення здатні дивергентно диференціюватись в різноманітні клітинні диферони – нейробластичний, гліобластичний і епендимобластичний [293]. Zhong & Chia (2008) виділяють два варіанта поділу клітин РГ передніх відділів нервової трубки: при першому утворюється радіальний гліоцит і нейробласт, при другому – радіальний гліоцит і так званий базальний прогенітор, який переміщується у субвентрикулярну зону і здійснює один мітотичний цикл з утворенням двох нейробластів [364]. Доведена міжмітотична міграція ядер радіальних гліоцитів, яка властива раннім нейроепітеліоцитам. Ядро клітини мігрує в ту її частину, яка обернена до центрального каналу. Клітини поділяються і після поділу ядра дочірніх клітин переміщуються в апікальну частину утвореної клітини, де знову відбувається реплікація ДНК. Мітотичний цикл і цикл ядерної міграції триває від 5 до 24 годин [250].

Інша група клітин, які розташовуються у вентрикулярній зоні - короткі попередники нейронів, які з точки зору морфології характеризуються наявністю коротких базальних відростків і, можливо, є попередниками виключно нейронної популяції (Sawamoto et al., 2001) [305]. Питання про походження коротких нейронних попередників (від клітин радіальної глії, або від нейроепітеліальних клітин) на даний момент залишається відкритим. Нейроепітеліальні клітини, клітини радіальної глії і короткі попередники нейронів є апікальними прогеніторними клітинами, які характеризуються апікально-базальною полярністю, наявністю спеціального мембранного домену для прикріплення до вентрикулярної зони, і зберігають проліферативну активність в межах вентрикулярної зони. На противагу їм, базальні прогеніторні клітини не мають базальних і апікальних відростків, діляться тільки симетрично і розташовуються в субвентрикулярній зоні [271, 272]. При поділі такої клітини утворюється два нейробласта. Попередниками базальних прогеніторних клітин є або нейроепітеліальні клітини, або клітини радіальної глії.

Швидкий ріст нервової тканини зародка здійснюється за рахунок проліферації та міграції прогеніторних клітин. В мозковому сегменті нервової трубки людини міграція прогеніторних клітин починається після першого місяця гестації і завершується в постнатальному періоді [295].

В мозку ембріона виділяють два основних потоки мігруючих прогеніторних клітин: радіальний по волокнам радіальної глії та тангенціальний - горизонтально вздовж клітинних шарів. Співвідношення клітинних потоків по радіальному / тангенціальному шляху змінюється від 1/9 до 1/4 [129].

На самих ранніх етапах нейроонтогенезу відстань, яка долається клітинами під час міграції, невелика і тому нейробласти мігрують способом, який називається сомальною транслокацією [262]. При сомальній транслокації на тілі нейробласта утворюється довгий базальний відросток, за допомогою якого клітина прикріплюється до піальної (самої зовнішньої) поверхні мозку, що розвивається і ядро клітини пересувається через цитоплазму прикріпленого відростка. У міру просування ядра відросток скорочується, і в результаті нейрон залишає матричну зону і потрапляє в субвентрикулярну. Оскільки процес розвитку мозку триває, збільшується відстань, яку повинен долати нейрон в процесі міграції. Разом з цим змінюється спосіб міграції - тепер нейрон переміщається до місця свого призначення за допомогою клітин радіальної глії. Базальний відросток цих клітин прикріплений до піальної поверхні, а ядро знаходиться у вентрикулярній зоні. Нейробласти прикріплюються до цих клітин і переміщуються по ним в мантійний та крайовий шари нервової трубки. Було описано три етапи радіальної міграції. На першому етапі біполярний нейробласт мігрує з місця свого утворення до субвентрикулярної зони, де він перетворюється в мультиполярний нейробласт з відростками, що динамічно з'являються та скорочуються. На другому етапі міграції мультиполярний нейробласт або досягає верхньої частини проміжної зони, або розвертається і мігрує в бік вентрикулярної зони перед тим як почати міграцію до мантійного шару за допомогою радіальної глії. На третьому етапі

нейробласт знову приймає біполярну форму та прикріплюється до волокон радіальної глії і переміщується по ній для досягнення свого кінцевого розташування в мозку [262].

Нейрогенний потенціал РГ виснажується у ембріона людини в середині другого триместра. Після завершення міграції прогеніторних клітин в постнатальному періоді РГ трансформується частіше в астроглію, рідше – в нейрони [129].

Крім характерної морфології, маркерами РГ є віментин (білок проміжних нейрофіламентів) та RC2-білок, який приймає участь в транспорті ліпідів. Специфічний контакт РГ з прогеніторними клітинами здійснюється білком міжклітинної ідентифікації – астротактином.

Міграцію клітин під час розвитку довгастого мозку досліджував Тап (1990) на химерних курячих та перепелиних ембріонах на стадії 10-12 сомітів. Він встановив, що ядра з повною або частковою руховою функцією переважно розвиваються з клітин базальної пластинки нервової трубки, а ядра з чутливою функцією – з крилоподібної пластинки. Ядра ретикулярної формації довгастого мозку мають змішане походження, тобто з базальної та крилоподібної пластинок. Також було встановлено, що у довгастому мозку в процесі онтогенезу відбувається міграція клітин у всіх можливих напрямках, але сильно переважає дорсовентральний потік нервових клітин. У дослідженні доведена субпіальна міграція клітин в довгастому мозку [333].

Збільшення кількості клітин приводить до того, що в нервовій трубці формуються чотири концентричні шари, обмежені поверхневою та перивентрикулярною межовими мембранами: вентрикулярний (епендимний, матричний), субвентрикулярний, мантійний (проміжний, плащовий) та крайовий (маргінальний) [116].

Вентрикулярний (епендимний) шар утворений радіальними гліоцитами та проміжними нейрогенними прогеніторами [164, 257]. Аналогічно до клітин РГ проміжні нейрогенні прогенітори містять короткий апікальний відросток, який контактує з вентрикулярною поверхнею нервової трубки. Базальний



відросток у клітин цього виду коротший, ніж у радіальних гліоцитів, і не утворює контакту з піальною поверхнею нервової трубки [80]. Проміжні нейрогенні прогенітори є попередниками лише нервових клітин.

Субвентрикулярний (субependимний) шар містить базальні прогеніторні попередники нейронів та глії, які утворились із клітин епендимного шару і втратили властивість до переміщення ядер, але зберігають високу проліферативну активність [165, 198, 286]. Інші дослідники вважають, що в каудальних відділах субвентрикулярного шару утворюються лише клітини глії, тоді як джерелом нейрогенезу є клітини рострально-латерального відділу вентрикулярної зони [241]. В третьому варіанті передні та задні відділи субвентрикулярного шару володіють різними нейрогенними можливостями [165]. В четвертому варіанті в субвентрикулярному шарі виділяють три основних типи нейральних прогеніторних клітин – А, В, С. А-клітини експресують ранні нейрональні маркери і оточені В-клітинами, які по експресії антигенів ідентифікуються як астроцити. С-клітини, не маючи, антигенних характеристик нейронів та глії, характеризуються високою мітотичною активністю [153, 154]. Субвентрикулярна зона спинного мозку визначається протягом кількох діб, мозочка – до 20 місяців постнатального онтогенезу. Вважається, що в тих ділянках головного мозку де гістогенез відбувається найбільш інтенсивно, субвентрикулярний шар існує довший період часу.

У зв'язку з пошуком можливих ділянок ембріогенезу у мозку дорослої людини науковці в останні десятиріччя посилено досліджують будову та нейроонтогенез вентрикулярної ділянки бічних шлуночків головного мозку. Так, в кінці 7-го тижня стінка нервової трубки в ділянці кінцевого мозку складається з чотирьох шарів: вентрикулярної зони, внутрішнього плексиформного шару, одношарової закладки кортикальної пластинки і маргінальної зони. Пізніше виділяють субвентрикулярну зону, спочатку її внутрішню частину, потім зовнішній волокнистий шар і внутрішній волокнистий шар. В низці наукових робіт виявлені відмінності у будові та у

тривалості клітинного циклу прогеніторів вентрикулярного та субвентрикулярного шару у різних тварин [146].

Клітинний склад вентрикулярного та субвентрикулярного шарів нервової трубки є предметом дискусії і до сьогодні. Так, Tramontin, García-Verdugo, Lim & Alvarez-Buylla, 2003, досліджуючи головний мозок гризунів, виявили що вентрикулярна зона утворена лише тілами радіальних гліоцитів, а форма клітин змінюється відповідно до проходження різних стадій мітотичного циклу [339].

В теперішній час питання стосовно генеалогічних взаємовідношень між популяціями нейрогенних клітин вентрикулярного і субвентрикулярного шарів і клітинами радіальної глії залишається не вирішеним. Також залишається не дослідженою будова вентрикулярного (ependимного) шару четвертого шлуночка у ембріонів та плодів людини.

Мантійний шар містить клітини, які перемістились з вентрикулярного та субвентрикулярного шарів – нейробласти та гліобласти. Нейробласти втрачають здатність до поділу і в подальшому диференціюються в нейрони. Гліобласти продовжують поділ і є попередниками астроцитів і олігодендроцитів. З клітин мантійного шару утворюється сіра речовина спинного мозку та частина сірої речовини головного мозку.

Перший етап диференціювання постмітотичних клітин відбувається під час міграції клітин, після завершення якої дозрівання продовжується і завершається встановленням мережі синоптичних контактів [80].

Кнорре, Суворова (1959) використовуючи власні дослідження та літературні дані про структурні, функціональні та цитохімічні зміни елементів нервової системи в онтогенезі систематизували уявлення про основні етапи диференціювання нейрона і виділили наступні періоди: неспецифічного диференціювання (фаза, яка передуює детермінації; фаза нейтральної детермінації; фаза нейробластичної і гліобластичної детермінації) та специфічного диференціювання (фаза нейробласта; фаза росту і дозрівання нейрона; фаза зрілості нейрона) [20]. У своїй науковій праці Bustron (2008)

виділив наступні етапи диференціювання нейрона: виникнення не детермінованих в нейтральному напрямку клітин примітивної нервової трубки; виникнення детермінованих в нейтральному напрямку клітин нервової трубки; нейробластична детермінація – прояв неспецифічних ознак відмінностей, що розвиваються в нейрогліальному напрямку; період нейробласта – утворення нейриту та нейрофібрил; період росту та визрівання нейрону – посилений ріст, утворення дендритів, субстанції Ніссля та перших синаптичних зв'язків; період зрілого, диференційованого нейрона [124].

Отже, немає єдиної думки науковців стосовно послідовності процесів при диференціюванні нейрона. Достоїменно відомо, що під час диференціювання нейробласти змінюють свою форму, розміри, в їх цитоплазмі з'являється речовина Ніссля в ядрцях гетерохроматин, також процеси диференціювання пов'язані з появою та ростом відростків із синтезом специфічних білків. Отже, процес диференціювання нейрона визначається складним комплексом причин і умов, до яких в кожний даний момент входять і рівень розвитку зародка в цілому, і стан нейтрального зачатка і його нейрогліального компонента, і, на більш пізніх стадіях розвитку, васкуляризація сегментів нервової системи, які розвиваються, і досягнений рівень синаптичних зв'язків і стан тканин, які іннервуються. Диференціювання нейробластів і нейронів має місце лише в певному системному зв'язку з гліальним компонентом нейтрального зачатка, що розвивається.

Крім актуальної і до сьогодні проблеми диференціювання нейрона, виникає необхідність у порівнянні структури ядер та нервових клітин, які їх утворюють між собою в кожному віковому періоді розвитку ембріона або плода. У своїй монографії Кузин, Васильєв, Чучков та Шорохова (2004) описують ранню закладку та розвиток середньомозкового та рухового ядер трійчастого нерву у щурів та значно пізніший розвиток нейробластів блакитного місця. Асинхронно диференціюються нейрони і в самих ядрах, що проявляється в нерівномірному збільшенні їх розмірів, ступені розвитку

відростків. Таким чином, в межах одного анатомічного утворення дозрівання клітинних елементів відбувається асинхронно і нерівномірно [30]. Відсутні наукові праці, в яких проведено порівняння розвитку ядер та диференціювання нейронів в межах довгастого мозку під час пренатального ембріогенезу людини

Крайовий шар формується з вростаючих в нього аксонів нейробластів та макроглії і дає початок білій речовині. В деяких ділянках головного мозку клітини мантійного шару мігрують далі, утворюючи кортикальні пластинки – сукупність клітин, з яких формується кора головного мозку та кора мозочка.

Подвійне ядро класично вважається спеціалізованим вісцеральним еферентним ядром, утвореним руховими нейронами, які відповідають за іннервацію скелетних м'язів бронхіогеного походження (м'язів м'якого піднебіння, глотки та гортані) [111, 143, 147, 163, 180, 184, 187, 190, 203, 233, 291, 309, 330, 349, 359, 360, 361, 362].

Той факт, що нервові волокна подвійного ядра та заднього ядра блукаючого нерва утворюють руховий корінець блукаючого нерва [99, 128, 141] було підтверджено в дослідженнях з використанням нейроанатомічних радіоізотопних методів в експерименті на тваринах [179, 203, 205, 254]. Також за допомогою радіоізотопних методів дослідження в експерименті на тваринах вдалось встановити, що подвійне ядро містить тіла прегангліонарних парасимпатичних нейронів, які забезпечують іннервацію серця [106, 108, 151, 159, 167, 188, 327], легень [106, 203], черевної порожнини [137, 273], підшлункової залози [350], печінки [300], шлунку та окремих його частин [191, 160].

Традиційно вважалось, що тіла прегангліонарних парасимпатичних нейронів, які забезпечують іннервацію вищеперерахованих органів містяться в задньому ядрі блукаючого нерва [138, 222]. Таким чином, подвійне ядро і заднє ядро блукаючого нерва здійснюють подвійну парасимпатическую іннервацію внутрішніх органів. У деяких випадках внесок обох ядер в

іннервацію нутрощів однаковий [167, 277], в інших випадках – одне ядро робить більший внесок ніж інше [103].

Деякі із зазначених вище авторів описують кардіо-депресорний вплив нейронів, тіла яких розташовуються в ділянці між заднім ядром блукаючого нерва та подвійним ядром. Присутність функціонально різноманітних нервових клітин в подвійному ядрі вказує на те, що не всі парасимпатичні прегангліонарні нейрони мають субвентрикулярне походження подібно до заднього ядра блукаючого нерву, а на те, що можливо частина нервових клітин мігрують в дане ядро з ретикулярної формації.

Вміст парасимпатичних прегангліонарних нейронів у подвійному ядрі людини достеменно не встановлений, але є наукові праці, які вказують на присутність даних клітин в подвійному ядрі приматів [179, 188, 205]. Більш глибоке розуміння ембріонального міграційного малюнка та походження і диференціації нейронів довгастого мозку сприятиме розумінню природи подвійного ядра в людини. Крім того, викликає інтерес з'ясувати, чи є кореляція між розвитком та диференціацією нейронів подвійного ядра і появою рефлексів під час внутрішньоутробного періоду розвитку, за участю м'язів глотки і гортані, для якого вони ефекторними органами.

Є ціла низка наукових праць, присвячених ранньому дослідженню ембріонального розвитку подвійного ядра в різних ссавці: кішки [354], кроля [212], щурів [356]. В більш пізніх дослідженнях науковці вивчали ембріонального розвитку та походження його клітин [1, 158, 237, 249, 314, 333]. Проте, дуже мало досліджень стосується внутрішньоутробного розвитку подвійного ядра у людини. Windle (1970) досліджував розвиток подвійного ядра на людських ембріонах довжиною 3-16.5 мм. В своїй роботі він описав, що нейробласти даного ядра з'являються спочатку в медіальній частині вентромедіальної колонки нервової трубки, а надалі мігрують дорсолатерально (в поперечному напрямку) уздовж їх інтрамедулярних невритів до досягнення їх типового місце розташування [355]. Він не досліджував детально вентролатеральну міграцію та диференціювання клітин

в зрілі нейрони. Braun (1990) в ранніх періодах онтогенезу (до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку) описав клітинний склад даного ядра у ембріонів та плодів людини і висловив припущення стосовно шляхів міграції клітин при формуванні подвійного ядра [121].

Ядро під'язикового нерва розташовується в дорсомедіальній частині довгастому мозку, поруч з проксимальним кінцем центрального каналу і початковим відділом четвертого шлуночка. Аксони мотонейронів даного ядра забезпечують іннервацію м'язів язика. Нейрони ядра під'язикового нерва і сам нерв є складовими частинами рефлексорних дуг, які здійснюють складні види діяльності, такі як дихання, ковтання, жування, вокалізацію. Асоціація ядра з вищезгаданими центрами сприяє його тісному зв'язку з іншими групами нервових клітин. Дане ядро має тісний взаємозв'язок з ядрами ретикулярної формації стовбура мозку, заднім ядром блукаючого нерва та подвійним ядром [238, 283, 357].

В структурі ядра під'язикового нерва виділяють дві різні популяції нейронів: одна з них – це мотонейрони, які мають більші розміри, за формою мультиполярні; інша – малі кулясті або овальні нейрони з погано розвиненою ендоплазматичною сіткою, відомі як “гальмівні інтернейрони”. Функціональне значення обох нейронних груп в ядрі під'язикового нерва полягає в контролі за підборідно-під'язиковим м'язом, що має важливе значення в підтриманні вільної прохідності дихальних шляхів, особливо під час вдиху [114].

У науковій літературі досліджень, які стосуються гістоструктури та морфометричних параметрів ядра під'язикового нерва у плодів людини досить мало. Pearson (1939) вперше у ембріонів та плодів людини 7-10 тижнів внутрішньоутробного розвитку описав структуру ядра під'язикового нерва [285]. В більш пізніх дослідженнях науковцями була описана структура ядра під'язикового нерва у плодів людини 17-40 тижнів [223, 265]. Низка наукових праць має клінічне спрямування: структуру ядра під'язикового нерва досліджують у плодів людини з пізньою перинатальною смертністю і

порівнюють зі структурою даного ядра у плодів з нормальним внутрішньоутробним розвитком [223, 274].

Нижній оливний комплекс міститься в ростральній частині довгастого мозку і представлений трьома ядрами: головним оливним ядром, присереднім та заднім додатковими оливними ядрами. Ядра нижнього оливного комплексу через оливо-мозочковий шлях мають тісний зв'язок з ядрами мозочка, а отже, приймають участь в контролі і координації рухів. При пошкодженні нижнього оливного комплексу втрачається здатність до вдосконалення вузькоспеціалізованих рухових завдань [247]. Є багато думок, стосовно того, як нижній оливний комплекс впливає на дані функції, але механізм і на сьогодні залишається предметом дискусії [98, 145]. Встановлено зв'язок даного нейронного комплексу з вестибулярними ядрами, ядрами заднього стовпа спинного мозку, спинномозковим ядром трійчастого нерва, ядрами ретикулярної формації та корою великих півкуль головного мозку [117].

Більшість досліджень нижнього оливного комплексу стосуються встановлення його зв'язку з іншими структурами мозку, тоді як морфологічних досліджень структури ядер досить мало. Ще менше в науковій літературі досліджень гістоструктури нижнього оливного комплексу у ембріонів та плодів людини. Лише в поодиноких вітчизняних та зарубіжних працях досліджували структуру нижнього оливного комплексу у плодів людини [50, 260, 267]. У більшості наукових досліджень були спроби встановити зв'язок між вадами розвитку даного ядра та виникненням різноманітних клінічних синдромів [224, 304, 341].

Заднє ядро блукаючого нерва міститься в дорзальній частині довгастому мозку, латерально від ядра під'язикового нерва. Вегетативні (прегангліонарні) волокна, що починаються в задньому ядрі блукаючого нерва здійснюють рухову іннервацію гладенької мускулатури трахеї, бронхів, стравоходу, шлунку, тонкої і частини товстої кишки; секреторні волокна даного ядра прямують до шлунку і підшлункової залози; гальмівні волокна – до серця, а вазомоторні до судин [236].

В електрофізіологічних та гістологічних дослідженнях на тваринах встановлено, що заднє ядро блукаючого нерва представлене гетерогенними нейронами по розміру, фізіологічному типу та морфології. В даному ядрі виділено два основних типи нейронів: більші за розміром мультиполярні, які містяться в ростральній та каудальній частинах ядра і є за функцією моторними або секреторними та менші за розміром біполярні нейрони, які містяться у вентральній частині ядра і за функцією є чутливими нейронами [236]. В експериментах на тваринах виявлено, що в задньому ядрі блукаючого нерва кішок і щурів є група нейронів з фазними реакціями на аферентні подразнення блукаючого нерва і стінки шлунку [40]. Вважається, що чутливі нейрони заднього ядра блукаючого нерву отримують аферентну інформацію з периферії, від спинного мозку та вищих відділів головного мозку [236].

Наукові дослідження, які б стосувались морфометричних параметрів заднього ядра блукаючого нерва виконані переважно на тваринах [4]. Ембріогенез даного ядра у людини описаний в наукових працях Nara, Goto & Hamano (1991) [266] та Cheng et al. (2008) [133].

Ядро одинокого шляху починається від перехрестя пірамід шийного відділу спинного мозку і розташовується ростро-каудально до заднього завиткового ядра [282]. Дане ядро є одним із основних сенсорних ядер в довгастому мозку, оскільки отримує інформацію від серцево-судинної, дихальної систем, а також від інших вісцеральних, смакових та оротактильних рецепторів [196, 204, 234, 239, 251, 294, 331, 338, 351, 352, 340], обробляє її та передає іншим ядрам стовбура мозку, переднього та спинного мозку [175]. У дорослої людини структура ядра одинокого шляху досить детально описана у багатьох наукових працях [139, 193, 219, 252, 283]. Виникають розбіжності стосовно кількості суб'ядерних комплексів, які формують дане ядро, як у тварин так і у людини, а також непорозуміння стосовно їх назв. Поділ даного ядра на суб'ядра заснований на особливостях їх цитоархітектоніки [201, 202, 235, 245, 352]. У дорослої людини більшість дослідників описують 10 суб'ядер даного ядра: медіальне, проміжне, вентролатеральне,



інтерстиціальне, драглисте, комісуральне (паракомісуральне), дорсальне, парасолітарне, дорсолатеральне та вентральне [193, 253, 283]. Медіальне, вентральне та вентролатеральне суб'ядра присутні по всій довжині даного ядра, комісуральне та паракомісуральне – в ділянці перехресту пірамід, парасолітарне та драглисте – на рівні рострального краю тонкого ядра, інші суб'ядра – на рівні рострального краю ядра під'язикового нерва. Аферентні волокна вісцеротопічно організовані таким чином, що вони з різних вісцеральних систем закінчуються в певних суб'ядрах [202]. Більшість вісцеральних аферентних волокон з серцево-судинної, дихальної та травної систем закінчуються в каудальних двох третинах ядра, в той час як смакові аферентні волокна локалізовані в його ростральній третині. Різноманіття іннервації ядра одинокого шляху пов'язане з локалізацією багаточисельних нейротрансмітерів та нейропептидів в межах його суб'ядер [244].

Протягом останнього десятиліття досить активно досліджується структура ядра одинокого шляху в ембріогенезі. В низці сучасних досліджень, виконаних на тваринах, автори вивчали розвиток ядра та його зв'язок з іншими структурами мозку з урахуванням формування смакової чутливості [102, 139].

У людини пренатальний розвиток ядра одинокого шляху досліджував Cheng et al. (2006). В своїй науковій праці він детально дослідив і описав розвиток 10 суб'ядер ядра одинокого шляху у плодів людини від 9 до 35 тижнів. Поява перших суб'ядер в структурі даного ядра описана дослідником у плодів людини 13 тижнів, різке становлення цитоархітекτονіки – у плодів з 21 по 25 тиждень. У плодів людини 25 тижнів встановлена суб'ядерна структура ядра одинокого шляху така ж як і у дорослої людини [132].

Чутливі ядра трійчастого нерва є найбільшими з усіх ядер черепних нервів і містяться в середньому мозку, мосту, довгастому мозку та верхніх сегментах спинного мозку. Спинномозкове ядро трійчастого нерва отримує інформацію про глибоку больову, температурну та тактильну чутливість від шкіри, слизових оболонок та органів голови. Складається дане ядро з трьох суб'ядер: каудального, інтерполярного та орального. У спинному мозку ядро

міститься в задньому розі, нижня межа каудального суб'ядра розташовується на рівні четвертого спинномозкового сегмента. Межа між каудальним та інтерполярним суб'ядром розташовується на рівні засувки довгастого мозку, а межа між інтерполярним та оральним суб'ядрами міститься на рівні верхньої тритини олив [275]. В низці досліджень встановлено, що дані суб'ядра відрізняються за цитоархітектонікою та функціонально. Зокрема, оральне суб'ядро отримує інформацію про тактильну чутливість від орофациальної ділянки. Інтерполярне суб'ядро також отримує інформацію про тактильну, а також больову зубну чутливість. Каудальне суб'ядро пов'язане з передачею ноцеро- та термоцептивної чутливості голови [107, 173, 313].

Пренатальний розвиток спинномозкового ядра трійчастого нерва дослідив Brown (1956) на 10 плодах людини з терміном гестації від 14 до 21 тижнів. Він детально описав зміни цитоархітектоніки трьох суб'ядер спинномозкового ядра трійчастого нерва у плодів людини від 14 до 21 тижнів гестації, виявив, що у 14 тижневого плода *subnucleus caudalis* і *subnucleus interparalis* добре диференційовані, тоді як у *subnucleus oralis* добре виражена лише його каудальна частина. З 14 до 18 тижнів відбувається швидке диференціювання *subnucleus oralis*. Brown (1956) продемонстрував каудо-краніальний розвиток суб'ядер спинномозкового ядра трійчастого нерва [120].

### 1.3 Нейроспецифічні білки як маркери диференціювання попередників нервових та гліальних клітин довгастого мозку

Застосування антитіл до різноманітних компонентів клітини дозволяє ідентифікувати клітини з нейрональним фенотипом, і крім того, отримувати інформацію стосовно їх морфологічних ознак та експресії специфічних білків [35].

Основоположник нейроанатомії Сантьяго Рамон-і-Кахаль забарвлюючи препарати мозку імпрегнацією сріблом по Гольджі та досліджуючи їх підкреслював велике морфологічне різноманіття клітин за формою та

розмірами, яке притаманне популяції нейронів. Єдиної класифікації нейронів не існує, пов'язано це з тим, що назви присвоєні різноманітним клітинам мають тенденцію змінюватись в міру зростання описової точності. Крім того категорії нейронів часто перекривають один одного, внаслідок чого конкретний тип клітин може бути пов'язаний з кількома назвами. Приклади морфологічної класифікації нейронів за розміром, формою тіла, розгалуженням дендритів та кількістю відростків є найбільш розповсюдженими в науковій літературі. Структурними відмінностями між нейронами також є місця проєкції їх аксонів. Так, клітини, аксони яких виходять за межі дискретної популяції нейронів, до якої вони належать (тобто ядро), називають проєкційними нейронами, в той час як ті, які утворюють синаптичні контакти лише в межах свого ядра, називають інтернейронами. Дані терміни відносяться лише до проєкції аксонів, а не до джерела вихідних даних. Таким чином, проєкційні нейрони можуть отримувати тільки локальні вхідні сигнали, і навпаки, інтернейрони можуть приймати вхідні сигнали від іншого ядра. Визначення даних форм з'єднань має важливе значення, оскільки надає уяву про потік обробки інформації, який лежить в основі функції, пов'язаної з даними клітинними популяціями. Дана ключова концепція спрямована на значні зусилля, які направлені останнім часом на створення комплексних карт нейронних зв'язків в мозку, які називаються "Коннектомами" [35].

Імуногістохімія може бути використана для отримання інформації про морфологію і, в деякій мірі, проєкцію аксонів різноманітних популяцій нейронів. Частіше імуногістохімія застосовується з метою виявлення різноманітних клітин на основі їх біохімічних характеристик. Ідентифікація нейронів за їх асоціацією з конкретною нейромедіаторною системою або експресією специфічного гена чи білка є стратегією, яку часто досліджують.

В той час як забарвлення по Гольджі залишається корисним інструментом для ідентифікації нейрональних типів клітин, даний метод має низку недоліків. До найбільш значних недоліків даного методу можна

віднести те, що забарвлення відбувається тільки в 1-10% випадків, крім того, при майже повному забарвленні дендритів, дрібні розгалуження аксонів і їх дистальні кінцеві терміналі майже не забарвлюються [240, 280, 317].

З появою в 1970-х імуногістохімічних стратегій для виявлення типів клітин дослідники змогли обійти деякі технічні питання пов'язані з більш старими методиками, такими як забарвлення по Гольджі. На той час дослідники почали використовувати імуногістохімію для виявлення нейронів, що містять моноамін-синтезуючі ферменти тирозингідроксилазу (TH), дофамін-бета-гідроксилазу (DBH) і тріптофангідроксилазу (TrH) [197, 287].

Проте, саме після доповідей, які описують використання нейрон-специфічної енолази (NSE) і не нейрональної енолази (NNE) в якості специфічних маркерів нейрональних і гліальних клітин почалося масове використання імуногістохімії для детекції нейрональних клітин [308].

В даний час дослідники мають широкий спектр імуногістохімічних маркерів в своєму розпорядженні, щоб відрізнити фенотип клітин в головному мозку.

В ядрах довгастому мозку за допомогою імуногістохімічного дослідження виявлена локалізація холінацетилтрансфераз, встановлена просторова організація серотонінергічних та нітроксидергічних нейронів в деяких бульбарних відділах серцево-судинного центру людини [27, 28].

Оскільки встановлена роль серотонінергічних нейронів в регуляції гомеостатичних функції організму людини, то в останній час збільшилась кількість наукових праць, присвячених пошуку взаємозв'язку між порушеннями даних нейронів та розвитком синдрому ранньої дитячої смерті [119, 278, 281].

Ранній ембріональний розвиток серотонінергічних нейронів за допомогою імуногістохімічних методів дослідив Kinney (2007). Він виявив, що серотонінергічні нейрони з'являються у 5-7 тижневого ембріона. У віці 7 тижнів нейрони утворюють два диска по обидві сторони від серединної лінії, з яких в майбутньому розвивається темне ядро шва. До 20 тижня вагітності

ядра каудальної серотонінергічної системи займають своє типове місце розташування у довгастому мозку. Після 20 тижнів і у новонародженого в даних ядрах зменшується кількість кулястих нейронів і збільшується вміст веретеноподібних нейронів, та відбуваються процеси їх подальшого диференціювання [214].

Duncan (2009) на плодах людини дослідив розвиток нікотинових рецепторів у довгастому мозку та їх взаємовідносини з серотонінергічною системою, а також вплив екзогенного нікотину на нейрони ядер каудальної серотонінергічної системи, тобто на нейрони дугоподібного ядра довгастого мозку та ядра шва [158].

Для оцінки диференціювання стовбурових і прогеніторних клітин використовують різноманітні підходи, але основним є імуногістохімічні реакції виявлення маркерних білків, які синтезуються клітинами, що знаходяться на різних стадіях диференціювання. Кількість досліджуваних маркерів білків постійно збільшується, але для деяких із них залишається нез'ясованою їх функція, тому надійність нових маркерів часто є предметом для наукової дискусії [23].

До маркерів, які частіше від інших застосовують у наукових дослідженнях присвячених індукції нейронального диференціювання у нащадків стовбурових клітин відносять: ядерний білок нервових клітин NeuN,  $\beta$ -тубулін III, асоційований з мікротрубочками білок MAP2, білки нейрофіламентів, нейрон-специфічна енолаза, синаптофізин і зв'язана з полісіаловою кислотою молекула адгезії нервових клітин (PSA-NCAM) [23].

Ядерний білок NeuN виявляється лише в нервових клітинах, тоді як в гліальних клітинах він відсутній. Крім того, даний білок виявляється в клітинах диференційованих пухлин нейрального походження (нейроцитоми, гангліоцитоми, медулобластоми), саме тому даний білок широко застосовується в якості специфічного маркеру при вивченні диференціювання нейральних стовбурових клітин [358]. Синтез білка NeuN відбувається в постмітотичних нейробластах. В ЦНС даний білок не виявляється в

неокортексі в клітинах Кахаля-Ретціуса, в нейронах мозочка (клітини Пуркінєс, Гольджі, Лугаро, нейрони зубчатого ядра), в нейронах нижнього оливного комплексу [183, 335].

Тубулін є головним структурним білком мікротрубочок цитоскелету, а його ізоформ β-тубулін III – компонент мікротрубочок нервових клітин, саме тому маркер даного білка використовують в якості нейронального маркера [320]. β-тубулін III вважають маркером щойно сформованих нейробластів, а також нервових клітин, які починають диференціюватись, оскільки найбільш висока концентрація даного білка встановлена в кінці ембріонального періоду онтогенезу [161, 232]. В низці сучасних досліджень мозку ембріонів та плодів людини виявлено експресію β-тубулін III в астроцитах поряд з астроцитарним маркером GFAP [155], а також у пухлинах гліального походження (олігоденрогліомах та астроцитомах) [206, 207] та екстракраніального походження – молочної та підшлункової залози [199], тому специфічність даного маркера як нейронального є сумнівною.

До білків, асоційованих з мікротрубочками належить фосфопротейн стійкий до нагрівання MAP2 [211]. Він міститься в перикаріоні нейрона, дендритах і в початкових сегментах аксона нервової клітини [110, 279] та забезпечує морфологічну стабільність, ріст, галудження дендритів, а також здійснює їх посттравматичне відновлення [150]. Механізм дії MAP2 полягає у зв'язуванні мікротрубочок між собою, з актиновими філаментами, нейрофіламентами [185, 290, 318]. Білок MAP2 має 4 ізоформи, які слугують показником зрілості нейрона. Під час нейронального диференціювання в ранньому постнатальному періоді відбувається зміна ембріонального білка MAP2c на MAP2a. В зрілих нейронах виявлена експресія MAP2d, тоді як експресія MAP2b встановлена протягом всього нейрогенезу і в зрілих нейронах [162, 170]. Білок MAP2 широко використовують як специфічний нейрональний маркер при вивченні розвитку нервової системи, у дослідженнях, пов'язаних з трансплантацією і диференціюванням стовбурових клітин [125, 131, 176], але специфічність даного маркера може бути сумнівною, оскільки

наявні дані стосовно його експресії в астроцитах та олігодендроцитах, а також в клітинах інших тканин [130, 231, 297, 353].

Низькомолекулярні білки NF-L, NF-H, NF-M містяться виключно в нейронах, приймають участь в утворенні нейрофіламентів, функція яких полягає у підтриманні форми клітини та забезпеченні повільного аксонального транспорту [186]. Поєднання білків в загальну структуру відбувається в перикаріоні, після чого нейрофіламенти транспортуються до аксону і фосфорилуються. В ембріогенезі спочатку синтезуються NF-L та NF-M білки, пізніше з'являються NF-H білки [306]. В клітинах пухлин нейрогенного походження імуногістохімічно, поряд з іншими маркерами, виявляють і білки нейрофіламентів. Так, дані маркери виявлені в клітинах нейроепітелію, гангліонейробластом, нейробластом та гангліонейром [258, 343]. Вищенаведені дані вказують на високу специфічність білків нейрофіламентів як нейрональних маркерів, однак в низці досліджень дані білки виявлені в таких високодиференційованих клітинах, як клітини Сертолі та Лейдіга [142].

Нейрон-специфічна енолаза – це водорозчинний білок, вміст якого в головному мозку складає 1-2% від загальної кількості всіх розчинних білків головного мозку [246]. Експресія даного білка виявляється в перикаріоні нейрона, аксонах та дендритах та відсутня в пресинаптичних терміналях [288, 308]. Також відсутня експресія даного маркера в клітинах Пуркін'є [346]. Вважаються, що накопичення нейрон-специфічної енолази відбувається по завершенню процесу диференціювання нейронів [246], однак інші автори допускають, що даний білок є маркером нейральних стовбурових клітин [256]. Частіше антитіла до даного білка використовують в якості маркера нервових клітин при диференціюванні стовбурових клітин *in vitro* і при підтриманні первинної культури нервових клітин [296, 328]. Також даний маркер застосовується в діагностиці пухлин нейронального походження [24, 149]. Нейроспецифічність нейрон-специфічної енолази є сумнівною, оскільки її виявляють також в олігодендроцитах та астроцитах [148, 230, 312].

Синаптофізин є головним інтегральним білком мембран синаптичних міхурців нейронів нервової системи і органів чуття, він приймає участь в регуляції синаптичної передачі та здійснює контакт синаптичного міхурця з цитоплазматичною мембраною і приймає участь в процесі екзо- та ендоцитозу медіаторів під час синаптичної передачі [23]. Оскільки даний білок міститься в мембранах синаптичних везикул, антитіла до нього використовують в якості специфічного маркера синапсів. Імуногістохімічне виявлення синаптофізину використовується для оцінки синаптогенезу, який є одним із процесів, що характеризує диференціювання нервових клітин в онтогенезі та при культивуванні *in vitro* [263, 301, 336]. Також доведено, що синаптофізин міститься в цитоплазмі клітин пухлин нейрального походження [9, 210]. Однак даний білок міститься не лише в нервовій системі, експресію його виявлено в хромафінних клітинах наднирникових залоз, ендокринних клітинах шлунку, острівцях Лангерганса підшлункової залози, в С-клітинах щитоподібної залози, що підтверджує походження і розвиток в ембріогенезі даних клітин з нервового гребеня [268]. Крім того, синаптофізин виявлено в клітинах Купфера, які згідно сучасних уявлень не відносяться до нейроендокринних клітин [140]. Враховуючи вищенаведене можна стверджувати, що синаптофізин є надійним специфічним маркером нейронів та нейроендокринних клітин [23].

Молекули клітинної адгезії (СAM) – це мембранні білки, які приймають участь у зв'язуванні клітини з позаклітинним матриксом або іншими клітинами. Нейрональна СAM (NCAM) – це трансмембранний глікопротеїн з позаклітинною поліпептидною послідовністю у вигляді п'яти доменів. Полісіалова кислота (PSA) – це лінійний гомополімер, який особливим чином прикріплюється до п'ятого домена NCAM і слугує лігандом у формуванні міжклітинних зв'язків [23]. В нервовій тканині PSA-NCAM експресується головним чином нейронами, локалізується на поверхні тіл нейронів, дендритів і безмієлінових аксонів [315]. Високий рівень PSA-NCAM виявляється під час розвитку мозку, надалі рівень значно зменшується в постнатальному періоді



[337] за винятком ділянок для яких характерний нейрогенез у дорослої людини: нюхова цибулина, зубчаста звивина гіпокампа та субвентрикулярна зона [1, 255, 311]. Вважають, що дана молекула регулює нейруляцію, приймає участь у клітинній міграції, синаптогенезі і синаптичній пластичності, регулює ріст і регенерацію аксонів [100, 113, 152]. В експериментах доведено, що дефіцит PSA-NCAM викликає порушення процесів навчання та пам'яті [303]. Нейроспецифічність даного маркера не є абсолютною, оскільки виявлена його експресія в астроцитах [225, 316], а також в пухлинах не нейронального походження, а саме при феохромоцитомі, карциномі щитоподібної залози, нейробластомі, дрібноклітинному раку легень, аденомі гіпофіза [182].

До гліальних маркерів, які найчастіше застосовують при імуногістохімічних дослідженнях відносять гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP), віментин, кальційзв'язуючі білки, основний білок мієліну.

Гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP) – відноситься до III типу проміжних філаментів і утворює гліальні проміжні філаменти як зрілих астроцитів, так і астроцитів, які знаходяться в процесі диференціювання. Гліальний фібрилярний кислий білок є маркером гліальних клітин [22].

В складі проміжних філаментів GFAP віддіграє важливу роль в модуляції рухів астроцитів, забезпечені стабільної морфології їхніх тіл та відростків. Вважається, що GFAP необхідний для формування нормальної архітектоники білої речовини, підтриманні цілісності гемато-енцефалічного бар'єра, утворені гліального рубця на місці пошкодженої ділянки мозку, приймає участь в регулюванні об'єму астроцитів.

Існують міжвидові відмінності в експресії GFAP: у приматів він починає експресуватись в ембріональному періоді, в самий активний період нейроміграції тоді як у гризунів експресія GFAP виявлена в постнатальному періоді. [22].

Віментин разом з десміном, периферином та гліальним фібрилярним кислим білком відноситься до цитоплазматичних білків проміжних філаментів III типу [307]. Завдяки своїй пластичності і властивості змінювати форму

віментин сприяє збереженню цілісності клітин, відповідає за зміну їх форми. Він приймає участь в розподілі органел, відповідає за їх локалізацію та правильне розташування в клітині [168]. Віментин було виявлено в ендотеліоцитах, фібробластах та інших нем'язових клітинах мезенхімного походження [22].

З 1981 року білки проміжних філаментів використовуються в якості маркерів пухлинних клітин [96]. При трансформації в пухлинні клітини починають експресувати не властиві для них білки. Наприклад, показано, що клітини карциноми нирки починають експресувати віментин, не властивий епітеліальних клітин інтактної нирки [348]. В останні роки віментин розглядається як потенційний біомаркер для прогнозу гематогенних метастазів меланоми людини [229].

В наукових дослідженнях, які стосуються ЦНС, віментин використовується як маркер клітин-попередників та астрогліальних клітин. В ембріогенезі нервової системи віментин-імунопозитивні клітини виявляються в радіальній глії. Клітини радіальної глії походять з нейроепітеліальних клітин [22].

S-100 – кальцій-зв'язуючий специфічний білок астроцитарної глії. Білок S100B продукується астроцитами, олігодендроцитами, нейральними стовбуровими клітинами, швановськими клітинами, меланоцитами, хондроцитами, адипоцитами, лімфоцитами та іншими типами клітин [321]. В залежності від його концентрації володіє трофічною або токсичною дією на нейрони і гліальні клітини [166]. Основний вміст S-100 є внутрішньоклітинним, але даний білок має здатність секретуватись позаклітинно астроцитами і олігодендроцитами [325]. S-100 білки в позаклітинному секторі проявляють властивості цитокінів і взаємодіють з RAGE-рецепторами, які експресуються в нервовій системі нейронами, мікроглією, астроцитами, клітинами судинної стінки. Мікрогліоцити здатні регулювати процеси формування та руйнування синапсів [347]. Оскільки S-100 має переважно мембранне розташування то його частіше застосовують для

характеристики макроглії головного мозку. При цьому краще прослідковується складна відросткова організація макрогліоцитів [22].

Білок S100B модулює нейронну активність [302] і синаптичну пластичність [269], однак залежність експресії даного білка від нейронної активності досліджена недостатньо, що виявляється у розбіжності наявних даних. В середині клітини білок S100B має велику кількість мішеней, тому залучений в регуляцію енергетичного метаболізму, транскрипції, фосфорилування білків, клітинної проліферації, диференціювання та міграції та кальцієвого гомеостазу [321]. Доведено, що внутрішньошлуночкове введення даного білка індукує нейрогенез у гіпокампі і прискорює відновлення когнітивних функцій після травми мозку [217].

Дослідження проліферації клітин інтактних тканин та пухлин є одним із важливих завдань клітинної біології та діагностичної онкології. В останні десятиріччя у зв'язку зі значними успіхами молекулярної біології і імунології у морфологів з'явилась можливість імуноцитохімічно маркувати клітини, які проходять різні стадії клітинного циклу. Дані методи ґрунтуються на на можливості імуноцитохімічного виявлення антигенів – білків і модифікованих нуклеозидів, які здійснюють підготовку клітини до поділу. Теоретичні основи для застосування імуноцитохімічного маркування модифікованих нуклеотидів були закладені при розробці методів радіоавтографії з використанням  $^3\text{H}$ -тимідина. Недоліком метода радіоавтографії є заборона на його використання в клінічних дослідженнях, необхідність суворого дотримання норм радіаційної безпеки при роботі з джерелом іонізуючого опромінення, а також тривала експозиція фотоемульсії (кілька тижнів), що призводить до суттєвого сповільнення дослідження [22].

Крім мічених нуклеозидів, в якості маркерів проліферації використовують низку білків, які регулюють клітинний цикл. В S-фазі клітинного циклу експресується білок ядерний антиген проліферуючих клітин (PCNA), який приймає участь в метаболізмі ДНК (реплікації, репарації та рекомбінації) [226, 242]. Одним із найбільш часто досліджуваних маркерів

проліферації є білок Ki-67, який міститься в ядрах клітин в фазах  $G_1$ , S,  $G_2$  і під час мітозу [310]. Після мітозу, при переході клітин в фазу  $G_0$  білок Ki-67 швидко катаболізується і не виявляється в ядрах інтерфазних клітин. Від фази  $G_1$  і до мітозу концентрація Ki-67 збільшується: під час пресинтетичного періоду інтенсивно забарвлюються ядра, тоді як в постсинтетичний період інтенсивно забарвлюється вся каріоплазма [169, 363].

Реалізація апоптозу може відбуватися внаслідок комбінованої дії двох основних сигнальних шляхів – рецепторзалежного та мітохондріального [104]. Рецепторзалежний сигнальний шлях починається із взаємодії специфічних позаклітинних лігандів з рецепторами клітинної загибелі, які експресуються на поверхні клітинної мембрани. Рецептори, які сприймають сигнал апоптозу, відносяться до суперродини TNF-рецепторів. Найбільш дослідженими з них є CD95, TNFR1, CAR1, DR3, DR4, DR5 [11]. Мітохондріальний сигнальний шлях апоптозу реалізується внаслідок виходу апоптогенних білків з міжмембранного простору мітохондрій в цитоплазму клітин внаслідок розриву мембран мітохондрій або відкриття високопроникних каналів в зовнішній мембрані мітохондрій. Важливе значення в підвищенні проникливості зовнішньої мембрани мітохондрій мають апоптичні білки Bcl-2 – Bax і Bak [220, 49]. Крім двох вищенаведених механізмів, апоптоз може реалізуватися внаслідок активації прокаспаз-12 та порушенням гомеостазу іонів кальцію ( $Ca^{2+}$ ) обумовленого даним явищем [264]. Активація апоптозу може бути пов'язана з порушенням адгезії клітин [123], атакою інфікованих клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами [345], вивільненням лізосомальних протеаз – катепсинів [11].

Білки Bcl-2 є основними регуляторами мітохондріального шляху апоптозу. Серед білків родини Bcl-2 виявлені антиапоптичні білки, які містять чотири BH-домена (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1, A1, Boo/Diva), проапоптичні білки, які містять три BH-домена (Bax, Bak, Bok/Mtd) і білки, які вміщують один BH3-домен і можуть виконувати роль активаторів або репресорів апоптозу (Bid, Bad, Bim, Bmf, Bik, Hrk, Blk, Nip3, BNip3/Nix, Puma, Noxa) [34].

Білок p53 в функціонально нормальних клітинах, як правило, міститься в неактивній, латентній формі. Активація p53 відбувається у відповідь на пошкодження ДНК, яке викликано ультрафіолетовим, або гамма-випромінюванням, гіперекспресією онкогенів, вірусною інфекцією, оксидативним стресом, гіпо-і гіпертермією і іншими зовнішніми факторами [195]. Активованій p53 координує процес репарації ДНК, а також регулює транскрипцію низки генів-активаторів апоптозу у випадку незворотніх пошкоджень ДНК або порушень регуляції циклу. Також p53 стимулює рецептори смерті та блокує дію антиапоптичних білків Bcl-2 [11].

#### 1.4 Стан вивчення структури довгастого мозку у плодів людини з вадами розвитку

Вроджені вади розвитку (ВВР) - стійкі відхилення в будові органів, що виникають внутрішньоутробно і виходять за межі варіацій норми.

За даними ВООЗ (2010) у світі щорічно народжується 4-5 % дітей з вродженими вадами розвитку, серед яких близько 30 % – з вадами центральної нервової системи. Вади розвитку центральної нервової системи є основною причиною перинатальної смертності і складають 60-70% від всієї неврологічної патології дитячого віку.

Згідно зі статистичними даними МОЗ України поширеність вроджених аномалій серед дітей віком до 17 років в Україні має переконливу тенденцію до підвищення (2000 р. — 19,49 ‰, 2011 р. — 26,7 ‰), при цьому в офіційні статистичні звіти включено цифри, які відображають загальну групу вроджених аномалій, а значна частка дизнейроонтогенетичних порушень залишається поза увагою.

У Вінницькій області в структурі причин пізніх абортів і мертвонароджених вади розвитку становлять 30%, з них найбільшу частку займають вади розвитку ЦНС [89].

За походженням розрізняють три групи ВВР: спадково обумовлені, обумовлені тератогенними факторами та мультифакторні. Спадково обумовлені ВВР виникають в результаті мутацій хромосом або генів. ВВР, обумовлені тератогенними факторами, зустрічаються значно рідше, ніж спадково обумовлені. Тератогенні чинники - несприятливі дії зовнішнього середовища, здатні порушувати розвиток зародка. За узагальненими літературними даними, вони можуть бути причиною майже 10% ВВР. ВВР мультифакторної (комбінованої) походження є результатом спільної дії генетичних і тератогенних факторів. Мультифакторне походження має більшість ізольованих вад розвитку. До них відносяться спинномозкові грижі, повне або майже повна відсутність головного мозку, вроджені вади серця (дефекти міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок серця), деякі ущелини губи і / або піднебіння. Основною причиною їх виникнення є мутації. Але вони не індукують вади розвитку, а лише обумовлюють підвищену чутливість ембріона до тератогену [13].

Причина 60 - 70% ВВР досі залишається невідомою. Припускають, що їх виникнення може бути обумовлена поєднаним впливом багатьох несприятливих факторів навколишнього середовища або комбінацією спадкових і тератогенних впливів. Ступінь чутливості зародка людини до тератогенів на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку неоднакова. До критичних періодів ембріонального розвитку належить імплантація, плацентажія та органогенез [13].

Значна частка випадків загибелі ранніх запліднених яйцеклітин зафіксована при міграції в матку і на ранніх термінах після імплантації. По попереднім даним, загибель зародків в перші 10-14 днів після запліднення може становити до 80 %, що обумовлено морфогенетичною вразливістю мігруючого зародка, порушенням імплантаційних процесів і механізмів формоутворення [46].

Крижово-куприкові тератоми розглядають як новоутворення, які розвиваються з поліпотентних клітин і представлені тканинами, не

характерними для даної анатомічної ділянки. Частота крижово-куприкової тератоми складає 1-2 випадки на 40000 пологів [323].

Крижово-куприкові тератоми виникають в ембріональному періоді розвитку з трьох зародкових листків в результаті хромосомних аномалій, коли клітини зародкових листків мігрують в нетипові для нормального розвитку ділянки. Крижово-куприкові тератоми можуть містити клітини нейроглії, плоскоклітинний та кишковий епітелій, придатки шкіри, зуби, хрящі, м'язи. Найбільше розповсюджена тератома у плода та новонародженого в ділянці куприкової та крижової кістки, такі новоутворення діагностуються в 40% всіх випадків виявлення пухлини. Рідше зустрічається тератома в ділянці шиї, в яєчниках або яєчках, в головному мозку, середостінні та заочеревинному просторі [91, 209].

Частіше крижово-куприкові тератоми зустрічаються у дівчаток, ніж у хлопчиків (4:1), але у хлопчиків носять більш злоякісний характер перебігу [329]. У 15% випадків перебіг крижово-куприкової тератоми поєднується з аноректальними вадами розвитку, вадами розвитку крижової кістки, подвоєннями матки і піхви, спинно-мозковою грижею та менінгомієлоцеле. Ріст крижово-куприкової тератоми і занурення її між лисками мембран клоаки може привести до формування аноректальних вад у вигляді сечовопрямокишкових норниць, а також викликати розділення калитки та гіпоспадію. Передне розташування пухлини сприяє розвитку атрезії анального каналу і прямої кишки [221]. Крім того тератоми поєднуються з дизрафією спинного мозку, агенезією крижової кістки, менінгоцеле [209]. Вади розвитку хребта виявлені у 80% із 45 пацієнтів з доброякісними крижово-куприковими тератомами. В поодиноких випадках зустрічаються вади розвитку серця у вигляді дефекту міжшлуночкової перетинки і вади розвитку травної трубки [95]. Структурна організація білої та сірої речовини сегментів спинного у плодів з тератомою детально описана в роботах Школьнікова (2015) [84].

Випадки виникнення такої вродженої вади розвитку як сіамські близнюки є надзвичайно рідкісними. В США розповсюдженість даної вади

розвитку складає 1 на 33000-165000 пологів і на 1200000 народжених живими. Більш високі показники розповсюдженості сіамських близнюків в Південно-Західній Азії та Африці – від 1:14000 до 1:25000. 40-60% сіамських близнюків народжуються живими, і майже у 35 % новонароджених смерть настає протягом 24 годин після народження. Частіше дана вада розвитку зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, співвідношення 3:1 [127, 208, 136].

Етіологія виникнення даної вади невідома, але більшість вчених приходять до висновку, що виникнення сіамських близнюків пов'язано з неповним поділом зиготи між 13 та 15 днями після запліднення.

В залежності від анатомічної ділянки, в якій зростаються між собою близнюки, виділяють наступні різновиди сіамських близнюків та їх розповсюдженість: торакоомфалопаги (74%), пігопаги (18%), ісхіопаги (6%) та краніопаги (2%) [136].

У доступній науковій літературі детально описані топографоанатомічні особливості органів [144] та МРТ параметри [171] торакоомфалопагів, але відсутні відомості стосовно структури та морфометричних параметрів головного мозку сіамських близнюків у внутрішньоутробному періоді їх розвитку, особливо в різні терміни гестації.

Краніосиностози розглядають як вади розвитку, які характеризуються передчасним зрощенням швів черепа. Частота розповсюдженості краніосиностозів 1 на 2000 новонароджених. Вада розвитку частіше зустрічається у осіб чоловічої статі. В залежності від порушення зрощення того чи іншого шва, розрізняють кілька форм краніосиностозів: оксицефалія або акроцефалія (баштовий череп), виникає внаслідок передчасного зрощення вінцевого та сагітального шва; плагіоцефалія є результатом асиметричного зрощення вінцевого шва черепа; лямбдоподібний синостоз є результатом передчасного зрощення лямбдоподібного шва черепа; кефоцефалія виникає внаслідок передчасного зрощення сагітального шва, тригоноцефалія є результатом передчасного зрощення метопічного шва. Клінічно



краніосиностози проявляються деформацією черепа, порушеннями зору (екзофтальм, косоокість), затримкою нервово-психічного розвитку [3, 5].

Розвиток кісток черепа пов'язаний зі збільшенням темпів росту головного мозку, тому вродженні вади розвитку центральної нервової системи часто поєднуються з краніосиностозами, крім того, при краніосиностозах виникають ліквородинамічні порушення, які змінюють структуру мозку, що розвивається [4].

Основна проблема дослідження виникнення соціально значимих патологій мозку людини обумовлена ранніми термінами їх появи. Найбільш критичним періодом їх появи є проміжок часу з моменту імплантації і до 9 тижня після запліднення. В даний час маніфестує максимальна кількість аномалій, які можуть викликати загибель плоду та спонтанні аборти [46].

В клінічних спостереженнях та експериментах на тваринах було доведено, що не зважаючи на різноманітність причин патології розвитку, структурні зміни зародків носять подібний характер і, навпаки, велике різноманіття аномалій може виникати при одному генетичному дефекті [192, 334, 319]. Тому виникає необхідність пошуку найбільш універсального механізму виникнення відхилень у розвитку центральної нервової системи [46].

Порушення розвитку головного мозку у ембріонів людини між 21 та 29-м днями після запліднення обумовлено наявністю відкритих ділянок нервової трубки, яка сполучається з навколоплідною рідиною [47].

До вад розвитку, які виникають при порушенні процесів нейруляції відносяться аненцефалія, циклопія, *spina bifida*, прозенцефалія та голопрозенцефалія. До найбільш поширених вад розвитку нервової трубки, які фіксують щорічно у 300000 новонароджених в усьому світі належать аненцефалія та *spina bifida*.

Аненцефалія - це вроджена мультифакторна вада розвитку, яка виникає внаслідок порушення змикання рострального нейропора нервової трубки. Мальформація в 100 % випадків є летальною, 50 % плодів гине

внутрішньоутробно, а інші 50 % народжуються живими і в 66 % випадків можуть прожити кілька годин, в окремих випадках до одного тижня [216]. Аненцефалія зустрічається з частотою 1 випадків на 1500 новонароджених, частіше виникає у плодів жіночої статті [6]. Часто дана вада розвитку поєднується з недорозвитком надниркових залоз і відсутністю гіпофіза, спинномозковою грижею – в 17 % випадків, розщепленням твердого та м'якого піднебіння – 2 % [174, 216].

*Spina bifida* виникає до 25-27 дня після запліднення внаслідок неповного змикання каудального нейропора нервової трубки. Частота *spina bifida* коливається від 1 до 2 на 1000 новонароджених. При порушенні процесів первинної нейруляції виникає відкрита форма *spina bifida*, при якій нервова тканина залишається відкритою, або вкрита лише мембраною (часто поєднується з гідроцефалією, мальформацією Арнольда-Кіарі). Якщо виникає порушення вторинної нейруляції, тоді розвивається закрита форма (*spina bifida occulta*), при якій нервова тканина не візуалізується, дефект повністю епітелізований, проте шкірні покриви у ділянці дефекту можуть бути диспластичними [115].

Таким чином, аналіз літератури по обраній тематиці дисертаційного дослідження виявив наступне:

1. Макро- та морфометричні дослідження довгастого мозку та його окремих структур у плодів людини не проводились останні 40-50 років, тому потребують оновлення.
2. Відсутнє комплексне анатомо-гістологічне дослідження довгастого мозку на різних етапах пренатального періоду онтогенезу людини з порівнянням послідовності розвитку чутливих, рухових та вегетативних ядер та змін, які відбуваються в епендимному шарі четвертого шлуночка.
3. У науковій літературі відсутні дані стосовно структурної організації довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені нами у наступних роботах [53, 54].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 3.1 Матеріали дослідження

У відповідності до мети та завдань дане дослідження виконано на 230 ембріонах та плодах людини віком від 6-7 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку (таблиця 2.1). Ембріонів та плодів людини було розділено на 14 вікових груп (див. таблиця 2.1).

*Таблиця 2.1*

#### Структура об'єктів дослідження без вад розвитку

№ вікової групи	Вік, тижні	Кількість	ТКД, мм	Маса, г
1.	6-7	10	18,8±2,4	0,9±0,2
2.	8-9	15	45,0±4,9	7,9±1,6
3.	10-11	21	69,2±5,2	31,5±2,2
4.	12-13	24	81,2±7,7	51,1±2,9
5.	14-15	28	119,0±7,4	103,7±8,7
6.	17-18	14	152,6±10,8	262,7±11,1
7.	20-21	17	192,5±5,0	463,2±31,7
8.	22-23	13	234,4±8,4	672,1±35,9
9.	25-26	18	255,2±10,7	1100,7±57,2
10.	28-29	17	298,1±12,4	1998,4±65,6
11.	31-32	10	307,1±12,4	2122,4±65,6
12.	34-35	15	337,3±13,0	2622,8±77,2
13.	37-38	16	352,3±20,5	3117,1±102,7
14.	39-40	12	378,9±20,5	3379,1±102,7
Всього:		230	-	-

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 тижня 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”).

Дослідження також проведено у 10 плодів людини з вадами розвитку (таблиця 2.2). Дані об'єкти дослідження були отримані в результаті переривання вагітності по медичних показаннях, а також дослідження виконано на мертвонароджених з аномаліями розвитку у відносно здорових матерів.

Таблиця 2.2

### Структура об'єктів дослідження з вадами розвитку

№ п\п	Назва вади розвитку	Гестаційний вік, тиж.	Кількість об'єктів	ТКД, мм	Маса, г
1.	Торакоомфалопаг	17-18	1	Правого – 115,0, лівого – 119,0	380,0
2.	Баштовий череп	20-21	1	183,0	440,0
3.	Аненцефалія	17-18	1	83,1	88,9
4.	Spina bifida	17-18	5	142,7±10,1	174,0±12,2
5.	Крижово-куприкова тератома	17-18	2	165,0±2,2	370,5±14,5

Проведений нами аналіз дослідження пізніх абортів та мертвонароджених у Вінницькій області в 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, *spina bifida* – 9 випадків, крижово-куприкова тератома – 2 випадки [87, 88, 89].

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.

Дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій "Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень" [37, 16, 31].

## 3.2 Методи дослідження

### 2.2.1 Антропометричні методи

Тім'яно-куприкову та тім'яно-п'яткову довжину визначали з точністю до 1 мм за допомогою антропометра Мартіна по схемах Молла (1959) [42] (рис.2). Масу тіла з точністю до 0,1 г визначали на електронних вагах.

Віковий склад об'єктів дослідження визначали за зведеними таблицями Петтена (1959) (таблиця 2.3), Кнорре (1967) (таблиця 2.4) та Садлер (2001) (таблиця 2.5, 2.6) на підставі вимірювання тім'яно-куприкової (ТКД) та тім'яно-п'яткової (ТПД) довжини [42, 19, 48]. Періоди внутрішньоутробного

розвитку систематизовані за класифікацією Шмідта (1972) [90].

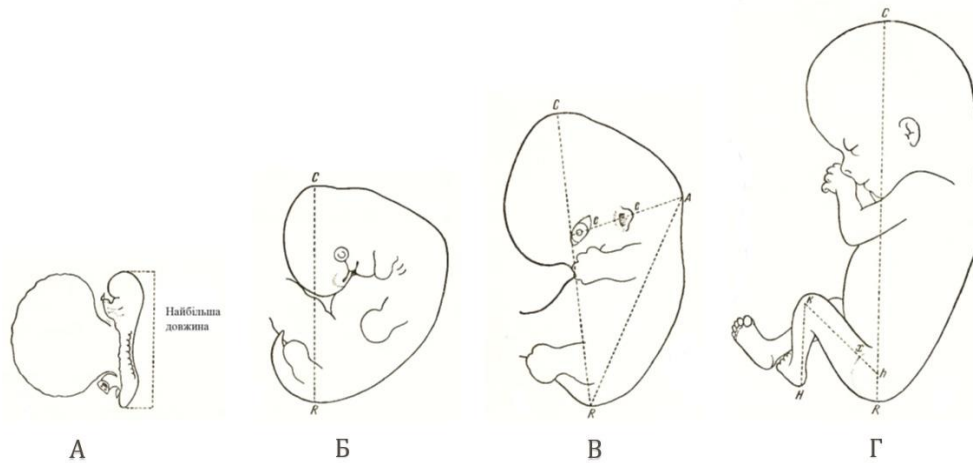


Рис. 2.1. Схеми Молла, які демонструють методи вимірювання ембріона та плода. А. До 7 тижнів гестації. Б. 7-12 тижнів гестації. В. 12-15 тижнів. Г. З 15 по 40 тиждень гестації.

Таблиця 2.3

Ріст ембріона та плода по Петтену Б.М. (1959)

Вік, тиж	ТКД, мм	Вік, тиж	ТКД, мм
3	2-3	16	132-134
4	4-5	17	±147
5	7-8	18	±160
6	12-13	19	±173
7	19-20	20	±185
8	28-30	21	±197
9	39-41	22	±208
10	51-53	23	±219
11	64-66	24	±230
12	77-79	28	±270
13	91-93	32	±310
14	105-107	36	±346
15	119-121	38	±362

Таблиця 2.4

Розміри зародка і плода під час внутрішньоутробного періоду розвитку по Кноре (1967)

Вік, тиж.	ТКД, мм	ТПД, мм	Вага, г
Ембріональний період			
4	4	-	-
5	6	-	-
6	12	-	-
7	18	-	-
8	30	-	-
Плодовий період			
Вік, міс.	ТКД, мм	ТПД, мм	Вага, г
3	56	70	45
4	110	155	200
5	160	230	450
6	200	300	800
7	240	355	1300
8	275	405	2000
9	310	460	3000
10	340	500	3500

Таблиця 2.5

Співвідношення тім'яно-куприкової довжини та приблизного віку зародка по Садлеру (2001)

ТКД, мм	Приблизний вік, тижні
5-8	5
10-14	6
17-22	7
28-30	8



Таблиця 2.6

Ріст у довжину і збільшення ваги впродовж плодового періоду  
по Садлеру (2001)

Вік, тижні	ТКД, см	Вага, г
9-12	5-8	10-45
13-16	9-14	60-200
17-20	15-19	250-450
21-24	20-23	500-820
25-28	24-27	900-1300
29-32	28-30	1400-2100
33-36	31-34	2200-2900
37-38	35-36	3000-3400

### 2.2.2 Анатомічні методи

Шляхом пошарового препарування виконували послідовно розріз шкіри вздовж остистих відростків шийних хребців, розгорнувши шкіру відділяли м'язи спини (рис. 2.2.А). Далі розріз проводили по задній дузі атланта та по стрілоподібному шву до надперенісся, також виконували зрізи хрящів черепа на межі між основою та склепінням в горизонтальній площині (рис. 2.2.Б). Після видалення кісток черепа отримували доступ до головного мозку (рис. 2.2.В). Після екстрагування головного мозку відділяли від нього довгастий мозок (рис. 2.2.Г).

Для документального ілюстрування макроскопічного дослідження анатомічних препаратів застосовували цифровий фотоапарат Canon EOS 1000D.

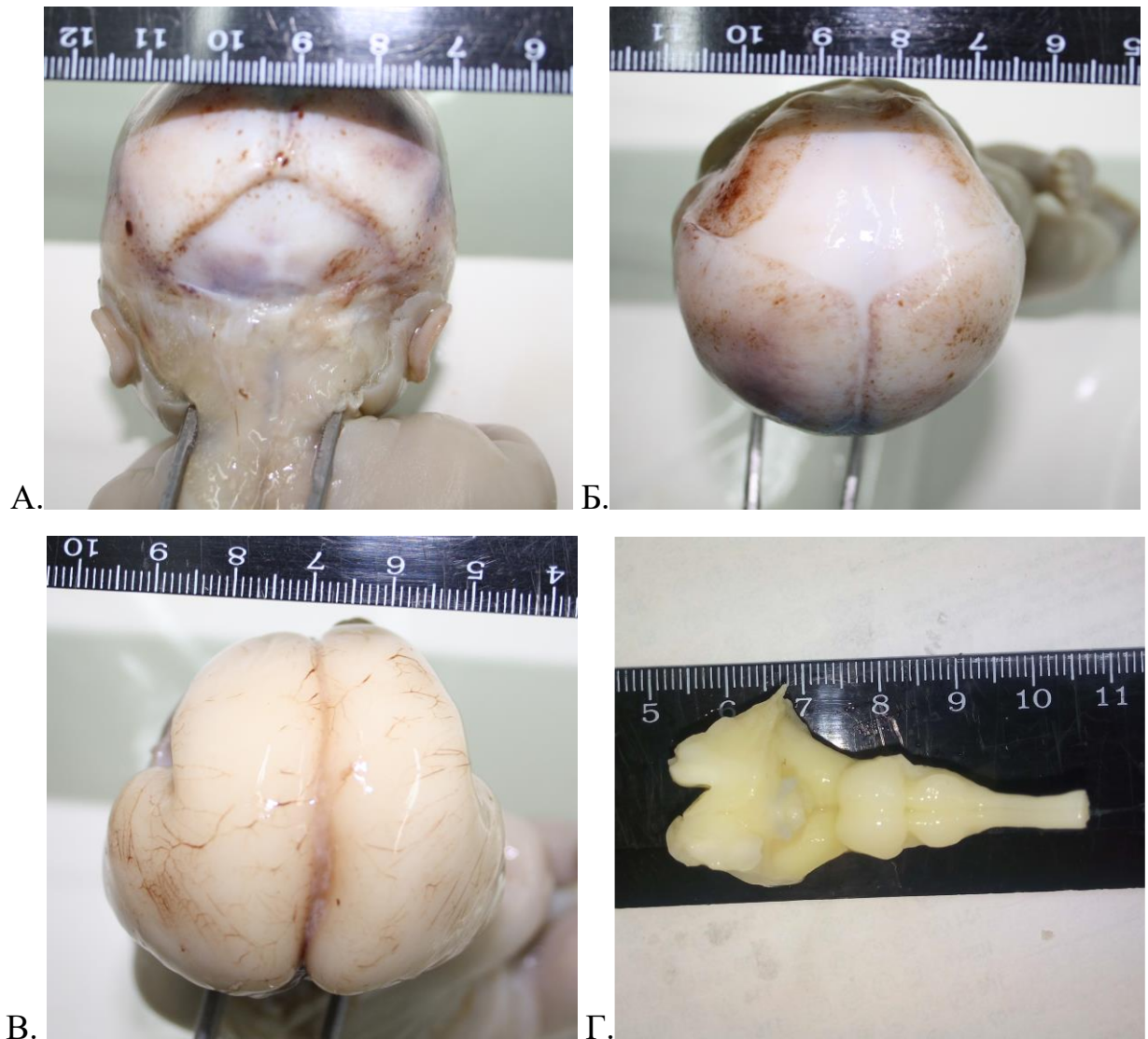


Рис. 2.2. Пошарове препарування плода людини 17-18 тижнів гестації з наступним видаленням довгастого мозку. Фото Canon EOS 1000D. А-видалення шкіри задньої ділянки шиї та склепіння черепа (вигляд ззаду). Б-видалення шкіри (вигляд зверху). В-видалення хрящів черепа (видно головний мозок). Г-екстрагований довгастий мозок.

Виготовлені препарати довгастого мозку фіксували по Блюму 10% розчином нейтрального формальдегіду [45].

### 2.2.3 Макрометричні методи

Макрометричне дослідження довгастого мозку виконане за

рекомендаціями Г.Г. Автанділова [1]. Макрометричні параметри довгастого мозку вимірювались штангенциркулем ШЦ-125.

Визначали наступні параметри довгастого мозку:

- периметр довгастого мозку (мм) – окружність на рівні середини олив;
- довжина довгастого мозку (мм) – від перехрестя пірамід по передній серединній щілині до цибулинно-мостової борозни;
- поперечний краніальний розмір довгастого мозку (мм) – ширина довгастого мозку на рівні цибулинно-мостової борозни;
- поперечний каудальний розмір довгастого мозку (мм) – ширина довгастого мозку на рівні перехрестя пірамід;
- довжина олив (мм) – відстань між найбільш віддаленими вертикальними точками олив;
- ширина олив (мм) – відстань між найбільш віддаленими горизонтальними точками олив.

Масу довгастого мозку визначали за допомогою електронних та медичних вагів.

#### 2.2.4 Загальні гістологічні методи

Виділений довгастий мозок плодів людини пошарово розрізали на шматочки 0,5 - 0,8 см, починаючи від місця перехресту пірамід і до, цибулинно-мостової борозни. Для збереження цілісності довгастого мозку у ембріонів людини виконували пошарові зрізи голови. Фіксацію зрізів виконували 10% розчином нейтрального формальдегіду. Після промивки проточною водою препарати зневоднювали шляхом проведення через батарею спиртів висхідної концентрації (50-70-90-96%, а також абсолютний спирт). Для видалення зі зневодненого препарату спирту використовували в якості проміжної речовини хлороформ, далі препарат переносили спочатку в легкоплавкий а потім в тугоплавкий парафін. При виготовленні целуїдинових блоків в якості проміжної речовини застосовували ефірний спирт. З

парафінових, або целоїдинових блоків за допомогою санного мікротома виконували серії горизонтальних зрізів довгастого мозку завтовшки 6 – 8 мкм. Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном та еозином [18].

Мікроскопію і фотографування мікропрепаратів довгастого мозку проводили на трьох горизонтальних зрізах виконаних через середину олив з використанням мікроскопів Unico G380, МБС-9, відеозахват виконували камерою Трек. Були використані наступні збільшення:  $\times 6$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$  та  $\times 400$ .

За допомогою загальних гістологічних методів визначені особливості структури нервової трубки у ембріонів людини та встановлена локалізація нейронних комплексів і їх клітинний склад у плодів людини.

При описанні нервових клітин використовували класифікацію Єрмохіна (1969), відповідно до якої нервові клітини поділяли на соматохромні, в яких переважає об'єм цитоплазми над об'ємом ядра, цитохромні, які характеризуються малим, ледь помітним обідком цитоплазми та каріохромні, в яких більш чіткий обідок цитоплазми, але об'єм ядра переважає над об'ємом цитоплазми [14].

#### 2.2.5 Нейрогістологічні методи.

Для дослідження нервової тканини було застосовано забарвлення толуїдиновим синім (у модифікації Ніссля) [18, 45].

По методиці Ніссля зрізи занурювали в 0,1% розчин толуїдинового синього, після того даний розчин нагрівали до появи парів. Після охолодження промивали водою та 70 % спиртом, далі диференціювали в 96 % спирті, проводили через абсолютний спирт, ксилол, бальзам та диференціювали в аніліновій олії зі спиртом. Після викладання зрізів на предметне скло, просушували фільтрувальним папером, просвітляли каєпутовою олією і занурювали в бальзам.

Методика забарвлення нервової тканини за Нісслем дозволяє виявити

специфічний для нейронів комплекс нуклеопротейдів (тигроїдну речовину), який міститься в цитоплазмі та дендритах, а також інші комплекси рибонуклеїнових кислот і основних білків (ядерце, гетерохроматин). Дані нуклеопротейди та білки забарвлюються в інтенсивно синій або фіолетовий колір, а цитоплазма – залишається блідо-синьою.

#### 2.2.6 Імуногістохімічні методи дослідження

Дослідженнями останніх років встановлено, що у зв'язку з особливостями структурно-функціональної організації більшість нервових клітин містять ряд специфічних білків, частина з яких зв'язана з органелами цитоскелету, інші є ферментами, які не характерні для більшості інших клітин організму. Наявність даних білків в постмітотичних клітинах свідчить про їхню нейрональну диференціацію. Застосування методів їх імуноцитохімічної детекції дозволяє селективно виявити клітини, які належать до нервової тканини. Імуногістохімічні маркери широко застосовуються для оцінки стану нервових клітин в нормі та при патології, а також при диференціальній морфологічній діагностиці онкологічних захворювань [22].

Імуногістохімічні дослідження виконували з використанням стрептавідин-біотинового методу ("DAKO", Данія, LSAB2 Systems, HRP) відповідно до протоколів, рекомендованих виробником імунохімічних реактивів.

Парафінові зрізи довгастого мозку товщиною 5-7 мкм переносили на адгезивні скельця. Після депарафінізації і зневоднення зрізів виконували демаскування антигенних детермінант кип'ятінням в 0,1М цитратуому буфері з рН=6,0 протягом 20 хвилин. У низці випадків після обробки в ксилолі і спиртах зрізи промивали в 0,1М фосфатно-сольовому буфері (PBS) (рН=7,4), обробляли 0,1% розчином трипсину на тріс-сольовому буфері (TBS) (рН=7,6) протягом 30 хвилин при температурі 37°C у вологій камері.

Для утворення сухого поля фільтрувальним папером висушували скло

навколо зрізу, далі на зрізи наносили блокувальний розчин (5% BSA) і залишали при кімнатній температурі на 10 хвилин. Після зливання надлишку блокувального розчину наносили необхідну кількість первинних антитіл на 30 хвилин. В якості первинних антитіл застосовували мишачі та кролячі моноклональні антитіла. Змивали антитіла фосфатно-сольовим буфером (PBS). Після виготовлення робочого субстратного розчину DAB+Chromogen наносили його на зрізи терміном 10 хвилин. Змивали розчин хромогену і промивали препарати 2-3 порціями дистильованої води. Після промивання скельця контрастували гематоксиліном.

Відповідно до мети та завдань дослідження із широкого спектру моноклональних антитіл до нейроспецифічних білків було обрано наступні їх маркери:

1. Віментин – поліпептид, який складається з 310 амінокислот та має молекулярну масу 57 кДа.

В дослідженні було використано клони антитіл до віментину Vim 3B4, робоче розведення 1:100 – 1:200. В результаті проведення реакції цитоплазма імунопозитивних клітин забарвлюється в коричневий колір, ядра всіх клітин – в синій.

2. S-100 – кальцій-зв'язуючий специфічний білок астроцитарної глії молекулярною масою 17 кДа, який складається з 97 амінокислот.

В дослідженні було використано клони антитіл до S-100 SH-B1, робоче розведення 1:400. В результаті проведення реакції цитоплазма імунопозитивних клітин забарвлюється в коричневий колір, ядра клітин – в синій.

3. Синаптофізин являє собою глікопротеїд з молекулярною масою 38 кДа.

В дослідженні було використано клони антитіл до синаптофізину SY38, робоче розведення 1:10 – 1:20. В результаті проведення реакції цитоплазма імунопозитивних клітин забарвлюється в коричневий колір, ядра всіх клітин – в синій.

4. При електрофорезі білок Ki-67 виявляється у вигляді двох смуг, з

відповідною молекулярною масою 345 і 395 кДа.

В дослідженні було використано клони антитіл до Ki-67 MIB-1 (готові до використання). В результаті проведення реакції ядра імунопозитивних клітин забарвлюється в коричневий колір.

5. Vcl-2 – внутрішньоклітинний білок, молекулярна маса якого становить 26 кДа.

В дослідженні було використано клони антитіл до Vcl-2 Clon 124, робоче розведення 1:100 – 1:200. В результаті проведення реакції цитоплазма імунопозитивних клітин забарвлюється зернисто або дифузно в коричневий колір.

Імуногістохімічне дослідження проведене на базі Вінницького обласного патологоанатомічного бюро.

### 2.2.7 Морфометричні методи

В сучасних умовах застосування гістологічних досліджень при проведенні наукових досліджень є малоефективним без застосування методів кількісного аналізу, оскільки підкріплення якісної інформації морфологічного дослідження кількісними характеристиками в значній мірі підвищує точність та об'єктивність отриманих висновків.

Для правильної оцінки результатів морфометричного дослідження було стандартизовано всі етапи виготовлення і вивчення гістологічних препаратів, такі як, забір фрагментів органів та тканин, їх фіксацію, виготовлення та мікроскопію зрізів. Стандартизація стосувалась не лише стандартів набору реактивів і часу контакту препаратів з ними, а також розміру досліджуваних об'єктів та товщину зрізів.

До об'єктивних факторів, які впливають на правильну інтерпретацію результатів гістометричного дослідження потрібно віднести методику виготовлення гістологічних зрізів та вид застосованої оптичної апаратури.

При виготовленні гістологічних препаратів відбувається усадка

досліджуваних фрагментів тканин внаслідок процесів фіксації, дегідратації, заливки та забарвлення. Внаслідок цього отримані при вимірюванні в гістологічних зрізах кількісні характеристики мікрооб'єктів в значній мірі можуть відрізнятися від істинних показників. Тому під час виконання морфометрії гістологічних препаратів необхідно враховувати поправку на усадку тканин. Для реалізації поставленої мети потрібно було порівняти абсолютні показники лінійних розмірів та площі об'єктів на гістопрепаратах, тому для проведення подальшого дослідження виникла необхідність в розрахунку коефіцієнт усадки тканин.

В кількісній морфології розрізняють лінійні, площинні та об'ємні коефіцієнти усадки, і використовують для їх розрахунку формули, які відрізняються, оскільки на лінійні розміри усадка тканин впливає мінімально, на площинні – помірно і на об'ємні – максимально [2, 3].

Для розрахунку лінійного коефіцієнта усадки була використана формула:

$$k_L = \frac{L}{l}, \quad (2.1)$$

де  $k_L$  – коефіцієнт лінійної усадки;

$L$  – істинні лінійні розміри об'єкта дослідження (отриманні після видалення довгастого мозку з черепа);

$l$  – лінійні розміри об'єкта дослідження на гістологічних препаратах.

Для розрахунку площинного коефіцієнта усадки була використана формула:

$$k_s = \sqrt{\frac{S}{s}}, \quad (2.2)$$

де  $k_s$  – коефіцієнт площинної усадки;

$S$  – істинні площинні розміри об'єкта дослідження (отриманні після видалення



довгастого мозку з черепа);

$s$  – площинні розміри об'єкта дослідження на гістологічних препаратах.

Лінійний коефіцієнт визначали як відношення поперечного краніального розміру довгастого мозку до поперечного розміру довгастого мозку на гістопрепаратах. Площинний коефіцієнт розраховували як квадратний корінь з відношення периметру довгастого мозку визначеного на вологому препараті довгастого мозку до його периметру на гістопрепараті

Для подальшого морфометричного дослідження відбирали гістологічні препарати лінійний коефіцієнт усадки яких у кожній досліджуваній групі плодів людини становив 1,15-1,17, а площинний коефіцієнт – 1,07-1,09.

Морфометричне дослідження за рекомендаціями Автанділова (1990) проведено в кілька етапів [1]:

- підготовка та проведення кількісного морфологічного дослідження: визначення мети, конкретних завдань, планування спостережень зі створенням репрезентативних виборок, чітке визначення, описання та формалізація існуючих морфологічних ознак, які підлягають вивченню;
- проведення морфометричного дослідження з урахуванням принципу репрезентативності досліджуваних ознак на всіх рівнях морфологічного аналізу (гістометрія, каріоцитометрія);
- виконання адекватного завданням дослідження статистичного аналізу отриманих результатів;
- математичний опис досліджуваного процесу з врахуванням їх інформаційної оцінки;
- доведення справедливості висунутих гіпотез і відображення їх у вигляді закономірностей.

Морфометричне дослідження виконане на цифровому зображенні гістологічних мікропрепаратів довгастого мозку, отриманих за допомогою цифрової камери TREK (UCMOS14000KPA) з використанням мікроскопів Unico G380, МБС-9. Для проведення гістометрії та каріоцитометрії було

використане ліцензійне програмне забезпечення “TourView 3.7” (версія: ×64, 3.7.3036).

У плодів людини виконано комп’ютерну гістометрію ядер черепних нервів (подвійного ядра, ядра під’язикового нерву, заднього ядра блукаючого нерву, ядра одинокого шляху та спинномозкового ядра трійчастого нерву), нижнього оливного комплексу (головне оливне ядро, присереднє та заднє додаткові оливні ядра) та епендимного шару на рівні довгастого мозку. В кожному з об’єктів дослідження плодів людини вимірювання ядер довгастого мозку виконували на трьох зрізах проведених через середину олив в 6 полях зору. Під час проведення комп’ютерної гістометрії визначали лінійні розміри (найбільший поздовжній та поперечний розміри) та площу ядер на кожному зрізі (по периметру ядра, проведеному по зовнішньому контуру нейробластів, які розташовуються по периферії ядра) та визначали їх середнє значення (рис. 2.3, 2.4). На аналогічних зрізах визначали довжину епендимного шару на рівні довгастого мозку та товщину епендимного шару між найбільш віддаленими точками на рівні серединної борозни, трикутника під’язикового нерва, трикутника блукаючого нерва та позаднього поля.

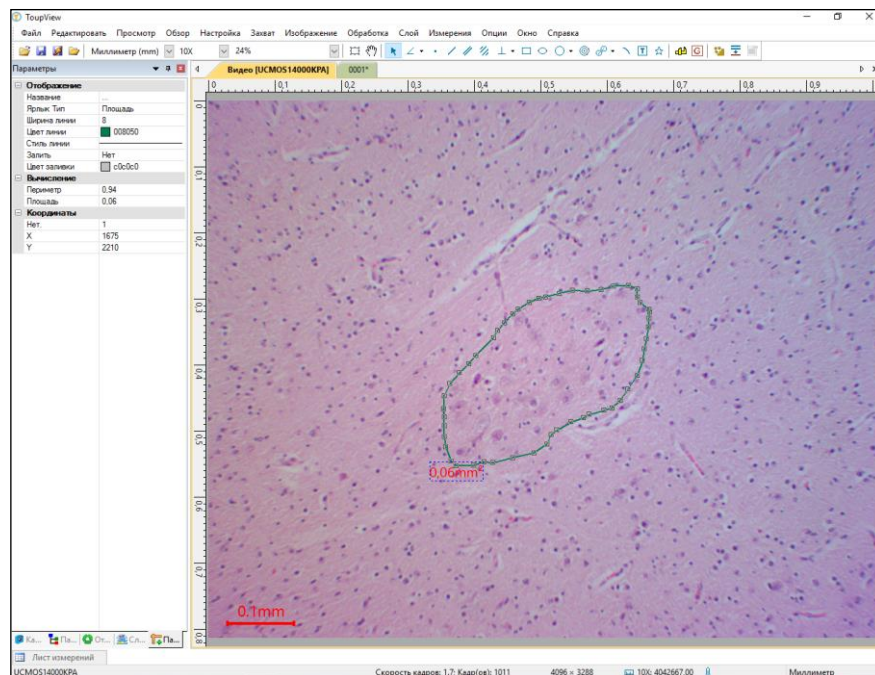


Рис. 2.3. Вимірювання площі подвійного ядра на препараті горизонтального зрізу довгастого мозку плода людини 17-18 тижнів гетсації.

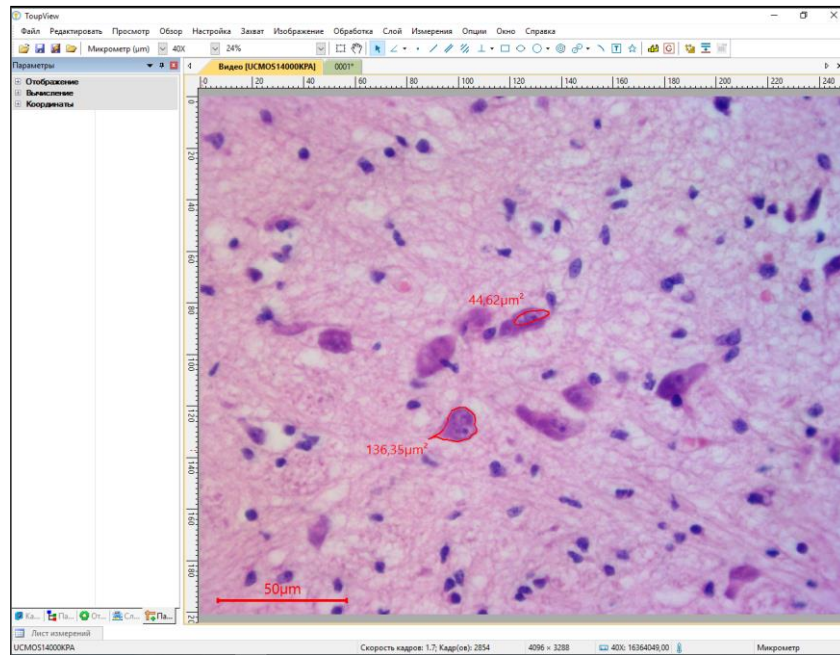


Рис. 2.4. Вимірювання площі нейробласта та його ядра в нейронних комплексах ядра під'язикового нерва на препараті горизонтального зрізу довгастого мозку плода людини 14-15 тижнів гетсації.

У ембріонів людини на серійних зрізах головного мозку, проведених через ромбоподібний міхур нервової трубки за допомогою комп'ютерної гістометрії визначали площу та лінійні розміри шарів нервової трубки і базальної та крилоподібної пластинок довгастого мозку на зрізах проведених через: покрівлю середнього мозку та верхній край заднього мозку, дорсальну частину стику середнього та заднього мозку, середню частину стику середнього та заднього мозку, вентральну частину стику середнього та заднього мозку, базальну пластинку довгастого мозку та каудальну частину проміжного мозку, середину стику заднього та довгастого мозку, нижній край з'єднання заднього та довгастого мозку, каудальну частину моста та довгастого мозку.

Каріоцитометричне дослідження нейронних комплексів довгастого мозку також виконане на трьох зрізах проведених через середину олив в 6 полях зору. Визначали середню площу нервових клітин та ядер, а також вимірювали їх лінійні розміри (поперечні та поздовжні). Кількість клітин для

аналізу по кожному зрізу складо від 40 до 50.

Результати кожної імунохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин у стандартизованому полі зору мікроскопа Unico G380 при збільшенні  $\times 400$ . У кожному випадку аналізували 500 клітин в 10 полях зору.

В першу чергу оцінювали локалізацію експресії маркера: ядерна, цитоплазматична, ядерно-цитоплазматична, позаклітинна. Для кожної локалізації враховували характер реакції: дифузна або гранулярна. Також оцінювали інтенсивність реакції окремо для ядерного та цитоплазматичного компонента. Якщо експресія маркера виявлялась поза клітиною, то для її оцінки використовували якісну шкалу (рис. 2.5). В першу чергу порівнювали забарвлення з оточуючою речовиною мозку, а далі, при наявності різниці забарвлення між ними оцінку проводили по якісній шкалі [38].



Рис. 2.5. Якісна шкала для оцінки експресії імуногістохімічних маркерів.

Для оцінки цитоплазматичної експресії використовувалась напівкількісна шкала оцінки інтенсивності забарвлення: 0 (відсутня) – відсутність позитивної реакції у клітинах, 1 (слабка) – до 30% клітин, що відреагували позитивно, 2 (помірна) – 31-60 %, 3 (сильна) – 60% і більше забарвлених клітин [344].

Проліферативну активність нервових клітин у ембріонів та плодів людини визначали за ядерною експресією Ki-67 ("ДАКО", клон MIB-1, Данія) у балах: 0 балів = 0–5% клітин з імунопозитивними ядрами, 1 бал = 6–25%, 2 бали = 26–50%, 3 бали = 51–75%, 4 бали = 76–100% клітин з імунопозитивними ядрами. При визначенні рівня експресії маркера Ki-67 0 і 1 бал оцінювали як низький рівень експресії, 2 і 3 бали як помірний, а 4 бали як високий рівень експресії [344].

### 2.2.8 Статистичні методи дослідження

Отримані при органо- та морфометрії цифрові дані були опрацьовані статистично за допомогою програмного забезпечення “Statistica 6.1” (ліцензійний №BXXR901E246122FA) та Microsoft Excel 2016. Кожен із досліджених параметрів відповідно до вікових груп вносили в розрахункову таблицю. Статистичний аналіз проводили поетапно [29, 25]. Спочатку формували базу даних з наступним статистичним описом досліджуваних ознак. Надалі визначали правильність розподілу ознак по кожному з отриманих варіаційних рядів, середнє значення кожної ознаки та стандартне квадратичне відхилення та дисперсію.

Для порівняння статистичних показників, які представлені в певній хронологічній послідовності, у вигляді моментного динамічного ряду, було використано ланцюгові показники зміни рівнів динамічних рядів: коефіцієнт зростання та темп зростання, розрахунки яких наведені у формулах (2.3) і (2.4).

$$k_t = \frac{Y_i - Y_{(i-1)}}{Y_{(i-1)}}, \quad (2.3)$$

де  $k_t$  – коефіцієнт зростання;

$Y_i$  – рівень періоду порівняння;

$Y_{(i-1)}$  – рівень попереднього періоду.

$$T_p = k_t * 100, \quad (2.4)$$

де  $T_p$  – темп зростання;

$k_t$  – коефіцієнт зростання.

Для виявлення відмінностей між морфометричними параметрами в кожній віковій групі визначали статистичну значущість відмінностей між незалежними кількісними величинами за допомогою t-критерія Стьюдента при умові, що розподіл ознак відповідав нормальному і дисперсії ознак були

рівними в групах порівняння; якщо дані умови не витримувались застосовували U-критерій Мана-Уїтні. Дані критерії дозволяють виявити ймовірність того, що обидві вибірки (їх середні значення) відносяться до однієї і тієї ж генеральної сукупності. Якщо дана ймовірність ( $p$ ) нижче рівня значущості ( $p < 0,05$ ), то прийнято вважати, що вибірки належать до двох різних генеральних сукупностей.

Таким чином, для дослідження морфо- та гістогенезу структур довгастого мозку та проведення морфометричних дослідження його параметрів в процесі пренатального онтогенезу в нормі та при мальформаціях вибрані матеріали та методи дослідження адекватні меті та поставленим завданням.

Основні положення розділу викладені у наступних роботах: [87, 88, 89].

### РОЗДІЛ 3

## МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ РОМБОПОДІБНОГО МОЗКУ ТА МАКРОМЕТРИЧНІ РОЗМІРИ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

### 3.1 Морфометричні параметри ромбоподібного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів

При дослідженні головного мозку ембріонів 6-7 тижнів на рівні горизонтального зрізу проведеного через покрівлю середнього мозку та верхній край заднього мозку визначалась порожнина середнього мозкового міхура (mesocoele) та порожнина заднього мозку (четвертий шлуночок), які були оточені стінкою нервової трубки (рис. 3.1).

Площа порожнини четвертого шлуночка на даному зрізі становила  $0,103 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup>, поздовжній розмір порожнини четвертого шлуночка –  $0,83 \pm 0,02$  мм, поперечний –  $0,90 \pm 0,02$  мм. Відстань між частинами нервової трубки, які відповідали середньому та задньому мозку становила  $0,42 \pm 0,01$  мм.

Товщина стінки нервової трубки в ділянці четвертого шлуночка на даному зрізі неоднакова: у дорсальній частині  $25,1 \pm 0,6$  мкм, у вентральній –  $201,3 \pm 7,5$  мкм. Стінка нервової трубки була представлена трьома шарами: нейроепітеліальним, мантійним та крайовим, які були виявлені в тій ділянці нервової трубки, яка оточувала порожнину середньомозкового міхура. Чіткої межі між шарами нервової трубки, яка оточували порожнину четвертого шлуночка на даному зрізі не виявлено.

При дослідженні препаратів головного мозку ембріонів людини 6-7 тижнів на рівні горизонтального зрізу проведеного через дорсальну частину стику середнього та заднього мозку в місці розташування заднього мозку визначалась крилоподібна пластинка, яка формувала вентральну стінку четвертого шлуночка. Корінець блокового нерву, розташовувався на межі між середнім та заднім мозком (див. рис. 3.1).

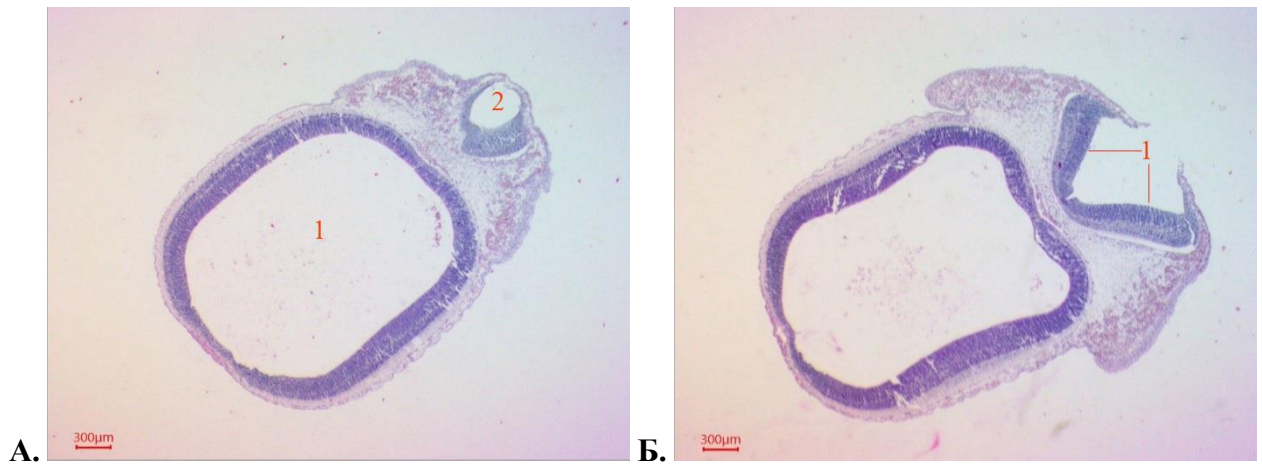


Рис. 3.1. Горизонтальний зріз головного мозку ембріона людини 6-7 тижнів. А. На рівні покрівлі середнього мозку та верхнього краю заднього мозку. Гематоксилін-еозин;  $\times 20$ : 1 – порожнина середньомозкового міхура; 2 – порожнина заднього мозку (четвертий шлуночок). Б. На рівні дорсальної частини стику середнього та заднього мозку. Гематоксилін-еозин;  $\times 20$ : 1 – крилоподібна пластинка.

Відстань між частинами нервової трубки, які відповідають середньому та задньому мозку становила  $0,210 \pm 0,005$  мм. Довжина крилоподібної пластинки –  $0,91 \pm 0,02$  мм, площа –  $0,211 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup>. Площа порожнини четвертого шлуночка на даному зрізі становила  $0,52 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, поздовжній розмір порожнини четвертого шлуночка –  $0,81 \pm 0,02$  мм, поперечний –  $0,91 \pm 0,02$  мм. Товщина крилоподібної пластинки, яка оточувала четвертий шлуночок становила  $203,1 \pm 6,5$  мкм.

При дослідженні препаратів головного мозку ембріонів людини на рівні горизонтального зрізу, проведеного через середину стику середнього та заднього мозку на межі між ними визначався перешийок ромбоподібного мозку. Позаду від перешийку розташовувався задній мозок, який на даному зрізі представлений базальною пластинкою, латерально від якої знаходилась межа борозна та крилоподібна пластинка і ромбічна губа. Попереду від перешийку розташовувався середній мозок, який представлений також базальною та крилоподібною пластинками, між якими міститься межа



борозна. В ділянці перешийку ромбоподібного мозку на даному зрізі порожнина середнього мозкового міхура сполучається з четвертим шлуночком (рис. 3.2).

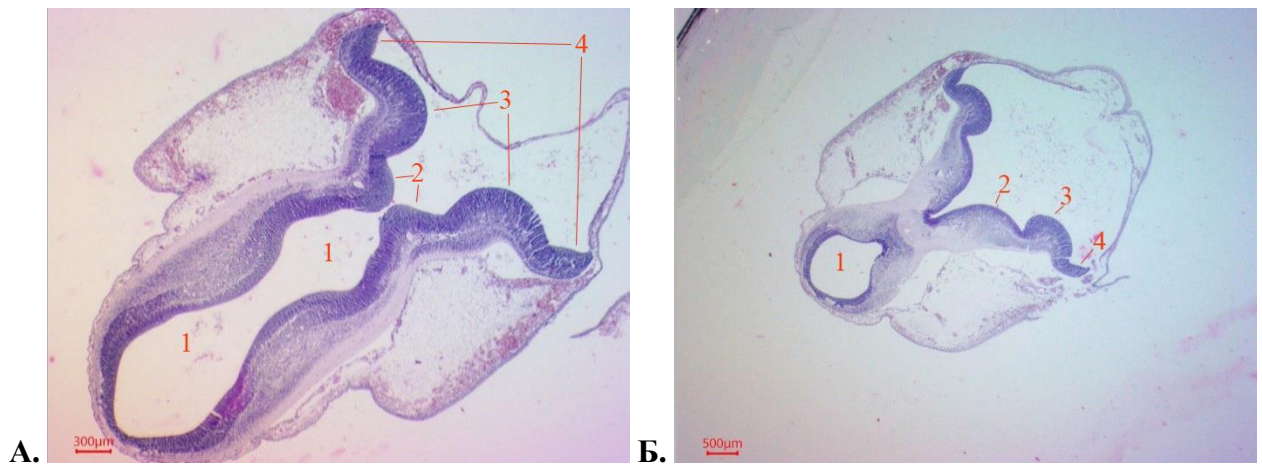


Рис. 3.2. Горизонтальний зріз головного мозку ембріона людини 6-7 тижнів. В. Через середню частину стику середнього та заднього мозку. Зб.х20: 1 – порожнина середньомозкового міхура; 2 – базальна пластинка; 3 – крилоподібна пластинка; 4 – ромбічна губа. Г. Через вентральну частину стику середнього та заднього мозку. Гематоксилін-еозин; х10: 1 – порожнина середньомозкового міхура; 2 – базальна пластинка; 3 – крилоподібна пластинка; 4 – ромбічна губа.

Площа порожнини четвертого шлуночка на даному зрізі становила  $1,73 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup>. Площа базальної пластинки заднього мозку становила  $0,216 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup>, довжина –  $0,41 \pm 0,01$  мм, площа крилоподібної пластинки заднього мозку –  $0,44 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, довжина –  $0,82 \pm 0,02$  мм, площа ромбічної губи –  $0,112 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, довжина –  $0,42 \pm 0,01$  мм.

Товщина стінки нервової трубки в ділянці четвертого шлуночка на рівні базальної пластинки становила  $431,2 \pm 11,7$  мкм, крилоподібної пластинки –  $488,7 \pm 13,3$  мкм, ромбічної губи –  $301,2 \pm 10,2$  мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує четвертий шлуночок на рівні базальної пластинки складала: нейроепітеліального шару –  $251,4 \pm 9,8$  мкм, мантійного –  $103,6 \pm 4,5$  мкм, крайового –  $69,9 \pm 2,3$  мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує

четвертий шлуночок на рівні крилоподібної пластинки складала: нейроепітеліального шару –  $339,2 \pm 10,3$  мкм, мантійного –  $111,7 \pm 5,5$  мкм, крайового –  $39,2 \pm 1,6$  мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує четвертий шлуночок на рівні ромбічної губи складала: нейроепітеліального шару –  $251,2 \pm 9,2$  мкм, мантійного –  $29,2 \pm 1,1$  мкм.

При дослідженні препаратів головного мозку ембріонів людини на рівні горизонтального зрізу, проведеного через вентральну частину стику середнього та заднього мозку встановлено, що місце їх стику утворене базальними пластинками. Вентролатерально від місця стику розташований корінець блокового нерву (див. рис. 3.2).

Площа порожнини четвертого шлуночка на даному зрізі становила  $6,51 \pm 0,21$  мм<sup>2</sup>. Поздовжній розмір порожнини четвертого шлуночка складав  $3,83 \pm 0,13$  мм, поперечний –  $3,64 \pm 0,12$  мм.

Базальна пластинка заднього мозку мала довжину –  $1,51 \pm 0,04$  мм, площу –  $1,02 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, крилоподібна пластинка –  $0,92 \pm 0,02$  мм та  $0,55 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup> відповідно, ромбічна губа –  $0,41 \pm 0,01$  мм та  $0,121 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup> відповідно.

Товщина стінки нервової трубки в ділянці четвертого шлуночка на рівні базальної пластинки становила  $749,1 \pm 22,3$  мкм, крилоподібної пластинки –  $581,1 \pm 17,4$  мкм, ромбічної губи –  $225,3 \pm 9,6$  мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує четвертий шлуночок на рівні базальної пластинки складала: нейроепітеліального шару –  $199,4 \pm 6,5$  мкм, мантійного –  $355,2 \pm 10,6$  мкм, крайового –  $109,1 \pm 3,2$  мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує четвертий шлуночок на рівні крилоподібної пластинки складала: нейроепітеліального шару –  $349,3 \pm 10,3$  мкм, мантійного –  $141,6 \pm 4,2$  мкм, крайового –  $46,7 \pm 1,3$  мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує четвертий шлуночок на рівні ромбічної губи складала: нейроепітеліального шару –  $224,2 \pm 8,7$  мкм, мантійного –  $46,3 \pm 1,3$  мкм.

При дослідженні головного мозку ембріонів людини на рівні горизонтального зрізу, проведеного через базальну пластинку довгастого

мозку і каудальну частину проміжного мозку у вентральній частині зрізу визначалась порожнина третього шлуночка (рис. 3.3).

Площа порожнини четвертого шлуночка на даному зрізі становила  $2,31 \pm 0,08$  мм<sup>2</sup>. Базальна пластинка заднього мозку мала більші розміри, ніж крилоподібна: –  $1,33 \pm 0,08$  мм та  $0,72 \pm 0,05$  мм відповідно. Площа базальної пластинки становила  $0,74 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>, площа крилоподібної пластинки –  $0,37 \pm 0,01$  мм. Між базальними пластинками розташовувалась серединна борозна. В дорсальній частині четвертого шлуночка, яка відповідає довгастому мозку нервова трубка також представлена базальною та крилоподібною пластинками (див. рис. 3.3).

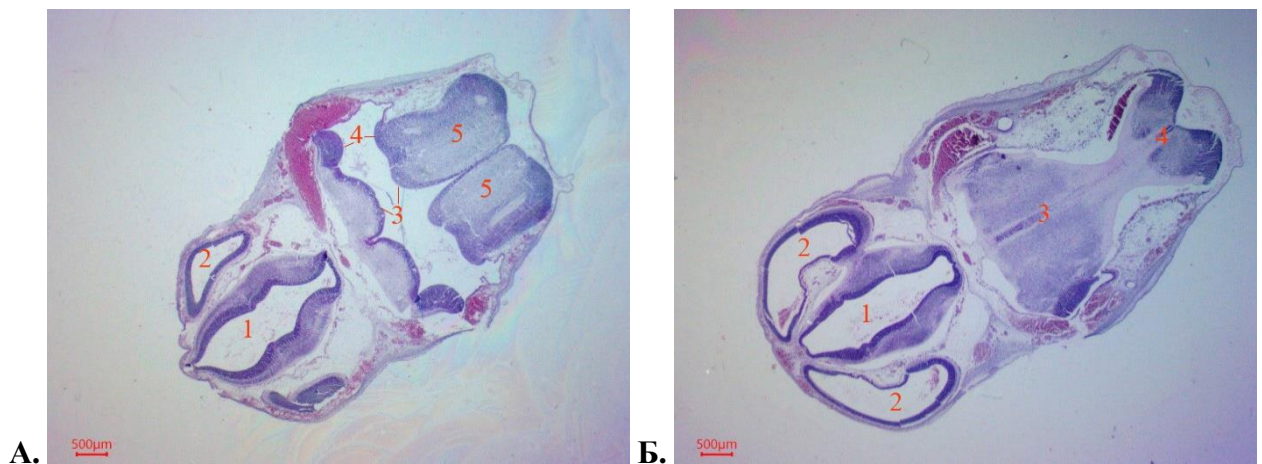


Рис. 3.3. Горизонтальний зріз головного мозку ембріона людини 6-7 тижнів. Д. Через базальну пластинку довгастого мозку і каудальну частину проміжного мозку. Гематоксилін-еозин;  $\times 10$ : 1 – третій шлуночок; 2 – бічні шлуночки; 3 – базальна пластинка; 4 – крилоподібна пластинка; 5 – довгастий мозок. Е. Через середину стику заднього та довгастого мозку. Гематоксилін-еозин;  $\times 10$ : 1 – третій шлуночок; 2 – бічні шлуночки; 3 – міст; 4 – довгастий мозок.

Товщина стінки нервової трубки в ділянці заднього мозку на рівні базальної пластинки становила  $678,2 \pm 19,8$  мкм, крилоподібної пластинки –  $501,4 \pm 14,8$  мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує четвертий шлуночок на рівні базальної пластинки складала: нейроепітеліального шару –

152,1±4,5 мкм, мантійного – 488,3±14,6 мкм, крайового – 58,6±1,7 мкм. Товщина шарів нервової трубки, яка оточує четвертий шлуночок на рівні крилоподібної пластинки складала: нейроепітеліального шару – 402,1±12,7 мкм, мантійного – 88,7±2,1 мкм, крайового – 22,5±0,6 мкм.

При дослідженні препаратів головного мозку ембріонів людини на рівні горизонтального зрізу, проведеного через середину стику заднього та довгастого мозку на гістологічних препаратах визначалась порожнина третього шлуночка та бічних шлуночків. В місці стику заднього та довгастого мозку визначався серединний шов, базальна та крилоподібна пластинки (див. рис. 3.3).

Стик заднього та довгастого мозку на даному зрізі мав вузьку центральну частину, дорсальна і вентральна частина широкі. У центральній частині довгастого мозку визначався серединний шов.

Довжина серединного шва становила 2,22±0,09 мм. Поперечний розмір центральної частини стику заднього та довгастого мозку складав 1,23±0,08 мм, вентральної та дорсальної – 2,81±0,12 мм та 2,43±0,11 мм відповідно. Відстань між частинами нервової трубки, які відповідають середньому та задньому мозку становила 0,54±0,05 мм.

При дослідженні головного мозку ембріонів людини на рівні горизонтального зрізу, проведеного через нижній край стику заднього та довгастого мозку та через каудальну частину моста і довгастого мозку на гістологічних препаратах були виявлені порожнина третього шлуночка та бічних шлуночків.

В каудальному напрямку на горизонтальних зрізах місце стику між мостом та довгастим мозком звужувалося, і вони поступово відокремлювались один від одного (рис. 3.4). Поперечний розмір довгастого мозку складав 1,82±0,06 мм, поздовжній розмір – 1,14±0,04 мм. Відстань між частинами нервової трубки, які відповідали середньому та задньому мозку становила 0,53±0,05 мм.

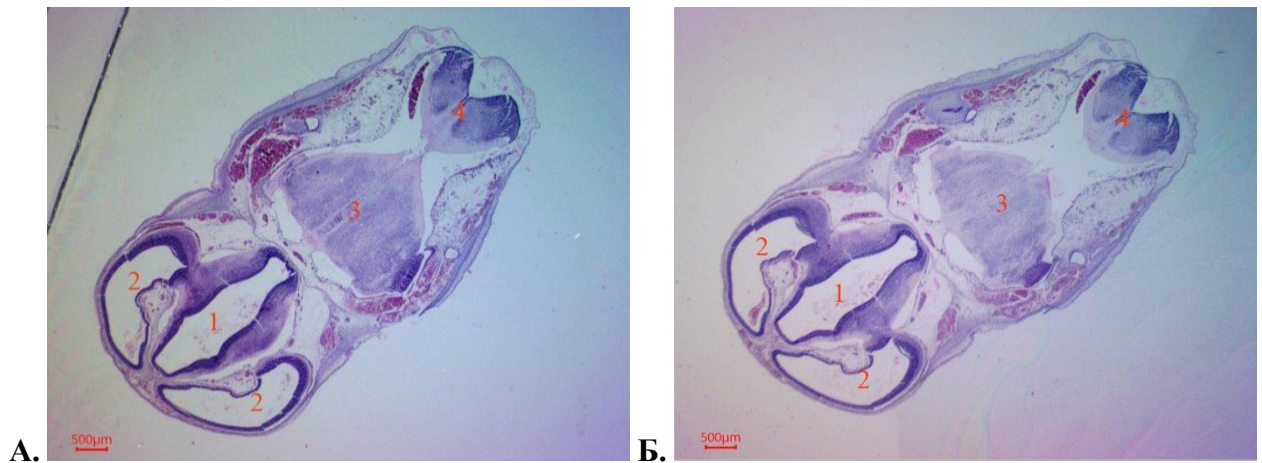


Рис. 3.4. Горизонтальний зріз головного мозку ембріона людини 6-7 тижнів А. Через нижній край з'єднання заднього та довгастого мозку. Гематоксилін-еозин;  $\times 10$ : 1 – третій шлуночок; 2 – бічні шлуночки; 3 – міст; 4 – довгастий мозок. Б. Через каудальну частину моста та довгастого мозку. Гематоксилін-еозин;  $\times 10$ : 1 – третій шлуночок; 2 – бічні шлуночки; 3 – міст; 4 – довгастий мозок.

### 3.2 Макрометричні параметри довгастого мозку у плодів людини різного гестаційного віку без вад розвитку та при мальформаціях

У плодовому періоді онтогенезу людини макрометричні параметри довгастого мозку мають тенденцію до збільшення з 8-9 по 39-40 тижні (таблиця 3.1).

Під час проведеного статистичного аналізу макрометричних показників довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 3,2 рази більше значення довжини довгастого мозку порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,01$ ). Так, у плодів людини 39-40 тижнів довжина довгастого мозку становила  $15,6 \pm 0,6$  мм, тоді як у плодів людини 8-9 тижнів –  $4,8 \pm 0,2$  мм.

Протягом плодового періоду пренатального онтогенезу людини довжина довгастого мозку зростала нерівномірно. Так, найвищі, статистично значущі,

темпи зростання даного показника встановлені у плодів людини 12-13, 14-15 та 17-18 тижнів.

Таблиця 3.1

**Макрометричні параметри довгастого мозку у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж.	Розміри довгастого мозку, мм:			
	Довжина	Поперечний краніальний	Поперечний каудальний	Передньо- задній
8-9	4,8±0,2	5,3±0,2	3,2±0,1	3,9±0,1
10-11	5,2±0,2	5,7±0,2	3,4±0,1	4,1±0,1
12-13	6,5±0,2**	6,1±0,2	3,5±0,1	4,6±0,1
14-15	8,3±0,3**	7,7±0,2**	4,3±0,2**	5,7±0,2**
17-18	10,3±0,3**	8,8±0,3*	5,5±0,2**	6,6±0,2*
20-21	11,2±0,4	9,3±0,3	5,7±0,2	7,4±0,3
22-23	11,4±0,4	9,7±0,3	6,3±0,3	7,6±0,3
25-26	11,5±0,4	9,8±0,3	6,3±0,3	7,7±0,3
28-29	13,1±0,5	9,8±0,3	6,5±0,2	7,9±0,3
31-32	14,2±0,5	9,9±0,4	7,1±0,3	7,9±0,3
34-35	14,6±0,6	10,4±0,4	7,5±0,3	8,2±0,3
37-38	15,2±0,5	11,7±0,4	7,9±0,3	8,4±0,3
39-40	15,6±0,6	12,8±0,5	8,1±0,3	9,8±0,4

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

У плодів людини 12-13 тижнів довжина довгастого мозку становила  $6,5 \pm 0,2$  мм, що на 25,0 % більше від значення даного показника у плодів людини 10-11 тижнів, в яких значення даного показника складало  $5,2 \pm 0,2$  мм ( $p < 0,01$ ).

Довжина довгастого мозку у плодів людини 14-15 тижнів становила  $8,3 \pm 0,3$  мм, що на 27,7 % більше від довжини довгастого мозку у плодів 12-13 тижнів ( $p < 0,01$ ).

Встановлено, що довжина довгастого мозку у плодів людини 17-18 тижнів становила  $10,3 \pm 0,3$  мм, що на 24,1 % більше від довжини довгастого мозку у плодів 14-15 тижнів ( $p < 0,01$ ).

Поперечний краніальний розмір довгастого мозку протягом плодового періоду пренатального онтогенезу з 8-9 по 39-40 тиждень ставав більшим в 2,4 рази ( $p < 0,01$ ). Так, у плодів людини 39-40 тижнів його значення становило  $12,8 \pm 0,5$  мм, тоді як у плодів людини 8-9 тижнів –  $5,3 \pm 0,2$  мм. Найвищі, статистично значущі, темпи зростання даного показника встановлені у плодів людини 14-15 та 17-18 тижнів.

У плодів людини 14-15 тижнів поперечний краніальний розмір довгастого мозку становив  $7,7 \pm 0,2$  мм, що на 26,2 % більше від значення даного показника у плодів людини 12-13 тижнів, в яких значення даного показника складало  $6,1 \pm 0,2$  мм ( $p < 0,01$ ).

Поперечний краніальний розмір довгастого мозку у плодів людини 17-18 тижнів становив  $8,8 \pm 0,3$  мм, що на 14,3 % більше, ніж даний показник у плодів 14-15 тижнів ( $p < 0,05$ ).

Поперечний каудальний розмір довгастого мозку протягом плодового періоду пренатального онтогенезу з 8-9 по 39-40 тиждень став більшим в 2,5 рази ( $p < 0,01$ ). Так, у плодів людини 39-40 тижнів його значення становило  $8,1 \pm 0,3$  мм, тоді як у плодів людини 8-9 тижнів –  $3,2 \pm 0,1$  мм. Найвищі, статистично значущі, темпи зростання даного показника встановлені у плодів людини 14-15 та 17-18 тижнів.

У плодів людини 14-15 тижнів поперечний каудальний розмір довгастого мозку становив  $4,3 \pm 0,2$  мм, що на 22,8 % більше від значення даного показника у плодів людини 12-13 тижнів, в яких значення даного показника складало  $3,5 \pm 0,1$  мм ( $p < 0,01$ ).



Поперечний каудальний розмір довгастого мозку у плодів людини 17-18 тижнів становив  $5,5 \pm 0,2$  мм, що на 27,9 % більше від даного показника у плодів 14-15 тижнів ( $p < 0,01$ ).

Передньо-задній розмір довгастого мозку протягом плодового періоду пренатального онтогенезу з 8-9 по 39-40 тиждень став більшим в 2,5 рази ( $p < 0,01$ ). Так, у плодів людини 39-40 тижнів його значення становило  $9,8 \pm 0,4$  мм, тоді як у плодів людини 8-9 тижнів –  $3,9 \pm 0,1$  мм. Найвищі, статистично значущі, темпи зростання даного показника встановлені у плодів людини 14-15 та 17-18 тижнів.

У плодів людини 14-15 тижнів передньо-задній розмір довгастого мозку становив  $5,7 \pm 0,2$  мм, що на 23,9 % більше від значення даного показника у плодів людини 12-13 тижнів, в яких значення даного показника складало  $4,6 \pm 0,1$  мм ( $p < 0,01$ ).

Передньо-задній розмір довгастого мозку у плодів людини 17-18 тижнів становив  $6,6 \pm 0,2$  мм, що на 15,8 % більше від даного показника у плодів 14-15 тижнів ( $p < 0,05$ ).

Отже, найбільш інтенсивні темпи зростання усіх розмірів довгастого мозку встановлені у плодів людини 14-15 та 17-18 тижнів, а довжини довгастого мозку – і у плодів 12-13 тижнів.

При порівнянні по віковим групам плодів людини темпів зміни поздовжніх та поперечних розмірів виявлено наступні відмінності: до 10-11 тижнів поперечний краніальний розмір був більшим від довжини довгастого мозку, з 12-13 тижня довжина довгастого мозку була на 6,5 % більше від поперечного краніального розміру ( $p < 0,05$ ). З 17-18 тижня різниця даних показників становила 17,0 % і, вона, зберігалась у плодів людини до 25-26 тижнів ( $p < 0,05$ ). У плодів людини 28-29 тижнів дана різниця складала 33,7 %, у плодів людини 31-32 тижнів – 43,4 % і, така різниця, зберігалась у плодів людини до 34-35 тижнів ( $p < 0,01$ ). У плодів людини 37-38 тижнів дана різниця зменшувалась і довжина довгастого мозку ставала на 29,9 % більше від



поперечного краніального розміру, а у плодів людини 39-40 тижнів – на 21,8 % ( $p < 0,01$ ).

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

Поперечний краніальний розмір довгастого мозку був більшим від передньо-заднього його розміру з 8-9 по 39-40 тиждень. Різниця між даними показниками протягом плодового періоду становила від 27,2 % до 39,2 % ( $p < 0,05$ ), закономірностей змін протягом пренатального онтогенезу не встановлено.

Розміри олив в плодовому періоді онтогенезу людини з 8-9 по 39-40 тиждень в кожній наступній віковій групі були встановленні вищі порівняно з попередньою віковою групою (таблиця 3.2). Встановлено, що довжина правої оливи в 6,3 рази була більшою, довжина лівої оливи в 6,5 рази більшою у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Так, у плодів людини 39-40 тижнів довжина правої оливи становила  $10,11 \pm 0,42$  мм, лівої –  $9,83 \pm 0,35$ , тоді як у плодів людини 8-9 тижнів довжина правої оливи складала –  $1,61 \pm 0,05$  мм, лівої –  $1,53 \pm 0,05$  мм.

Ширина правої оливи в 8,4 рази, ширина лівої оливи в 7,8 раз була більшою у плодів людини 39-40 тижнів, порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Так, у плодів людини 39-40 тижнів ширина правої оливи становила  $4,21 \pm 0,15$  мм, лівої –  $3,91 \pm 0,14$ , тоді як, у плодів людини 8-9

тижнів ширина правої та лівої оливи були однаковими і становили –  $0,54 \pm 0,01$  мм.

Таблиця 3.2

**Макрометричні параметри олив довгастого мозку у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж.	Розміри олив довгастого мозку, мм:			
	Права олива		Ліва олива	
	Довжина	Ширина	Довжина	Ширина
8-9	$1,61 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,01$	$1,53 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,05$
10-11	$2,12 \pm 0,07^{**}$	$0,89 \pm 0,03^{***}$	$2,13 \pm 0,07^{**}$	$0,87 \pm 0,04^{**}$
12-13	$2,82 \pm 0,09^{**}$	$1,28 \pm 0,04^{**}$	$2,79 \pm 0,09^{**}$	$1,41 \pm 0,04^{***}$
14-15	$3,35 \pm 0,11^*$	$1,51 \pm 0,05^*$	$3,20 \pm 0,09^*$	$1,59 \pm 0,07^{**}$
17-18	$4,23 \pm 0,14^{**}$	$2,28 \pm 0,07^{**}$	$4,41 \pm 0,14^{**}$	$2,38 \pm 0,09^{**}$
20-21	$4,92 \pm 0,16^*$	$2,72 \pm 0,09^*$	$5,16 \pm 0,15^*$	$2,82 \pm 0,09^*$
22-23	$5,36 \pm 0,17$	$2,81 \pm 0,09$	$5,41 \pm 0,17$	$3,15 \pm 0,12$
25-26	$5,61 \pm 0,18$	$3,09 \pm 0,11$	$5,62 \pm 0,19$	$3,17 \pm 0,11$
28-29	$6,73 \pm 0,22^*$	$3,32 \pm 0,12$	$6,91 \pm 0,24^*$	$3,44 \pm 0,12$
31-32	$7,44 \pm 0,24$	$3,37 \pm 0,12$	$7,53 \pm 0,25$	$3,46 \pm 0,13$
34-35	$8,42 \pm 0,27$	$3,53 \pm 0,13$	$8,54 \pm 0,29$	$3,52 \pm 0,13$
37-38	$9,61 \pm 0,37$	$3,82 \pm 0,14$	$9,72 \pm 0,32$	$3,69 \pm 0,15$
39-40	$10,11 \pm 0,42$	$4,21 \pm 0,15$	$9,83 \pm 0,35$	$3,91 \pm 0,14$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Найвищі, статистично значущі, темпи зростання довжини та ширини правої і лівої олив встановлені у плодів людини 10-11, 12-13, 14-15, 17-18, 20-21 тижня, а довжина правої та лівої оливи – і у плодів людини 28-29 тижнів.

Встановлено, що довжина правої оливи у плодів людини 10-11 тижнів становила  $2,12 \pm 0,07$  мм, що на 31,6 % більше даного показника у плодів

людини 8-9 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 12-13 тижнів становила  $2,82 \pm 0,09$  мм, що на 33,0 % більше від показника у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 14-15 тижнів становила  $3,35 \pm 0,11$  мм, що на 18,8 % більше від показника у плодів людини 12-13 тижнів ( $p < 0,05$ ); у плодів 17-18 тижнів становила  $4,23 \pm 0,14$  мм, що на 26,2 % більше від показника у плодів людини 14-15 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 20-21 тижня становила  $4,92 \pm 0,16$  мм, що на 19,2 % більше від показника у плодів людини 17-18 тижнів ( $p < 0,05$ ). Довжина правої оливи у плодів людини 28-29 тижнів становила  $6,73 \pm 0,22$  мм, що на 19,9 % більше, ніж у віковій групі 25-26 тижнів, в якій її значення складало  $5,61 \pm 0,18$  мм ( $p < 0,05$ ).

Довжина лівої оливи у плодів людини 10-11 тижнів становила  $2,13 \pm 0,07$  мм, що на 39,2 % більше даного показника у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 12-13 тижнів становила  $2,79 \pm 0,09$  мм, що на 30,9 % більше від показника у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 14-15 тижнів становила  $3,20 \pm 0,09$  мм, що на 14,7 % більше від показника у плодів людини 12-13 тижнів ( $p < 0,05$ ); у плодів 17-18 тижнів становила  $4,41 \pm 0,14$  мм, що на 37,8 % більше від показника у плодів людини 14-15 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 20-21 тижня становила  $5,16 \pm 0,15$  мм, що на 17,0 % більше від показника у плодів людини 17-18 тижнів ( $p < 0,05$ ). Довжина лівої оливи у плодів людини 28-29 тижнів становила  $6,91 \pm 0,24$  мм, що на 22,9 % більше, ніж у віковій групі 25-26 тижнів, в якій її значення складало  $5,62 \pm 0,19$  мм ( $p < 0,05$ ).

Ширина правої оливи у плодів людини 10-11 тижнів становила  $0,89 \pm 0,03$  мм, що на 64,8 % більше даного показника у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ); у плодів 12-13 тижнів становила  $1,28 \pm 0,04$  мм, що на 43,8 % більше від показника у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 14-15 тижнів становила  $1,51 \pm 0,05$  мм, що на 17,9 % більше від показника у плодів людини 12-13 тижнів ( $p < 0,05$ ); у плодів 17-18 тижнів становила  $2,28 \pm 0,07$  мм, що на 50,9 % більше від показника у плодів людини 14-15 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 20-21 тижня становила  $2,72 \pm 0,09$  мм, що на 19,2 % більше від показника у плодів людини 17-18 тижнів ( $p < 0,05$ ).

Ширина лівої оливи у плодів людини 10-11 тижнів становила  $0,87 \pm 0,04$  мм, що на 61,1 % більше даного показника у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 12-13 тижнів становила  $1,41 \pm 0,04$  мм, що на 62,1 % більше від показника у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ); у плодів 17-18 тижнів становила  $2,38 \pm 0,09$  мм, що на 49,7 % більше від показника у плодів людини 14-15 тижнів ( $p < 0,01$ ); у плодів 20-21 тижня становила  $2,82 \pm 0,09$  мм, що на 18,5 % більше від показника у плодів людини 17-18 тижнів ( $p < 0,05$ ).

У правого та лівого торакоомфалопага 17-18 тижнів довжина довгастого мозку становила 8,0 мм; поперечний краніальний розмір у правого торакоомфалопага становив 8,0 мм, у лівого – 8,5 мм; поперечний каудальний розмір у правого торакоомфалопага становив 4,5 мм, у лівого – 5,0 мм. Передньо-задній розмір у правого та лівого торакоомфалопага становив 6,0 мм. Розміри олив, як зліва, так і справа, однакові: у правого та лівого торакоомфалопага довжина їх склала 4,0 мм, ширина олив правого торакоомфалопага – 1,5 мм, лівого – 1,0 мм. Отже, усі макрометричні параметри довгастого мозку сіамських близнюків 17-18 тижнів відповідали аналогічним розмірам у плодів людини без вад розвитку 14-15 тижнів.

У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом довжина довгастого мозку становила 10,0 мм. Поперечний краніальний розмір дорівнював 11,0 мм, поперечний каудальний – 5,7 мм. Передньо-задній розмір становив 7,0 мм. Розміри правої та лівої оливи були однакові: довжина становила 4,9 мм, ширина – 3,0 мм. Отже, у плода людини 20-21 тижнів з баштовим черепом всі 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.

У двох плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою довжина довгастого мозку становила 9,9 мм та 10,2 мм, поперечний краніальний розмір дорівнював 8,7 мм та 8,9 мм, поперечний каудальний – 4,5 мм та 4,7 мм, передньо-задній розмір становив 6,6 мм та 6,8 мм відповідно. Розміри правої та лівої оливи були однакові: довжина становила 4,5 мм та 4,3

мм, ширина – 1,8 мм та 2,0 мм відповідно. Отже, у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою всі розміри довгастого мозку відповідали гестаційному терміну, крім поперечного каудального, який на 17 % був меншим, ніж у плодів людини 17-18 тижнів без вад розвитку.

У плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* довжина довгастого мозку становила  $8,8 \pm 0,2$  мм, поперечний краніальний розмір дорівнював  $7,7 \pm 0,2$  мм, поперечний каудальний –  $4,7 \pm 0,2$  мм, передньо-задній розмір становив  $6,0 \pm 0,3$  мм. Розміри правої оливи: довжина становила  $3,41 \pm 0,13$  мм, ширина –  $1,61 \pm 0,13$  мм. Розміри лівої оливи: довжина становила  $3,28 \pm 0,15$  мм, ширина –  $1,55 \pm 0,14$  мм. Отже, усі макрометричні параметри довгастого мозку плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* відповідали аналогічним розмірам у плодів людини без вад розвитку 14-15 тижнів.

У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією довжина довгастого мозку становила 5,5 мм, поперечний краніальний розмір дорівнював 5,8 мм, поперечний каудальний – 3,5 мм, передньо-задній розмір становив 4,2 мм. Розміри олив, як зліва, так і справа, однакові: довжина становила 2,2 мм, ширина – 0,8 мм. Отже, усі розміри довгастого мозку у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією були меншими і відповідали аналогічним розмірам у плодів людини без вад розвитку 10-11 тижнів.

### **Висновки:**

1. Найбільші розміри базальної та крилоподібної пластинок у ембріонів 6-7 тижнів 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 тижнів, 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 тижнів 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. 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 тижнів з щілиною хребта, а також у сіамських близнюків відповідали аналогічним розмірам у плодів без вад розвитку 14-15 тижнів, а у плода 17-18 тижнів з аненцефалією – відповідали аналогічним розмірам у плодів без вад розвитку 10-11 тижнів. У плодів 17-18 тижнів 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 тижнів 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 ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження викладені у даному розділі оприлюднені у наступних друкованих роботах: [52, 63, 71, 86, 82].

**РОЗДІЛ 4**  
**СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ**  
**ЕПЕНДИМНОГО ШАРУ ТА МОРФОЛОГІЯ РАДІАЛЬНОЇ ГЛІЇ**  
**ДОВГАСТОМУ МОЗКУ У ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ**  
**ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ**

4.1 Морфологічна та імуногістохімічна характеристика епендимного шару та волокон радіальної глії у ембріонів та плодів людини

У ембріонів людини 6-7 тижнів на рівні серединної борозни та трикутника під'язикового нерва в ЕШ виявлені клітини без чітких контурів, тоді як на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля можна було визначити контури клітин, що свідчить про більш щільніше їх розташування в ростро-латеральних ділянках ЕШ та менш щільне – в дорсальних відділах ЕШ (рис. 4.1).

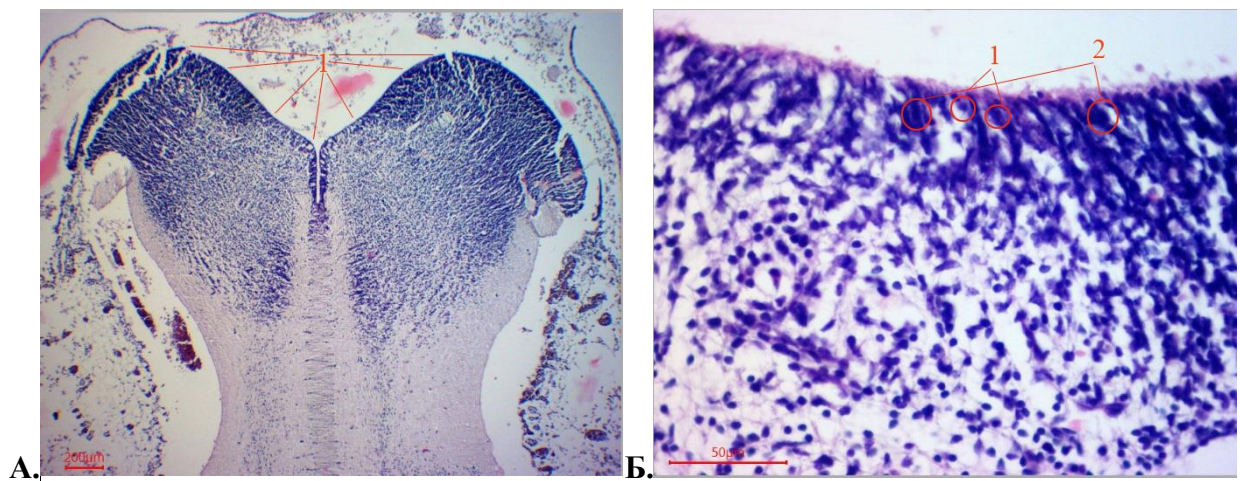


Рис. 4.1. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку у ембріонів та плодів людини. Зabarвлення гематоксилін-еозином. А. ЕШ у ембріона людини 6-7 тижнів. Гематоксилін-еозин; x40: 1 – епендимний шар. Б. Клітини ЕШ у ембріона людини 6-7 тижнів. Гематоксилін-еозин; x400: 1 – НСК з помірно базофільними ядрами; 2 – НСК із інтенсивно базофільними ядрами.



На препаратах довгастого мозку забарвлених гематоксилін-еозином в ЕШ ембріонів людини 6-7 тижнів виявлені нейральні стовбурові клітини (прогеніторні клітини) двох типів: з інтенсивно забарвленим базофільним ядром, які розташовувались у вигляді смужок та пронизують весь епендимний шар і, основну частку клітин ЕШ, становлять цитохромні клітини з помірно базофільними ядрами, які дифузно розсіяні по всьому ЕШ. Середня площа НСК з інтенсивно забарвленим ядрами становила  $35,6 \pm 0,9 \text{ мкм}^2$ , а з помірно забарвленими ядрами –  $12,3 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ . Отже, в ЕШ ембріонів людини 6-7 тижнів виявлено НСК різних розмірів, середня площа яких мала статистично значущі відмінності в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ).

У плодів людини 8-9 тижнів ЕШ на гістологічних препаратах має більш чіткі контури порівняно з ЕШ у ембріонів 6-7 тижнів (рис. 4.2).

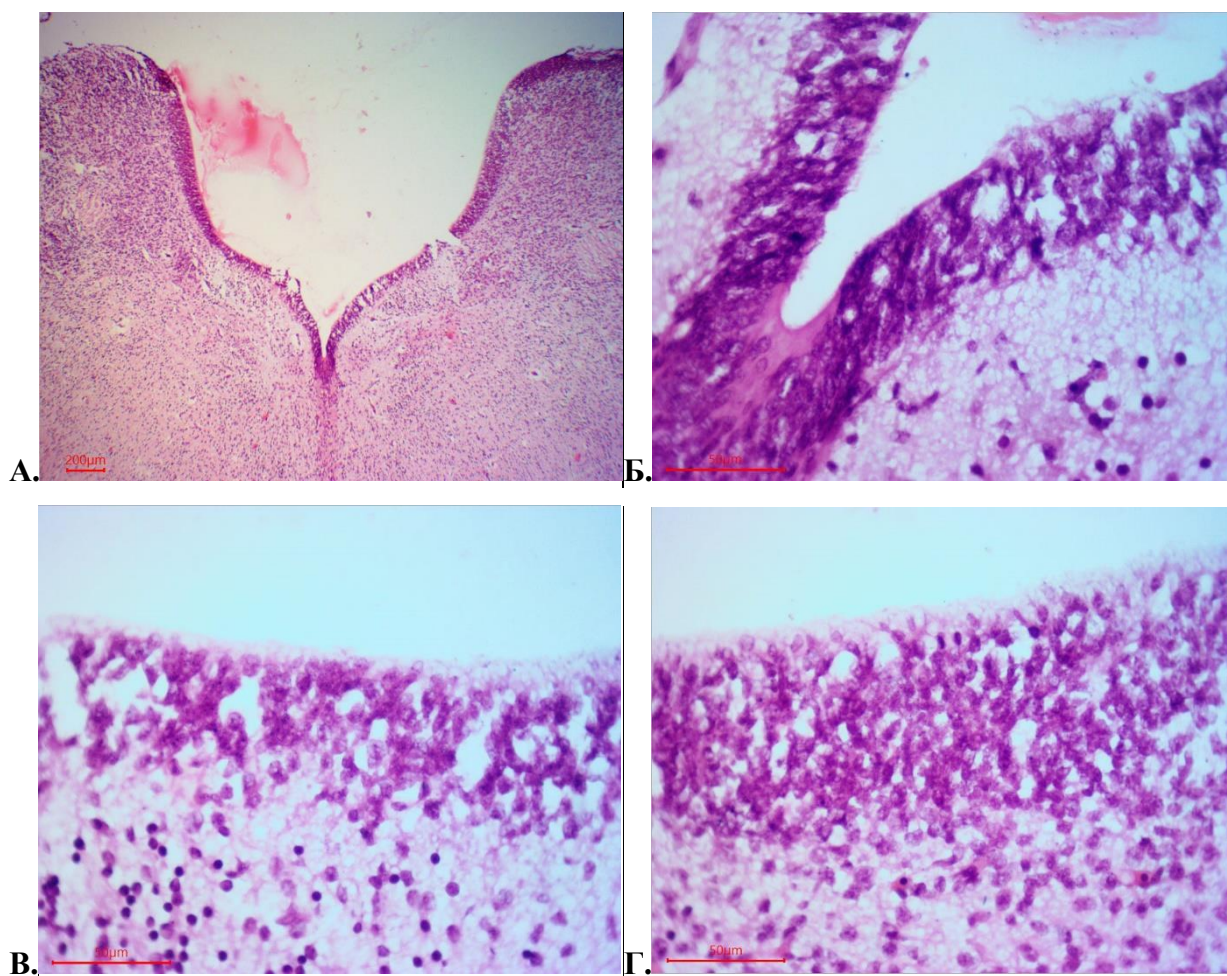


Рис. 4.2. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку у ембріонів та плодів людини. Забарвлення гематоксилін-еозином. А. ЕШ у



плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . Б. Клітини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва у плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. Клітини ЕШ на рівні трикутника блукаючого нерва у плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Г. Клітини ЕШ на рівні позаднього поля у плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

На рівні серединної борозни, трикутника під'язикового нерва, трикутника блукаючого нерва та позаднього поля визначалися щільно розташовані НСК з різною інтенсивністю забарвлення ядер: з інтенсивно забарвленими гомогенними ядра та зі слабо і помірно забарвленими гетерогенними ядрами (див. рис. 4.2).

Середнє значення площі прогеніторних клітин зі слабо забарвленими ядрами становило  $49,4 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>, з помірно забарвленими ядрами –  $50,3 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>, з інтенсивно забарвленими ядрами –  $52,1 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>. Статистично значущих відмінностей площі клітин ЕШ у плодів людини 8-9 тижнів не встановлено ( $p > 0,05$ ).

У плодів людини з 10-11 по 17-18 тижнів в епендимному шарі виявлені різні за формою прогеніторні клітини (кулясті та овальні), розміри яких не мали статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.3).

Середні значення площі нервових клітин ЕШ у плодів людини 10-11 тижня становлять  $53,9 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>, 12-13 тижнів –  $51,2 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>, 14-15 тижнів –  $48,1 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>, 17-18 тижні –  $37,5 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>.

На гістологічних препаратах довгастого мозку плодів людини з 20-21 по 28-29 тижень морфологічних відмінностей клітини ЕШ при порівнянні з попередніми віковими групами не виявлено в тих ділянках ЕШ, які розташовуються на рівні серединної борозни та позаднього поля. В ділянках ЕШ розташованих на рівні трикутника під'язикового нерва та трикутника блукаючого нерва ідентифіковані клітини видовженої форми (таніцити), в яких визначається апікальний та базальний відростки (рис. 4.4). Щільність

розташування клітин ЕШ є найбільшою на рівні серединної борозни і у дорсолатеральному напрямку поступово зменшується.

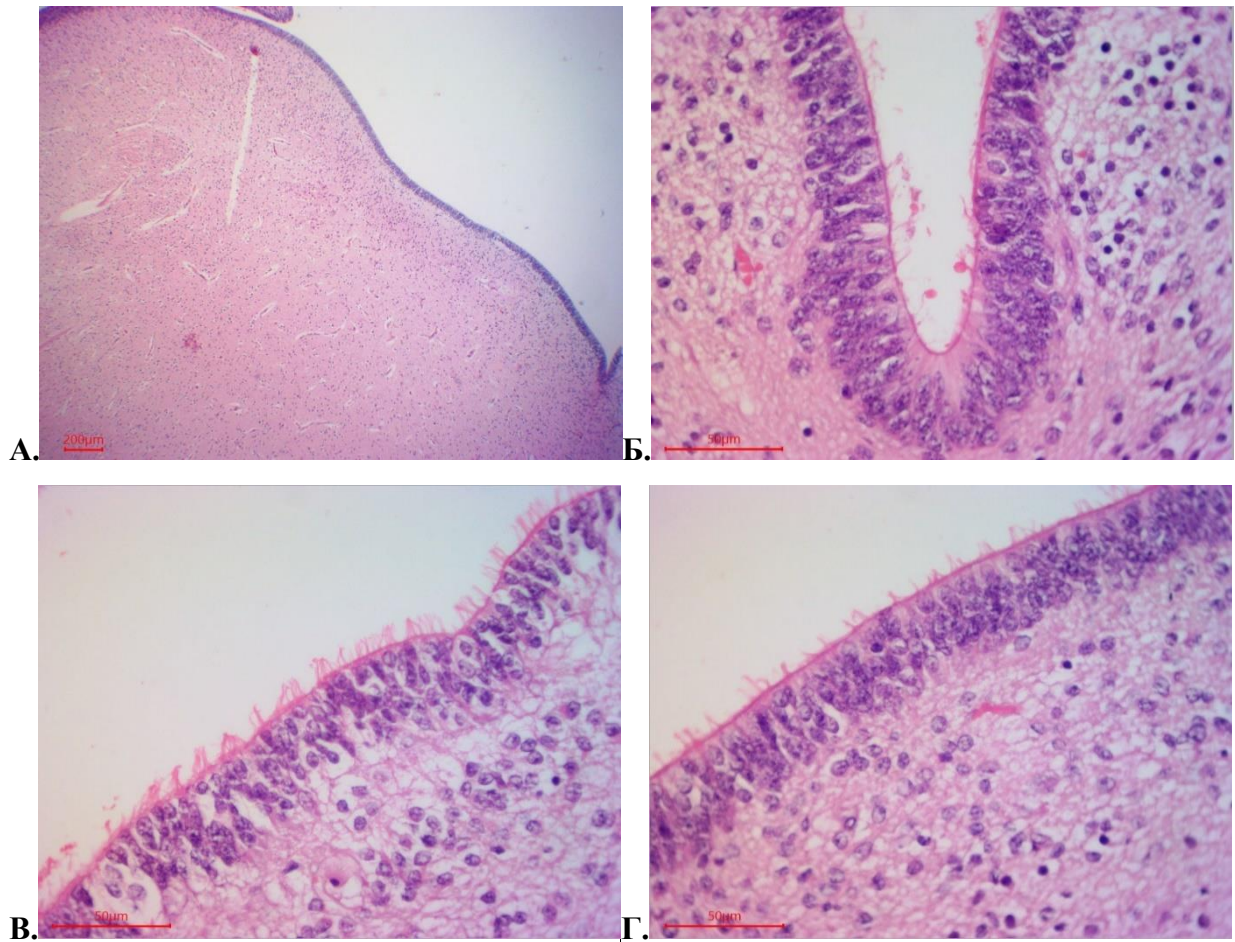


Рис. 4.3. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку у плодів людини. А. ЕШ у плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Б. Клітини ЕШ на рівні серединної борозни у плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. Клітини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва у плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Г. Клітини ЕШ на рівні позаднього поля у плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.

Середні значення площі прогеніторних клітин ЕШ у плодів людини 20-21 тижня становили  $35,5 \pm 1,6$  мкм<sup>2</sup>, 22-23 тижнів –  $34,3 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>, 25-26 тижнів –  $28,1 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>, 28-29 тижні –  $26,5 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>. Середні значення площі біполярних клітин видовженої форми (таніцитів) ЕШ у плодів людини 20-21 тижня становили  $40,2 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, 22-23 тижнів –  $38,2 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, 25-26 тижнів –

$36,8 \pm 1,5 \text{ мкм}^2$ , 28-29 тижні –  $34,3 \pm 1,5 \text{ мкм}^2$ . В кожній віковій групі виявлені статистично значущі відмінності в розмірах таніцитів та прогеніторних клітин ЕШ ( $p < 0,05$ ).

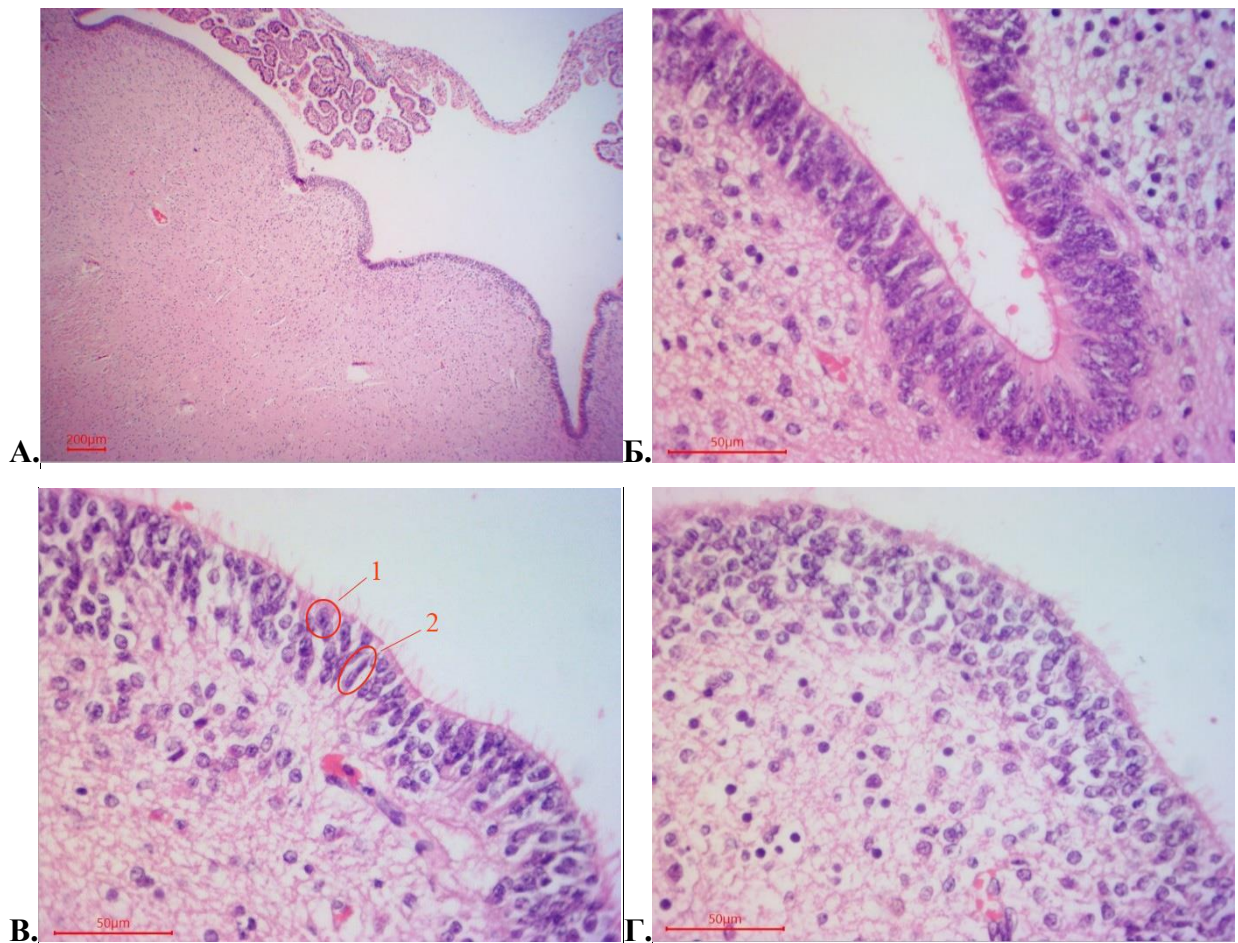


Рис. 4.4. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку у плодів людини. А. ЕШ у плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . Б. Клітини ЕШ на рівні середньої борозни у плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. Клітини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва у плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ : 1 – прогеніторна клітина; 2 – таніцит. Г. Клітини ЕШ на рівні позаднього поля у плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

На гістологічних препаратах довгастого мозку плодів людини починаючи з 31-32 і по 37-38 тиждень в ЕШ (крім тієї його частини, яка розташовується в ділянці середньої борозни) виявлені вигини у вигляді зубці. Зв'язок між кількістю зубців і терміном гестації не встановлено (рис. 4.5,



рис. 4.6). У плодів людини 31-32 тижня ЕШ зберігав псевдобагатошарову будову, в його товщі на рівні серединної борозни в рівних частках було виявлено також клітини кулястої (овальної) форми (прогеніторні клітини) та видовжені біполярні клітини (таніцити) (див. рис. 4.5). На рівні трикутника під'язикового нерва вміст біполярних видовжених клітин становив дві третини, а на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля – одну третину.

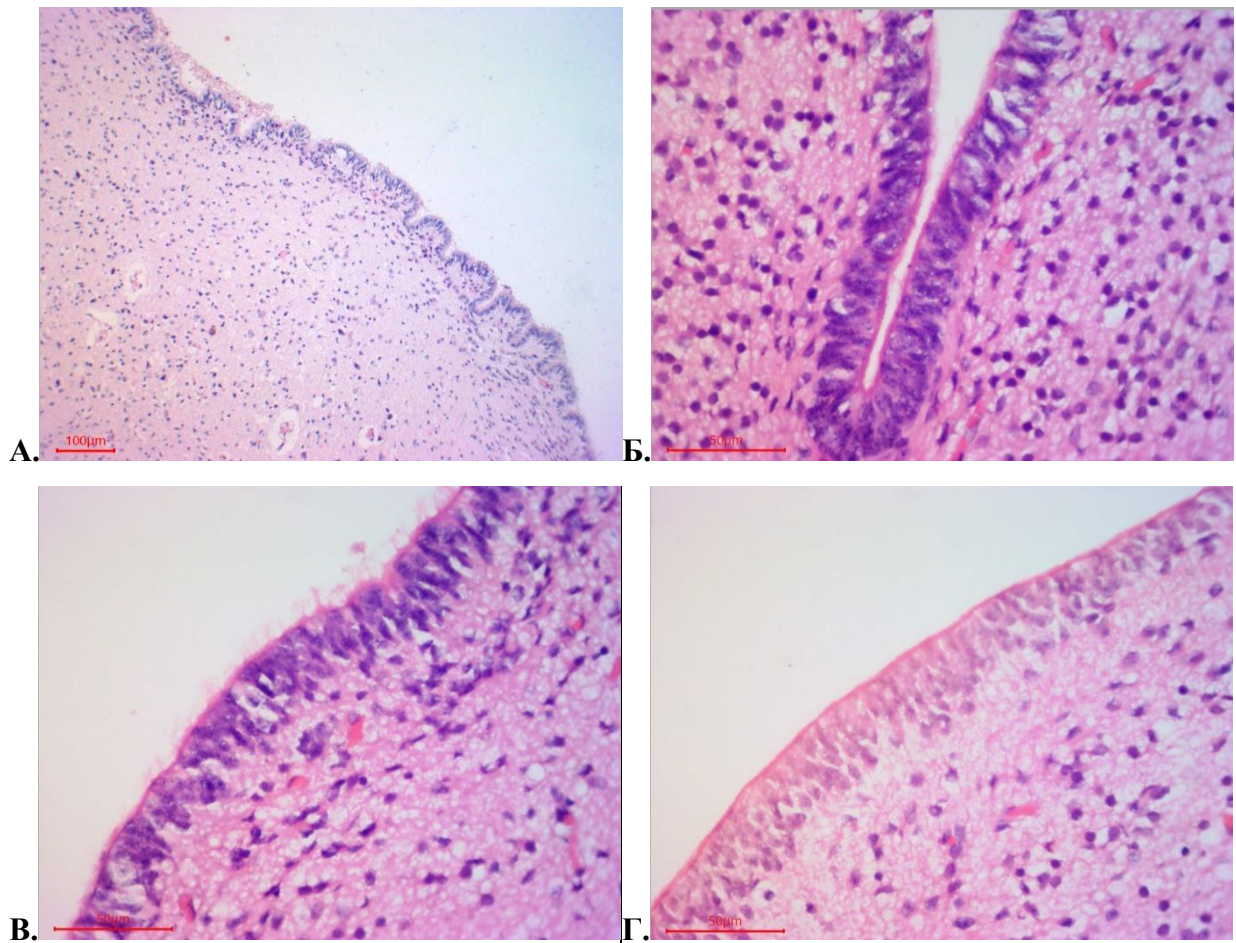


Рис. 4.5. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку у плодів людини. А. ЕШ у плода людини 31-32 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Б. Клітини ЕШ на рівні серединної борозни у плода людини 31-32 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. Клітини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва у плода людини 31-32 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Г. Клітини ЕШ на рівні позаднього поля у плода людини 31-32 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.

Середні значення площі прогеніторних клітин ЕШ у плодів людини 31-32 тижня становили  $25,2 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>, 34-35 тижнів –  $26,1 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>, 35-36 тижнів –  $24,3 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>, 37-38 тижнів –  $25,4 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>.

Середні значення площі таніцитів ЕШ у плодів людини 31-32 тижня становили  $39,7 \pm 1,4$  мкм<sup>2</sup>, 34-35 тижнів –  $36,4 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, 35-37 тижнів –  $35,2 \pm 1,4$  мкм<sup>2</sup>, 37-38 тижнів –  $37,2 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>.

У плодів людини 37-38, 39-40 тижнів ЕШ представлений одношаровою смужкою видовжених біполярних клітин (епендимоцитів) (рис. 4.6).

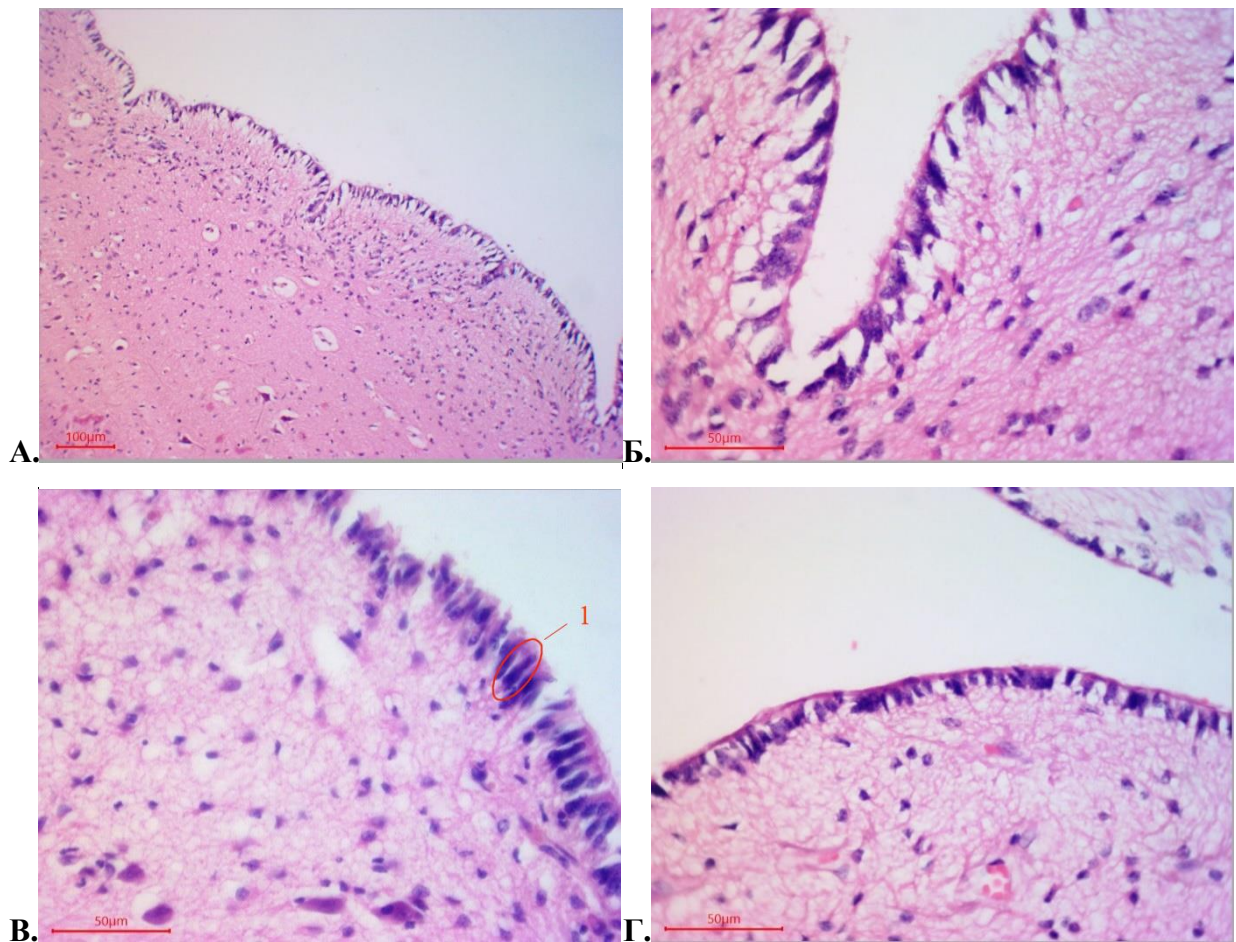


Рис. 4.6. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку у плодів людини. А. ЕШ у плода людини 37-38 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Б. Клітини ЕШ на рівні серединної борозни у плода людини 37-38 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. Клітини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва у плода людини 37-38 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400: 1 – епендимоцит. Г. Клітини ЕШ на рівні позаднього поля у плода людини 37-38 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.



В ЕШ на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля виявлено поодинокі прогеніторні клітини овальної (кулястої) форми (див. рис. 4.6). Середні значення площі прогеніторних кулястих нервових клітин ЕШ у плодів людини 39-40 тижня становило  $26,3 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>, видовжених біполярних (епендимоцитів) –  $37,5 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>.

Низький рівень експресії маркера Ki-67 в ЕШ виявлено у ембріонів та плодів людини з 6-7 по 39-40 тиждень (рис.4.7).

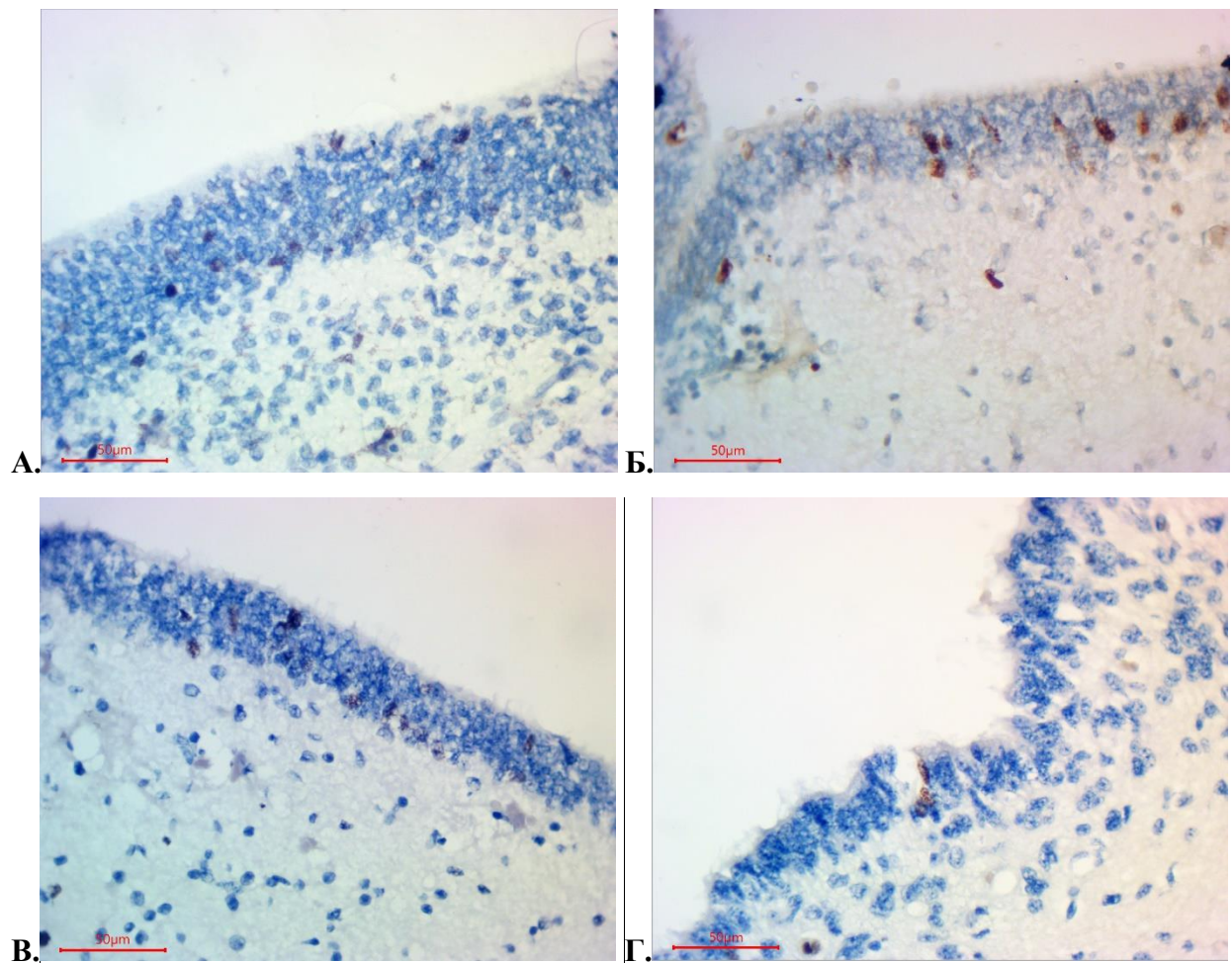


Рис. 4.7. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку. А. ЕШ у ембріона людини 6-7 тижнів. Ki-67; x400. Б. ЕШ у плода людини 8-9 тижнів. Ki-67; x400. В. ЕШ у плода людини 17-18 тижнів. Ki-67; x400. Г. ЕШ у плода людини 31-32 тижнів. Ki-67; x400.

Встановлено тенденцію до зменшення рівня експресії даного маркера у всіх ділянках ЕШ ембріонів та плодів людини з 6-7 по 39-40 тиждень. До 17-

18 тижнів рівень експресії Ki-67 був більшим в ділянці позаднього поля порівняно з іншими ділянками ЕШ, а з 17-18 по 39-40 тиждень вищий рівень експресії даного маркера встановлено в ділянці трикутника під'язикового нерва (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

**Рівень експресії маркера Ki-67 в різних ділянках епендимного шару**

Вік, тиж.	Експресія Ki-67 в епендимному шарі на рівні:			
	серединної борозни, %	трикутника під'язикового нерва, %	трикутника блукаючого нерва, %	позаднього поля, %
6-7	8,29±0,23	24,51±0,73	22,43±0,67	36,81±1,12
8-9	7,13±0,21*	23,43±0,68	20,72±0,62	32,17±0,98
10-11	6,83±0,19	21,17±0,63	18,85±0,59	28,45±0,87
12-13	6,52±0,18	19,32±0,57	17,29±0,52	25,19±0,75
14-15	6,01±0,19	17,82±0,55	15,74±0,49	20,29±0,68**
17-18	5,82±0,18	15,74±0,47	14,83±0,44	15,88±0,55**
20-21	5,63±0,17	15,54±0,51	14,62±0,47	15,25±0,58
22-23	5,17±0,17	15,12±0,44	14,17±0,41	10,12±0,32***
25-26	4,89±0,15	14,39±0,42	13,03±0,38	9,24±0,32
28-29	4,47±0,13	13,28±0,37	12,26±0,35	8,94±0,27
31-32	4,12±0,11	11,54±0,32*	10,13±0,31**	7,35±0,22**
34-35	3,94±0,10	9,16±0,28**	8,19±0,23**	6,37±0,19*
37-38	3,29±0,07*	4,18±0,10***	3,75±0,09***	2,57±0,07***
39-40	2,11±0,06***	3,25±0,09**	2,33±0,07***	1,92±0,05**

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001.

Рівень експресії статистично значимо був меншим в кожній наступній віковій групі у всіх ділянках ЕШ з 31-32 по 39-40 тиждень (див. табл. 4.1). На препаратах довгастого мозку забарвлених антитілами до S100 у плодів людини

всіх вікових груп у досліджуваних ділянках ЕШ встановлено рівномірно високу експресію маркера S100 (за якісною шкалою) (рис. 4.8). У ембріонів та плодів людини до 31-32 в ЕШ були виявлені кулясті або овальні як S100 позитивні так і S100 негативні клітини, з 31-32 і по 39-40 тиждень в ЕШ виявлені видовжені біполярні S100 позитивні клітини і кулясті (овальні) S100 негативні клітини (див. рис. 4.8).

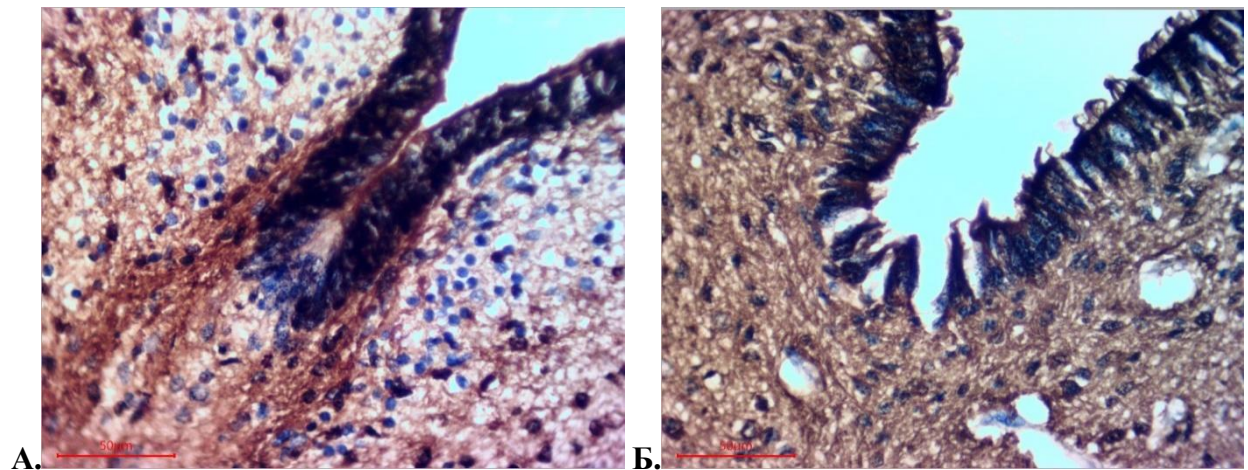


Рис. 4.8. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку. А. ЕШ у плода людини 28-29 тижнів. S100; x400. Б. ЕШ у плода людини 31-32 тижнів. S100; x400.

При дослідженні характеру експресії в ЕШ синаптофізину встановлено, що з 6 по 40 тижні в клітинах ЕШ реакція на даний маркер відсутня (рис. 4.9).

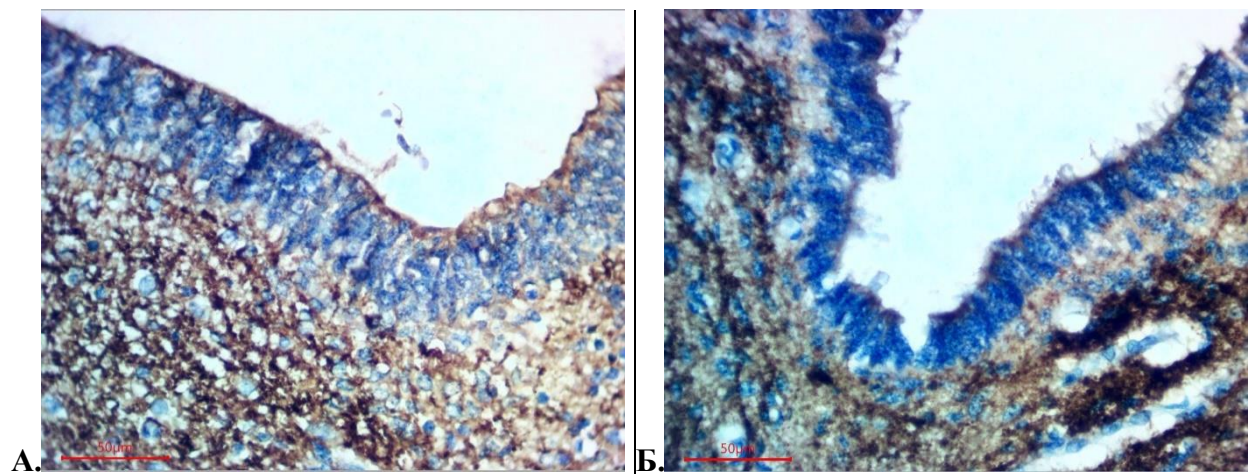


Рис. 4.9. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку. А. ЕШ у плода людини 7-8 тижнів. Синаптофізин; x400. Б. ЕШ у плода людини 37-38 тижнів. Синаптофізин; x400.



Встановлено сильну експресію Vcl-2 по всій довжині ЕШ у ембріонів та плодів людини з 6-7 по 17-18 тиждень. З 20-21 по 39-40 тижнів виявлено помірну експресію Vcl-2 у всіх ділянках ЕШ (за якісною шкалою) (рис. 4.10).

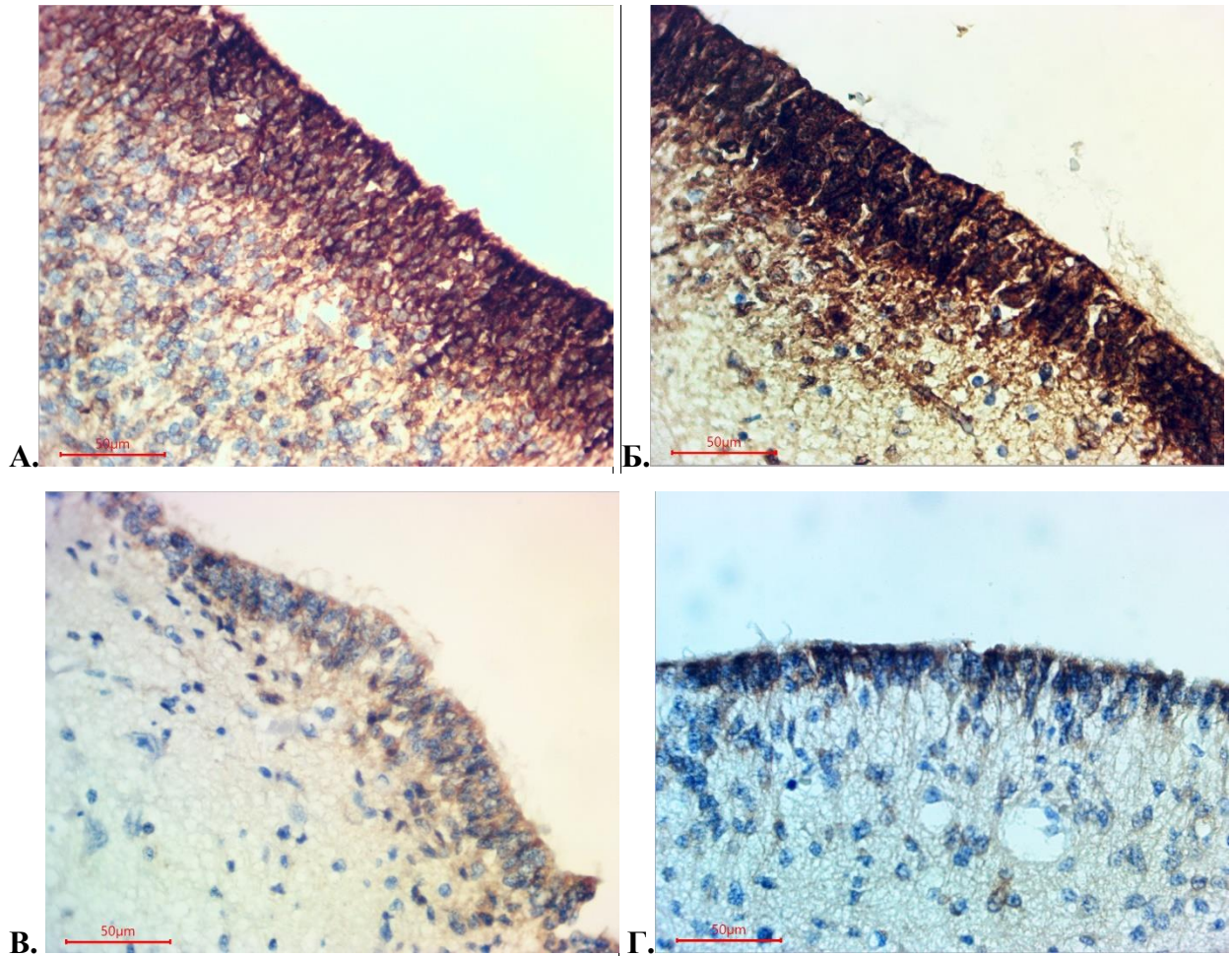


Рис. 4.10. Епендимний шар четверого шлуночка на рівні довгастого мозку. А. ЕШ у ембріона людини 6-7 тижнів. Vcl-2;  $\times 400$ . Б. ЕШ у плода людини 17-18 тижнів. Vcl-2;  $\times 400$ . В. ЕШ у плода людини 20-21 тижнів. Vcl-2;  $\times 400$ . Г. ЕШ у плода людини 37-38 тижнів. Vcl-2;  $\times 400$ .

Сильну експресію віментину виявлено у ембріонів та плодів людини виявлено з 6-7 по 39-40 тиждень вздовж усього епендимного шару (рис. 4.11).

Помірна експресія віментину встановлена у ембріонів та плодів людини виявлено з 6-7 по 39-40 тиждень у волокнах серединного шва, волокнах одинокого шляху, спинномозкового ядра трійчастого нерва.

Слабку експресію віментину у ембріонів та плодів людини виявлено з 6-7 по 39-40 тиждень встановлено в волокнах радіальної глії (див. рис. 4.11). Під час проведеного дослідження за допомогою віментину встановлено, що у плодів людини до 14-15 тижнів базальний відросток волокон РГ пронизував наскрізь всю речовину довгастого мозку і досягав його піальної поверхні, в 17-18 тижнів – розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром, в 25-26 тижнів не виходив за межі субвентрикулярної зони. З 31 по 40 тиждень волокна РГ втрачали зв'язок з ЕШ і розташовувались лише залишки РГ в речовині довгастого мозку.

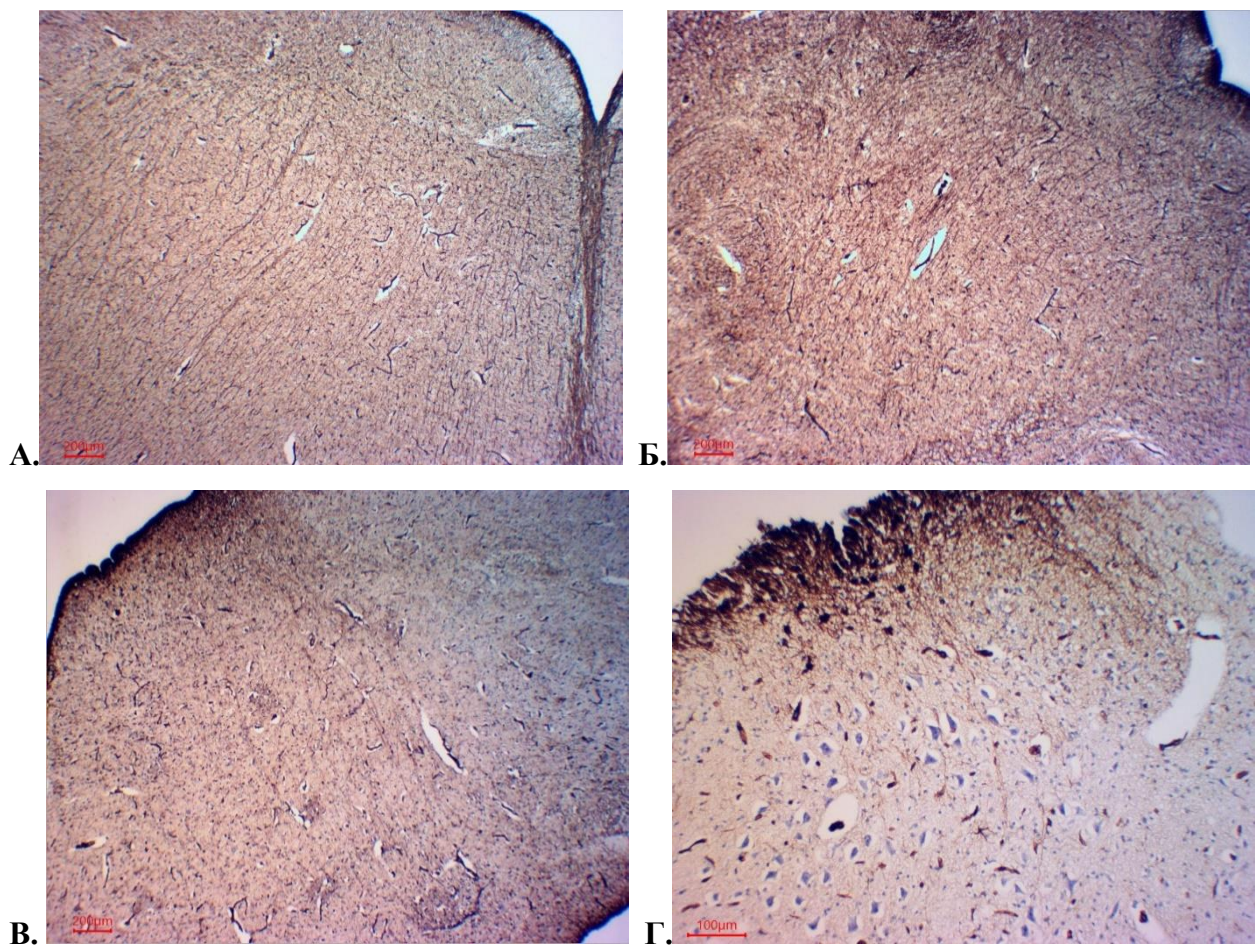


Рис. 4.11. Волокна радіальної глії довгастого мозку у плодів людини. А. 8-9 тижнів. Віментин;  $\times 40$ . Б. 17-18 тижнів. Віментин;  $\times 40$ . В. 25-26 тижнів. Віментин;  $\times 40$ . Г. 31-32 тижні. Віментин;  $\times 100$ .

Також, встановлено поперечний напрямок волокон РГ в ділянці серединного шва довгастого мозку у плодів людини до 10-11 тижнів, особливо



виражений поперечний напрямок волокон виявлений між серединним швом та нижнім оливним комплексом (див. рис. 4.11).

#### 4.2 Морфометричні параметри епендимного шару у ембріонів та плодів людини

У ембріонів людини 6-7 тижнів довжина ЕШ на рівні дорсальної поверхні довгастого мозку становила  $5,1 \pm 0,1$  мм, товщина на рівні серединної борозни –  $54,6 \pm 1,9$  мкм, на рівні трикутника під'язикового нерва –  $88,5 \pm 3,3$  мкм, на рівні трикутника блукаючого нерва –  $193,1 \pm 7,2$  мкм, на рівні позаднього поля –  $225,8 \pm 8,7$  мкм (таблиця 4.2).

У плодів людини 39-40 тижнів довжина ЕШ була в 2,4 рази більшою, ніж у ембріонів 6-7 тижнів і становила  $12,1 \pm 0,2$  мм, його товщина на рівні серединної борозни в 2,7 рази меншою порівняно з показником у ембріонів 6-7 тижнів і становила  $19,8 \pm 0,7$  мкм, на рівні трикутника під'язикового нерва відповідно була в 4,2 рази менша і становила  $21,1 \pm 0,8$  мкм, на рівні трикутника блукаючого нерва відповідно в 9,9 рази менша і становила  $19,5 \pm 0,9$  мкм, на рівні позаднього поля відповідно в 12,6 рази менша і становила  $17,9 \pm 0,5$  мкм ( $p < 0,001$ ) (див. таблиця 4.2).

Довжина ЕШ, який межує з дорсальною поверхнею довгастого мозку, в пренатальному періоді онтогенезу людини найбільші темпи зростання на 52,9 % була у плодів людини 8-9 тижнів, в яких її значення становило  $7,8 \pm 0,1$  мм, порівняно з аналогічним показником у ембріонів людини 6-7 тижнів ( $p < 0,001$ ). Статистично значущих відмінностей довжини епендимного шару між іншими віковими групами не виявлено.

Найшвидші темпи зменшення товщини ЕШ на рівні позаднього поля в 2,6 рази виявлені у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ). Товщина ЕШ на рівні позаднього поля у плодів людини 10-11 тижнів становила  $64,2 \pm 2,1$  мкм, тоді як у плодів людини 8-9 тижнів –  $166,5 \pm 5,6$  мкм.

Таблиця 4.2

**Морфометричні параметри епендимного шару четвертого шлуночка на рівні довгастого мозку у ембріонів та плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Довжина епендимного шару, мм	Товщина епендимного шару на рівні:			
		серединної борозни, мкм	трикутника під'язикового нерва, мкм	трикутника блукаючого нерва, мкм	позаднього поля, мкм
6-7	5,1±0,1	54,6±1,9	88,5±3,3	193,1±7,2	225,8±8,7
8-9	7,8±0,1***	58,8±1,8	87,9±2,6	133,2±4,4***	166,5±5,6**
10-11	8,5±0,1	52,9±1,6	57,2±1,7***	51,7±1,8***	64,2±2,1***
12-13	8,6±0,1	58,2±1,7	55,9±1,7	55,5±1,6	60,7±1,8
14-15	8,7±0,2	61,9±1,9	63,5±2,1	54,7±1,7	39,3±1,3***
17-18	8,8±0,2	51,1±1,5**	68,4±1,9	52,6±1,9	39,1±1,4
20-21	8,8±0,2	59,2±1,6	47,8±1,4***	50,5±1,5	37,7±1,2
22-23	9,5±0,2	31,1±1,1***	25,7±0,9***	46,5±1,3	22,6±1,1***
25-26	9,6±0,2	28,5±0,9	26,8±0,8	23,9±0,8***	17,5±0,7**
28-29	10,1±0,2	26,7±0,8	26,2±0,8	22,2±0,7	16,9±0,6
31-32	10,4±0,2	27,1±0,9	26,1±0,9	19,9±0,5	17,8±0,5
34-35	10,6±0,2	25,1±0,7	22,5±0,6	19,7±0,5	17,4±0,7
37-38	11,8±0,3	22,3±0,6	21,8±0,7	19,5±0,5	17,6±0,6
39-40	12,1±0,2	19,8±0,7	21,1±0,8	19,5±0,9	17,9±0,5

Примітки: \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Товщина ЕШ на рівні позаднього поля мала дещо нижчі темпи зменшення на 66,8 % у плодів людини 22-23 тижнів, на 54,5 % у плодів людини 14-15 тижнів порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,001$ ). Ще нижчі темпи зменшення товщини ЕШ на рівні позаднього поля на 35,6 % та 29,1 % встановлені у плодів людини

відповідно 8-9 та 25-26 тижнів порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,01$ ). Статистично значущі відмінності даного показника між іншими віковими групами плодів людини не виявлені (див. таблиця 4.2).

На рівні трикутника блукаючого нерва найбільше значення товщини ЕШ встановлено у ембріонів людини 6-7 тижнів. Найшвидші темпи зменшення товщини ЕШ на рівні трикутника блукаючого нерву в 2,6 рази встановлені у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ). Товщина ЕШ на рівні трикутника блукаючого нерва у плодів людини 10-11 тижнів становила  $51,7 \pm 1,8$  мкм, тоді як у плодів людини 8-9 тижнів –  $133,2 \pm 4,4$  мкм. Нижчі темпи зменшення товщини ЕШ на рівні трикутника блукаючого нерва на 94,5 % та 44,9 % встановлені відповідно у плодів людини 25-26 та 8-9 тижнів при порівнянні даних показників з аналогічними показниками у плодів попередніх вікових груп ( $p < 0,001$ ). Статистично значущі відмінності даного показника між іншими віковими групами плодів людини не виявлені (див. таблиця 4.2).

Товщина ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва мала найбільше значення у ембріонів людини 6-7 тижнів. Найшвидші темпи зменшення товщини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва на 86 % виявлені у плодів людини 22-23 тижнів ( $p < 0,001$ ). У плодів людини 22-23 тижнів даний показник становив  $25,7 \pm 0,9$  мкм, тоді як у плодів людини 20-21 тижня –  $47,8 \pm 1,4$  мкм. Нижчі темпи зменшення товщини ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва на 53,7 % та 43,9 % встановлені відповідно у плодів людини 10-11 та 20-21 тижнів при порівнянні даних показників з аналогічними показниками у плодів попередніх вікових груп ( $p < 0,001$ ). Статистично значущі відмінності даного показника між іншими віковими групами плодів людини не виявлені (див. таблиця 4.2).

Товщина ЕШ на рівні серединної борозни ромбоподібної ямки була найвищою у плодів людини 14-15 тижнів і становила  $61,9 \pm 1,9$  мкм. З 8-9 до 14-15 тижнів товщина ЕШ в даній ділянці довгастого мозку поступово ставала більшою, але статистично значущих відмінностей при порівнянні кожної

вікової групи не виявлено ( $p > 0,05$ ). Надалі з 17-18 до 39-40 тижнів товщина ЕШ на рівні серединної борозни мала тенденцію до зменшення. Найшвидші темпи зменшення товщини ЕШ на рівні серединної борозни на 90,3 % встановлені у плодів людини 22-23 тижнів ( $p < 0,001$ ). У плодів людини 22-23 тижнів даний показник становив  $31,1 \pm 1,1$  мкм тоді як у плодів людини 20-21 тижнів –  $59,2 \pm 1,6$  мкм. Дещо нижчі темпи зменшення товщини ЕШ на рівні серединної борозни на 21,1 % встановлені у плодів людини 17-18 тижнів ( $p < 0,01$ ). Статистично значущі відмінності даного показника між іншими віковими групами плодів людини не виявлені (див. таблиця 4.2).

При порівнянні показників товщини ЕШ виміряних в чотирьох ділянках епендими виявлені статистично значущі відмінності між даними показниками у всіх чотирьох ділянках вимірювань у ембріонів 6-7 та плодів людини 8-9 тижнів. Так, у ембріонів 6-7 тижнів товщина ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва була в 1,6 рази, на рівні трикутника блукаючого нерву в 3,5 рази, на рівні позаднього поля в 4,1 рази більшою порівняно з товщиною ЕШ на рівні серединної борозни ( $p < 0,001$ ). У плодів людини 8-9 тижнів товщина ЕШ на рівні трикутника під'язикового нерва була в 1,5 рази, на рівні трикутника блукаючого нерву в 2,3 рази, на рівні позаднього поля в 2,8 рази більшою порівняно з товщиною ЕШ на рівні серединної борозни ( $p < 0,001$ ). Також, менші і статистично значущі відмінності товщини ЕШ встановлені у плодів людини 14-15, 17-18, 20-21, 22-23 тижнів на рівні позаднього поля порівняно з товщиною ЕШ у трьох інших ділянках вимірювання ( $p < 0,01$ ). Більші та статистично значущі відмінності товщини ЕШ встановлені у плодів людини 22-23 тижнів на рівні трикутника під'язикового нерву порівняно з товщиною ЕШ у трьох інших ділянках вимірювання ( $p < 0,01$ ). Менші та статистично значущі відмінності товщини ЕШ виявлені у плодів людини 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів на рівні трикутника під'язикового нерву та позаднього поля порівняно з товщиною ЕШ у двох інших ділянках вимірювання ( $p < 0,01$ ).

#### 4.3 Особливості структури та зміна морфометричних параметрів епендимного шару у плодів людини з мальформаціями

ЕШ у торакоомфалопагів 17-18 тижнів представлений прогеніторними клітинами видовженої та кулястої форми. Середня площа видовжених біполярних нервових клітин у правого торакоомфалопага становила  $41,1 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $39,7 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа клітин кулястої форми у правого торакоомфалопага становила  $29,2 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $28,3 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>. Довжина ЕШ у правого та лівого торакоомфалопагів були однакові і дорівнювали  $9,3 \pm 0,2$  мм. Товщина ЕШ у правого торакоомфалопага на рівні серединної борозни становила  $55,2 \pm 1,5$  мкм, на рівні трикутника під'язикового нерва –  $64,2 \pm 1,9$  мкм, на рівні трикутника блукаючого нерва –  $52,1 \pm 1,7$  мкм, на рівні позаднього поля –  $40,2 \pm 1,3$  мкм. Товщина ЕШ у лівого торакоомфалопага на рівні серединної борозни –  $59,1 \pm 1,7$  мкм, на рівні трикутника під'язикового нерва –  $59,9 \pm 1,8$  мкм, на рівні трикутника блукаючого нерва –  $51,7 \pm 1,5$  мкм, на рівні позаднього поля –  $38,4 \pm 1,2$  мкм.

Виявлено сильну експресію S100, Vcl-2 та слабку експресію Ki-67 ( $5,91 \pm 0,18$  % – на рівні серединної борозни,  $15,76 \pm 0,47$  % – на рівні трикутника під'язикового нерва,  $14,72 \pm 0,55$  % – на рівні трикутника блукаючого нерва,  $15,24 \pm 0,57$  % – на рівні позаднього поля) та відсутню експресію синаптофізину в ЕШ у правого та лівого торакоомфалопагів. Піальний кінець волокон радіальної глії розташований на середині відстані між ЕШ та заднім додатковим оливним ядром.

Таким чином, у правого та лівого торакоомфалопага 17-18 тижнів встановлено на 13,6 % більше значення довжини ЕШ, порівняно з даним показником у відповідній гестаційній групі у плодів людини без вад розвитку. Інші морфометричні параметри та імуногістохімічні показники у сіамських близнюків відповідали терміну гестації.

Середня площа видовжених біполярних нервових клітин (таніцитів) ЕШ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом становила  $39,7 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>,

прогеніторних нервових клітин –  $30,4 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>. Довжина ЕШ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом становила  $8,5 \pm 0,1$  мм. Товщина ЕШ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом на рівні серединної борозни –  $60,4 \pm 2,1$  мкм, на рівні трикутника під'язикового нерва –  $64,2 \pm 1,9$  мкм, на рівні трикутника блукаючого нерва –  $49,1 \pm 1,3$  мкм, на рівні позаднього поля –  $44,3 \pm 1,5$  мкм.

У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом встановлено сильну експресію S100, помірну експресію Vcl-2 та слабку експресію Ki-67 ( $5,54 \pm 0,17$  % – на рівні серединної борозни,  $15,44 \pm 0,52$  % – на рівні трикутника під'язикового нерва,  $14,76 \pm 0,48$  % – на рівні трикутника блукаючого нерва,  $15,13 \pm 0,59$  % – на рівні позаднього поля) та відсутню експресію синаптофізину в ЕШ четвертого шлуночка вздовж довгастого мозку. Піальний кінець волокон радіальної глії розташований в субвентрикулярній зоні.

Таким чином, у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом встановлено на 25,5 % більше значення товщини ЕШ в ділянці трикутника під'язикового нерва порівняно з аналогічним показником у відповідній гестаційній групі у плодів людини без вад розвитку.

У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою значення середньої площі таніцитів становило  $60,2 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>, прогеніторних нервових клітин –  $39,2 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>. Довжина ЕШ у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою становила  $7,6 \pm 0,2$  мм. Товщина ЕШ у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою на рівні серединної борозни –  $52,2 \pm 1,8$  мкм, на рівні трикутника під'язикового нерва –  $45,9 \pm 1,6$  мкм, на рівні трикутника блукаючого нерва –  $63,8 \pm 2,2$  мкм, на рівні позаднього поля –  $43,1 \pm 1,4$  мкм.

При проведенні імуногістохімічного дослідження у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою встановлено сильну експресію S100, Vcl-2, слабку експресію Ki-67 ( $5,71 \pm 0,17$  % – на рівні серединної борозни,  $15,46 \pm 0,43$  % – на рівні трикутника під'язикового нерва,  $14,91 \pm 0,47$  % – на



рівні трикутника блукаючого нерва,  $15,27 \pm 0,55$  % – на рівні позаднього поля) та відсутню експресію синаптофізину в ЕШ четвертого шлуночка вздовж довгастого мозку. Піальний кінець волокон радіальної глії розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром.

Таким чином, у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою встановлено на 32,9 % менше значення товщини ЕШ в ділянці трикутника під'язикового нерва та на 13,7 % менше значення довжини ЕШ, порівняно з аналогічними показниками у плодів 17-18 тижнів без вад розвитку.

Епендимний шар у плодів людини зі *spina bifida* 17-18 тижнів представлений прогеніторними клітинами, які мають овальну та кулясту форму. Середня площа прогеніторних нервових клітин становила  $36,9 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа нервових клітин кулястої форми становила  $35,2 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>. У плодів людини зі *spina bifida* довжина ЕШ складала  $8,6 \pm 0,2$  мм. Товщина ЕШ у плодів людини зі *spina bifida* на рівні серединної борозни –  $52,4 \pm 1,3$  мкм, на рівні трикутника під'язикового нерва –  $67,5 \pm 2,2$  мкм, на рівні трикутника блукаючого нерва –  $51,3 \pm 1,9$  мкм, на рівні позаднього поля –  $38,2 \pm 1,5$  мкм.

Виявлено сильну експресію S100, Vcl-2, слабку експресію Ki-67 ( $5,74 \pm 0,17$  % – на рівні серединної борозни,  $15,65 \pm 0,48$  % – на рівні трикутника під'язикового нерва,  $14,80 \pm 0,42$  % – на рівні трикутника блукаючого нерва,  $16,11 \pm 0,59$  % – на рівні позаднього поля) та відсутню експресію синаптофізину в ЕШ четвертого шлуночка вздовж довгастого мозку у плодів людини зі *spina bifida* 17-18 тижнів. Піальний кінець волокон радіальної глії розташований на середині відстані між ЕШ та заднім додатковим оливним ядром.

Таким чином, у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* всі досліджувані морфометричні та імуногістохімічні показники ЕШ відповідали показникам у плодів відповідного гестаційного віку без вад розвитку.

У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією в ЕШ четвертого шлуночка, який покриває досальну поверхню довгастого мозку серединна

борозна ромбоподібної ямки не має характерної форми (вона більш широка, ніж у плодів людини без вад розвитку), відсутня межева борозна.

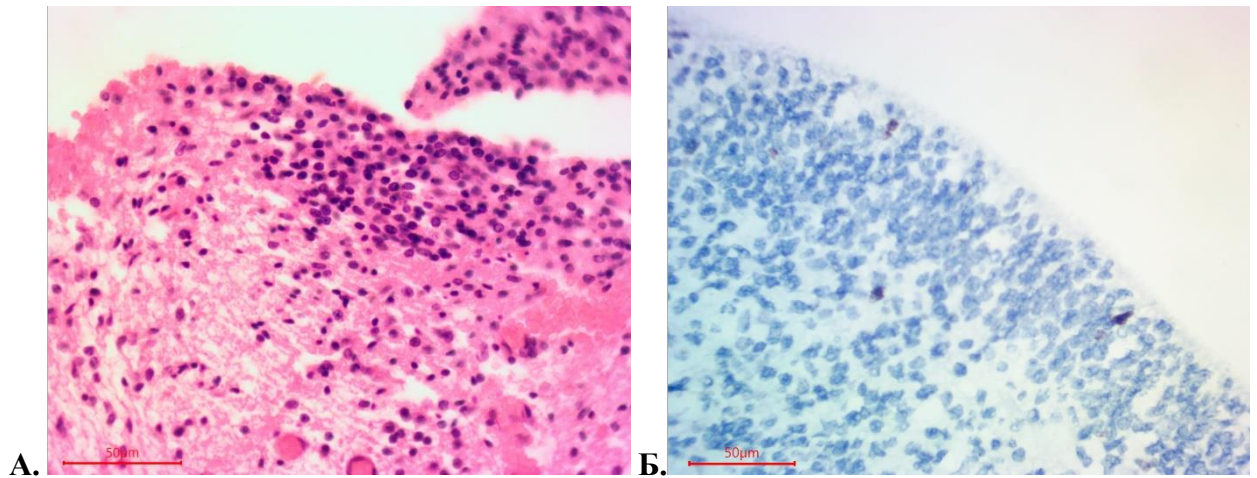


Рис. 4.12. Епендимний шар плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією. А. Прогеніторні клітини ЕШ. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Б. Проліферація прогеніторних клітин ЕШ. Кі-67;  $\times 400$ .

В тій ділянці ЕШ, яка розташовується на рівні серединної борозни відсутні нервові клітини. Дорсолатеральна ділянка ЕШ представлена цитохромними прогеніторними клітинами, середнє значення площі яких становило  $54,3 \pm 1,7 \text{ мкм}^2$  (рис. 4.12). Найбільша товщина ЕШ складає  $132,3 \pm 3,4 \text{ мкм}$ , найменша в ростральному відділі –  $34,4 \pm 1,2 \text{ мкм}$ , в дорсальному відділі –  $40,2 \pm 1,4 \text{ мкм}$ . Довжина ЕШ у плода людини 14-15 тижнів з аненцефалією становить  $2,5 \text{ мм}^2$ .

За результатами імуногістохімічного дослідження у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією встановлено сильну експресію S100, Vcl-2, слабку експресію Кі-67 (у всіх ділянках ЕШ рівень експресії становив  $1,65 \pm 0,12 \%$ ) та відсутню експресію синаптофізину в ЕШ (див. рис. 4.12). Піальний кінець волокон радіальної глії наскрізь пронизував речовину довгастого мозку.

Таким чином, у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією морфометричні параметри епендимного шару відповідали аналогічним параметрам плодів людини 8-9 тижнів без вад розвитку, рівень експресії

маркера проліферації Ki-67 становив  $1,65 \pm 0,12$  % і був в 9,5 рази меншим, ніж у відповідній гестаційній групі

### **Висновки:**

1. У ембріонів людини 6-7 тижнів в епендимному шарі на рівні довгастого мозку були виявлені нейральні стовбурові клітини з інтенсивно та з помірно забарвленими ядрами, середнє значення площі яких відрізнялось в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ). У плодів людини 8-9 тижнів в епендимному шарі виявлено лише прогеніторні клітини з слабким, помірним та інтенсивним забарвленням ядер. У плодів людини з 10-11 по 17-18 тиждень в епендимному шарі виявлено різні за формою клітини (кулясті та овальні), розміри яких не мали статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ). Площа даних клітин в процесі плодового періоду пренатального онтогенезу людини з кожним наступним гестаційним терміном ставала меншою, і в період з 10-11 по 17-18 тиждень була меншою в 1,4 рази ( $p < 0,01$ ). В епендимному шарі плодів людини з 20-21 тижня розташованих на рівні трикутника під'язикового нерва та трикутника блукаючого нерва виявлено таніцити, які в кожній віковій групі статистично значимо відрізнялись у розмірах від прогеніторних клітин ( $p < 0,05$ ). З 31 тижня на рівні трикутника під'язикового нерва вміст таніцитів становив дві третини, а на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля – одну третину. У плодів людини з 37-38 тижня епендимний шар представлений одношаровою смужкою епендимоцитів, в якому на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля містились поодинокі прогеніторні клітини.

2. До 17-18 тижнів рівень експресії Ki-67 в епендимному шарі був більшим в ділянці позаднього поля порівняно з іншими ділянками ЕШ, а з 17-18 по 39-40 тиждень вищий рівень експресії даного маркера встановлено в ділянці трикутника під'язикового нерва, що свідчить про неоднакову проліферативну активність прогеніторних клітин різних ділянок епендимного шару під час пренатального онтогенезу. Встановлено сильну експресію Vcl-2 по всій довжині ЕШ у ембріонів та плодів людини з 6 по 18 тиждень. З 20 по 40 тижнів виявлено помірну експресію Vcl-2 у всіх ділянках ЕШ. З 6-7 по 39-

40 тиждень відносно висока експресія віментину встановлена в епендимному шарі та низька у волокнах радіальної глії. У плодів людини до 14-15 тижнів базальний відросток волокон пронизував наскрізь всю речовину довгастого мозку і досягав його піальної поверхні, з 17-18 тижнів – розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром, з 25-26 тижнів не виходив за межі субвентрикулярної зони. З 31-32 по 39-40 тиждень розташовувались залишки волокон в речовині довгастого мозку.

3. Протягом пренатального періоду онтогенезу людини найшвидші темпи зростання довжини епендимного шару (на 52,9 %) виявлені у плодів 8-9 тижнів 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 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). 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 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 20-21 тижнів ( $p < 0,01$ ).

У сіамських близнюків 17-18 тиж. встановлено на 13,6 % більшу довжину епендимного шару ( $p < 0,05$ ), у плодів 17-18 тижнів 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 тижнів без вад розвитку ( $p < 0,01$ ). У плода 17-18 тижнів з аненцефалією морфометричні параметри епендимного шару відповідали аналогічним параметрам плодів 8-9 тижнів.

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

Результати дослідження викладені у даному розділі оприлюднені у наступних друкованих роботах: [62, 70, 72, 342].

**РОЗДІЛ 5**  
**СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ**  
**РУХОВИХ ЯДЕР ЧЕРЕПНИХ НЕРВІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У**  
**ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ**  
**МАЛЬФОРМАЦІЯХ**

5.1 Морфо- та гістогенез подвійного ядра довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини

У ембріонів людини 6-7 тижнів сформоване подвійне ядро (ПЯ) в довгастому мозку не визначалось (рис. 5.1).

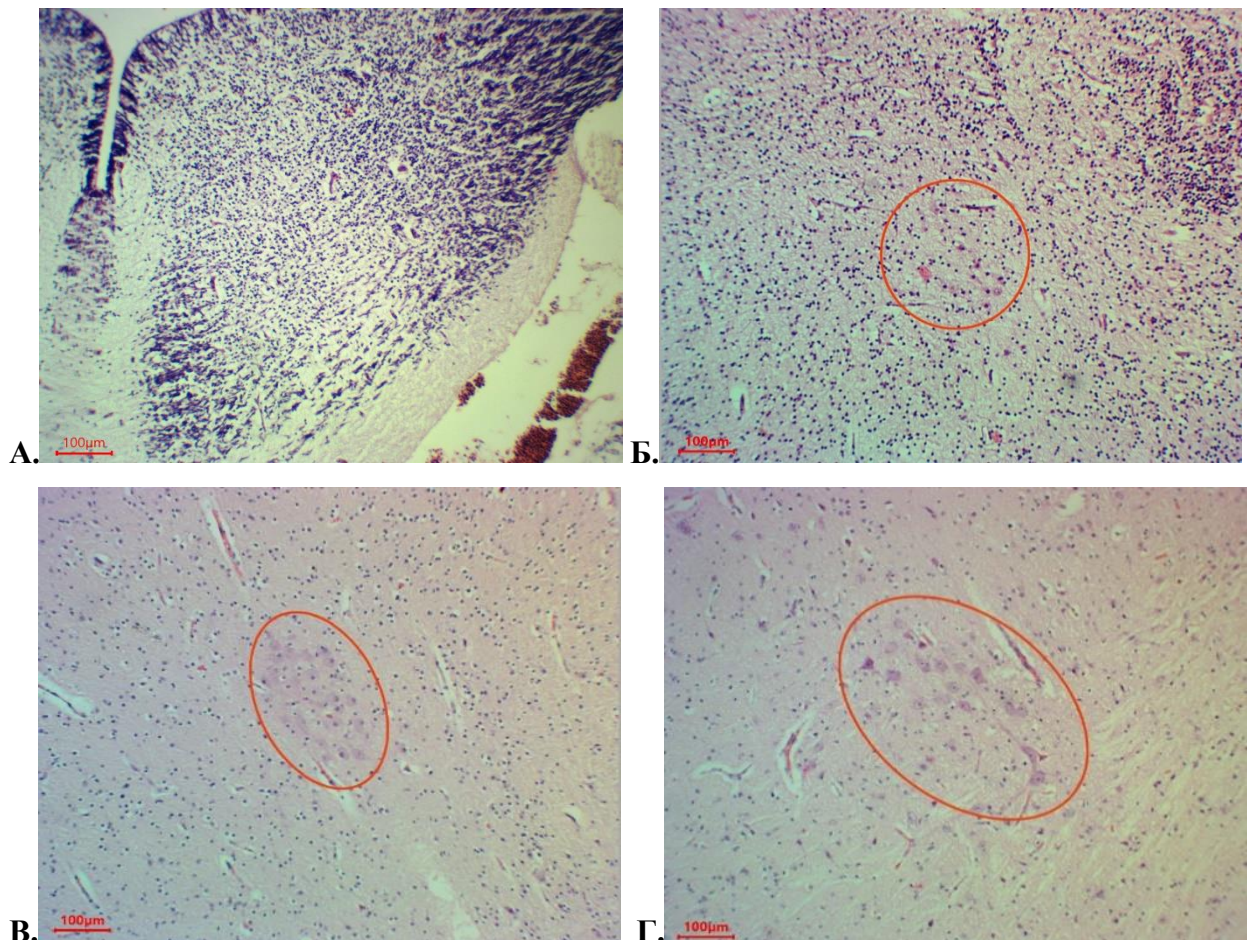


Рис. 5.1. Подвійне ядро довгастого мозку у ембріонів та плодів людини (позначено червоним контуром). А. У ембріона 6-7 тижнів. Гематоксилін-еозин; x100. Б. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин; x100. В. У



плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин; x100. Г. У плода людини 22-23 тижнів. Гематоксилін-еозин; x100.

У плодів людини 8-9 тижнів ПЯ займає в довгастому мозку вентролатеральне положення по середині відстані між спинномозковим ядром трійчастого нерву та заднім додатковим оливним ядром (див. рис. 5.1). В даному віковому періоді встановлена різна форма ПЯ: куляста, овальна та підковоподібна.

У плодів людини з 12-13 по 31-32 тиждень подвійне ядро має неправильну овальну форму. До 14-15 тижня у плодів людини встановлено звужену вентральну та розширену дорсальну частину ядра (рис. 5.2).

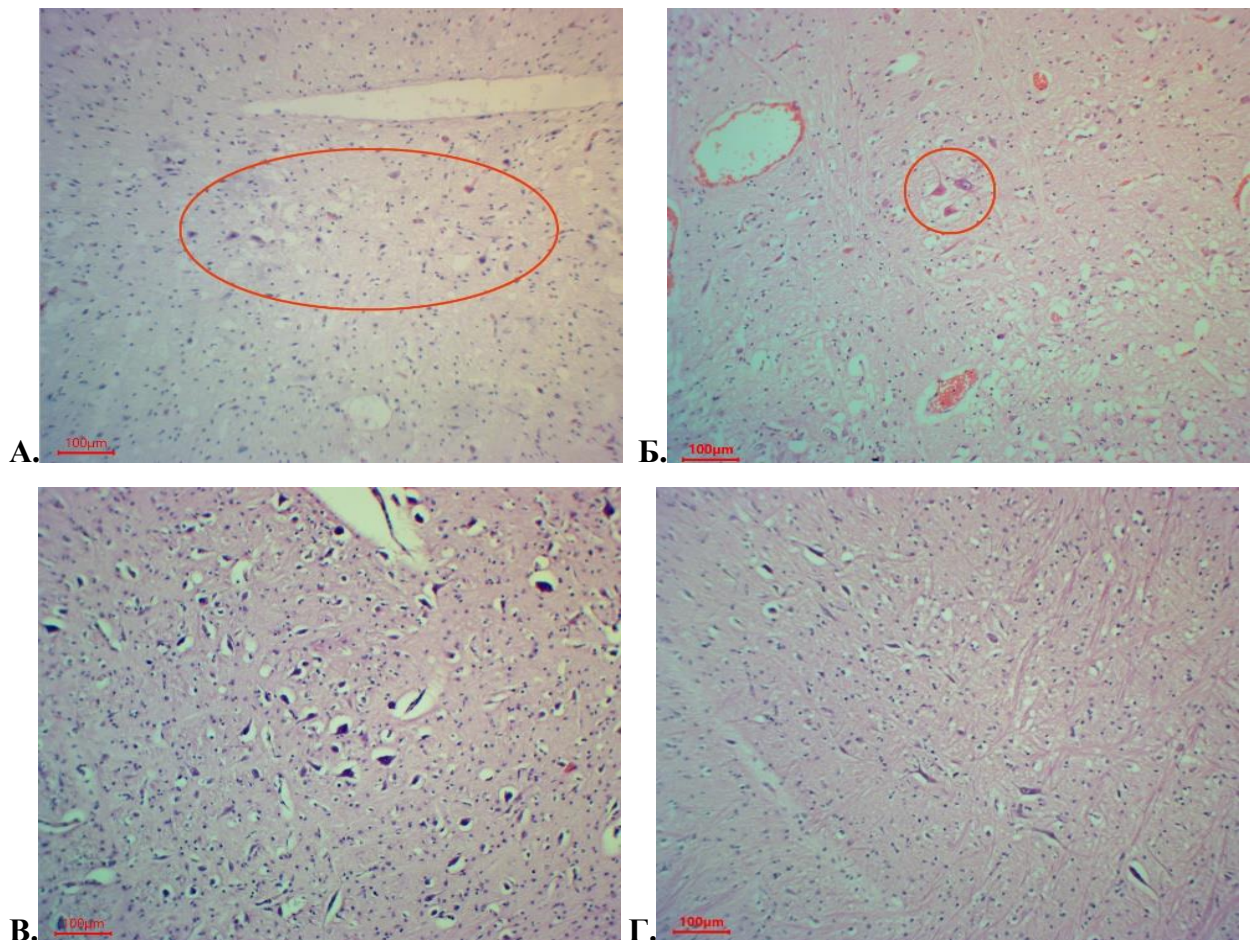


Рис. 5.2. Подвійне ядро довгастого мозку у ембріонів та плодів людини (позначено червоним контуром). А. У плода людини 28-29 тижнів. Гематоксилін-еозин; x100. Б. У плода людини 34-35 тижнів. Гематоксилін-

еозин;  $\times 100$ . В. У плода людини 37-38 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Г. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ .

У плодів людини з 17-18 тижнів дана закономірність втрачалась і дорсальна та вентральна частина ядра були однаковими.

У плодів людини 34-35, 37-38, 39-40 тижнів подвійне ядро без чітких контурів та не має визначеної форми (див. рис. 5.2).

Середня площа ПЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 до 31-32 тижнів (таблиця 5.1). Під час здійснення статистичного аналізу виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ПЯ між віковими групами плодів людини 8-9, 10-11, 12-13, 14-15 та 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32 тижнів, та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 14-15, 17-18, 20-21 тижнів (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

**Середня площа подвійного ядра у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа подвійного ядра, мм <sup>2</sup>	
	Праве ядро	Ліве ядро
8-9	0,0128 $\pm$ 0,0004	0,0107 $\pm$ 0,0003
10-11	0,0257 $\pm$ 0,0006***	0,0216 $\pm$ 0,0001***
12-13	0,0387 $\pm$ 0,0009***	0,0326 $\pm$ 0,0005***
14-15	0,049 $\pm$ 0,001**	0,044 $\pm$ 0,001**
17-18	0,051 $\pm$ 0,001	0,042 $\pm$ 0,001
20-21	0,055 $\pm$ 0,002	0,041 $\pm$ 0,002
22-23	0,088 $\pm$ 0,002***	0,062 $\pm$ 0,002***
25-26	0,113 $\pm$ 0,003**	0,083 $\pm$ 0,003**
28-29	0,150 $\pm$ 0,004**	0,120 $\pm$ 0,004**
31-32	0,211 $\pm$ 0,006***	0,181 $\pm$ 0,006***

Примітки: \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .



У плодів людини 8-9 тижнів середня площа правого ПЯ становила  $0,01 \pm 0,0004 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,01 \pm 0,0003 \text{ мм}^2$ , а у плодів людини 31-32 тижня площа правого ПЯ складала  $0,21 \pm 0,02 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,18 \pm 0,02 \text{ мм}^2$  (див. таблиця 5.1). Встановлено в 21 раз більше значення середньої площі правого ПЯ та в 18 раз більше значення середньої площі лівого ПЯ у плодів людини 31-32 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Найбільший темп зростання середньої площі ПЯ встановлений у віковій групі 10-11 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,0257 \pm 0,0006 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,0216 \pm 0,0001 \text{ мм}^2$ ) порівняно з віковою групою 8-9 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,0128 \pm 0,0004 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,0107 \pm 0,0003 \text{ мм}^2$ ) - в 2,0 рази правого та лівого ПЯ ( $p < 0,001$ ). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ПЯ зафіксовані у вікових групах 22-23 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,088 \pm 0,002 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,062 \pm 0,002 \text{ мм}^2$ ) - на 60 % правого і на 51,2 % лівого ПЯ, 12-13 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,03876 \pm 0,0009 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,0326 \pm 0,0005 \text{ мм}^2$ ) - на 50,5 % правого та на 50,9 % лівого ПЯ, 31-32 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,211 \pm 0,006 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,181 \pm 0,006 \text{ мм}^2$ ) - на 40,7 % правого і на 50,8 % лівого ПЯ ( $p < 0,001$ ), 28-29 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,150 \pm 0,004 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,120 \pm 0,004 \text{ мм}^2$ ) - на 32,7 % правого і на 44,5 % лівого ПЯ, 25-26 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,113 \pm 0,002 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,093 \pm 0,002 \text{ мм}^2$ ) - на 28,4 % правого і на 33,8 % лівого ПЯ та 14-15 тижнів (площа правого ПЯ становить  $0,049 \pm 0,001 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,044 \pm 0,001 \text{ мм}^2$ ) - на 26,6% правого і на 35,0 % лівого ПЯ порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,01$ ).

У ембріонів людини 6-7 тижнів в місці типової локалізації ПЯ візуалізуються кулястої форми цитохромні нейробласти (рис. 5.3). У плодів людини 8-9 тижнів в каудальній та ростральній частинах ПЯ виявляються групи більших за розміром каріохромних нейробластів, які містять базофільні ядра з ядерцями та групи менших за розміром цитохромних нейробластів, ядра яких інтенсивно гомогенно забарвлені. Популяція менших за розміром нейробластів займає основну частку ПЯ. У плодів людини 10-11 тижнів частка

каріохромних нейробластів була більшою, ніж цитохромних. Соматохромні нейробласти були виявлені у плодів людини 12-13 тижнів, а у плодів людини 14-15 тижнів вони займали основний вміст ядра. Соматохромні нейробласти, на відмінну від каріохромних, мали овальну форму.

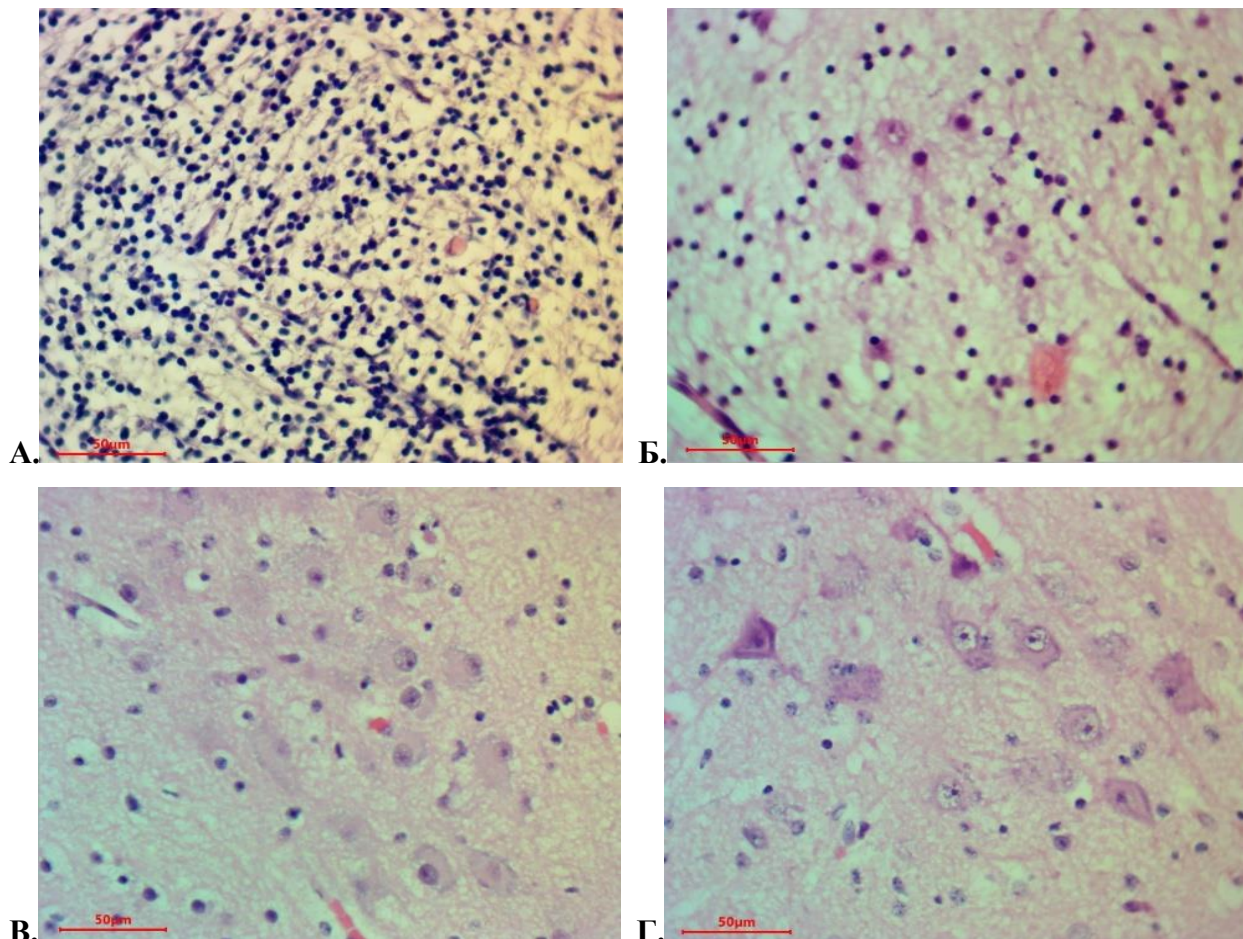


Рис. 5.3. Нейробласти та клітини глії подвійного ядра довгастого мозку у плодів та ембріонів людини. А. У ембріона 6-7 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Б. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Г. У плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

У плодів людини 14-15 та 17-18 тижнів в нейроблестах ПЯ виявлено велике слабо забарвлене ядро з одним великим ядерцем, з 20-21 тижнів в перикаріоні виявляється у вигляді смужок речовина Ніссля (див. рис. 5.2).

У плодів людини з 12-13 тижнів і до 17-18 тижнів встановлено зміну щільності розташування клітин в ростральній та каудальній частині ПЯ. Так,

у плодів людини 12-13 тижнів щільність розташування соматохромних нейробластів була більшою в ростральній частині, у плодів 14-15 тижнів в каудальній частині, а у плодів людини 17-18 тижнів щільність нейробластів була однаковою в ростральній та каудальній частинах подвійного ядра.

Подвійне ядро у плодів людини 20-21 тижнів представлене нейробластами, які порівняно з клітинами у плодів попередніх гестаційних груп змінюють форму з овальної на полігональну (рис. 5.4). Щільність розташування нейробластів у плодів людини 25-26, 28-29 тижнів менша, порівняно з аналогічними показниками у плодів 14-15 тижнів.

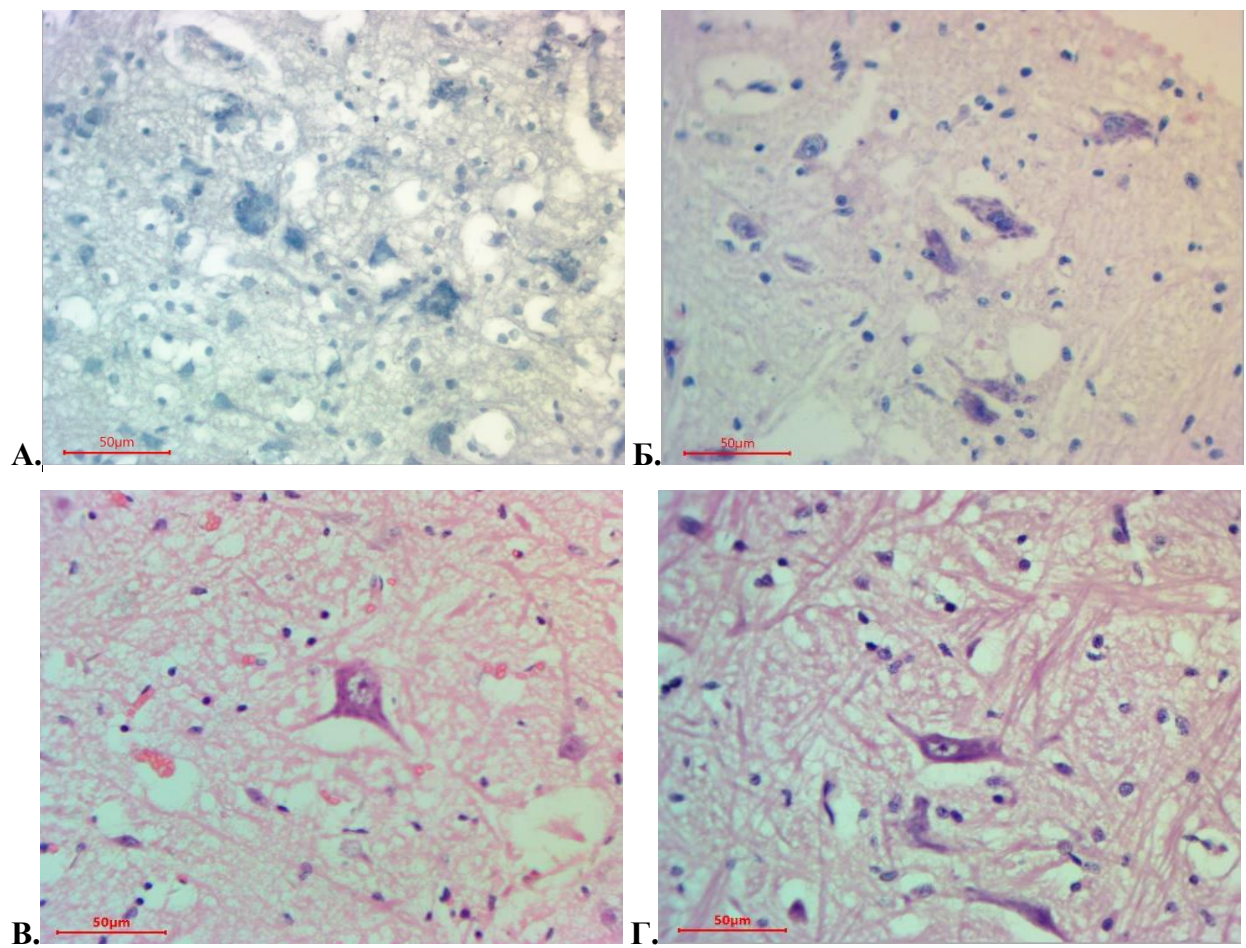


Рис. 5.4. Нейробласти та клітини глії подвійного ядра довгастого мозку у плодів та ембріонів людини. А. У плода людини 20-21 тижнів. Метиленовий синій (методика по Ніслю); х400. Б. У плода людини 28-29 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 34-35 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Г. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.

В ядрах нервових клітин були виявлені ядрце та гетерохроматин, в цитоплазмі – речовина Ніссля (див. рис. 5.4).

Подвійне ядро у плодів людини з 34-35 по 39-40 тижні немає чітких контурів та визначеної форми і представлене зірчастими мультиполярними нейробластами. В перикаріоні візуалізується аксональний горбик. Від тіла нейробласта відходять відростки різних розмірів (див. рис. 5.4).

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до S100 у ембріонів та плодів людини до 17-18 тижнів експресія S100 у нейробластах ПЯ відсутня. З 17-18 тижня встановлено дифузний характер експресії даного маркера в цитоплазмі та в ядрах нейробластів ПЯ (рис. 5.5). Рівень експресії S100 ставав більшим в нейробластах ПЯ з кожною наступною віковою групою (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

**Рівень експресії маркера S100 у нейробластах подвійного ядра**

Вік, тиж	Рівень експресії S100, %
17-18	5,1±0,1
20-21	7,3±0,2**
22-23	13,5±0,4***
25-26	22,6±0,7***
28-29	28,7±0,8*
31-32	32,4±0,9
34-35	61,3±1,8***
37-38	75,5±2,3*
39-40	84,7±2,5

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

У плодів людини 17-18 тижнів встановлено слабку експресію S100 у нейробластах ПЯ (5,1±0,1 % S100 позитивних клітин), у плодів людини 31-32



тижнів помірну експресію ( $32,4 \pm 0,9$  % S100 позитивних клітин), у плодів людини 34-35 тижнів сильну експресію ( $61,3 \pm 1,8$  % S100 позитивних клітин) (див. таблиця 5.2). Найшвидші, статистично значущі, темпи зростання експресії S100 виявлені у плодів людини 22-23, 25-26 та 34-35 тижнів ( $p < 0,001$ ) (див. таблиця 5.2).

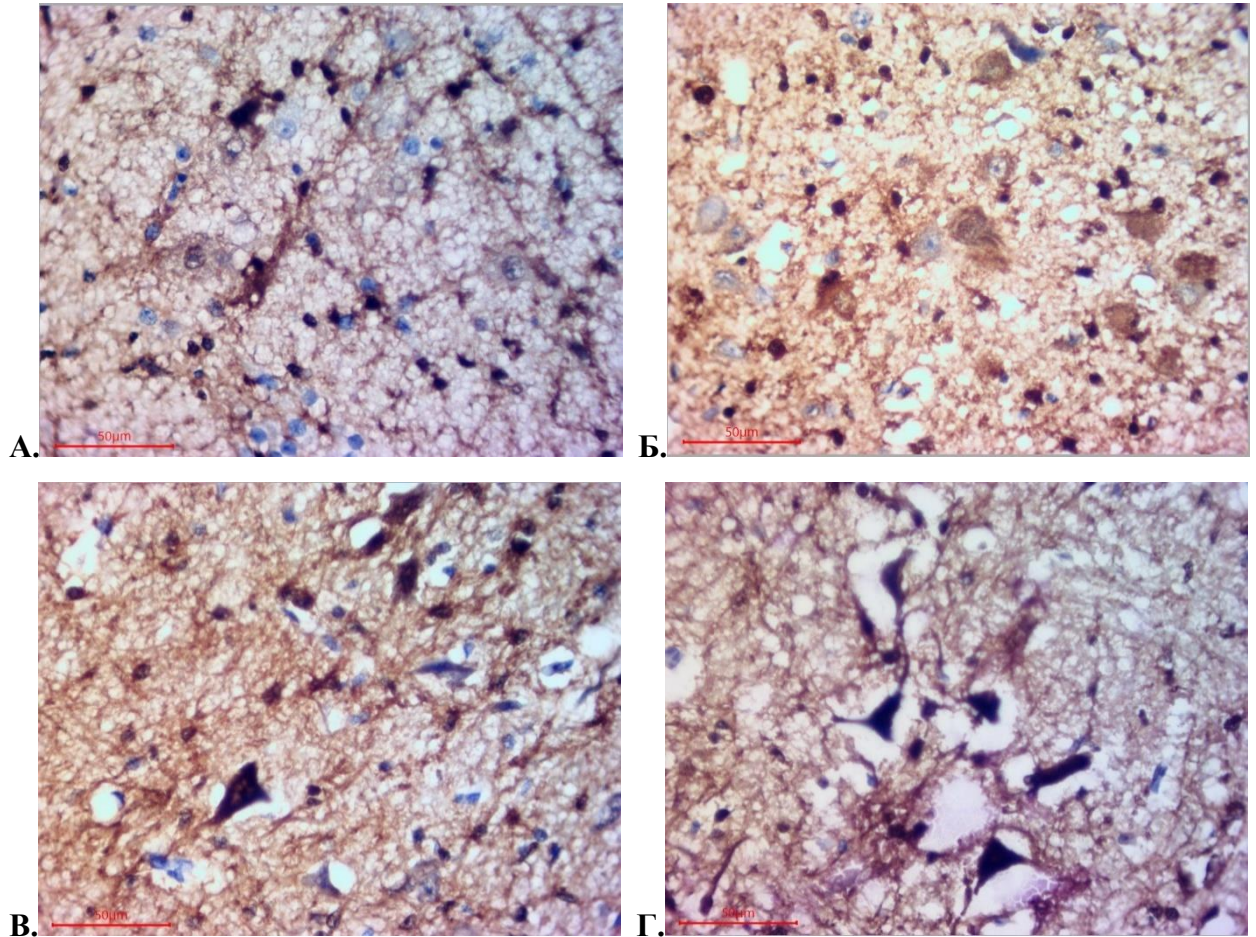


Рис. 5.5. Експресія імуногістохімічних маркерів в подвійному ядрі довгастого мозку у плодів людини. А. У плода людини 17-18 тижнів. S100;  $\times 400$ . Б. У плода людини 25-26 тижнів. S100;  $\times 400$ . В. У плода людини 31-32 тижнів. S100;  $\times 400$ . Г. У плода людини 39-40 тижнів. S100;  $\times 400$ .

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до синаптофізину у ембріонів та плодів людини до 25-26 тижнів експресія синаптофізину в ПЯ відсутня (рис. 5.6). У плодів людини з 25-26 тижнів встановлено сильну експресію синаптофізину в ПЯ, яка зберігалась до 39-40



тижня. Експресія синаптофізину виявлена поза клітинною по периметру нейробластів ПЯ (див. рис. 5.6).

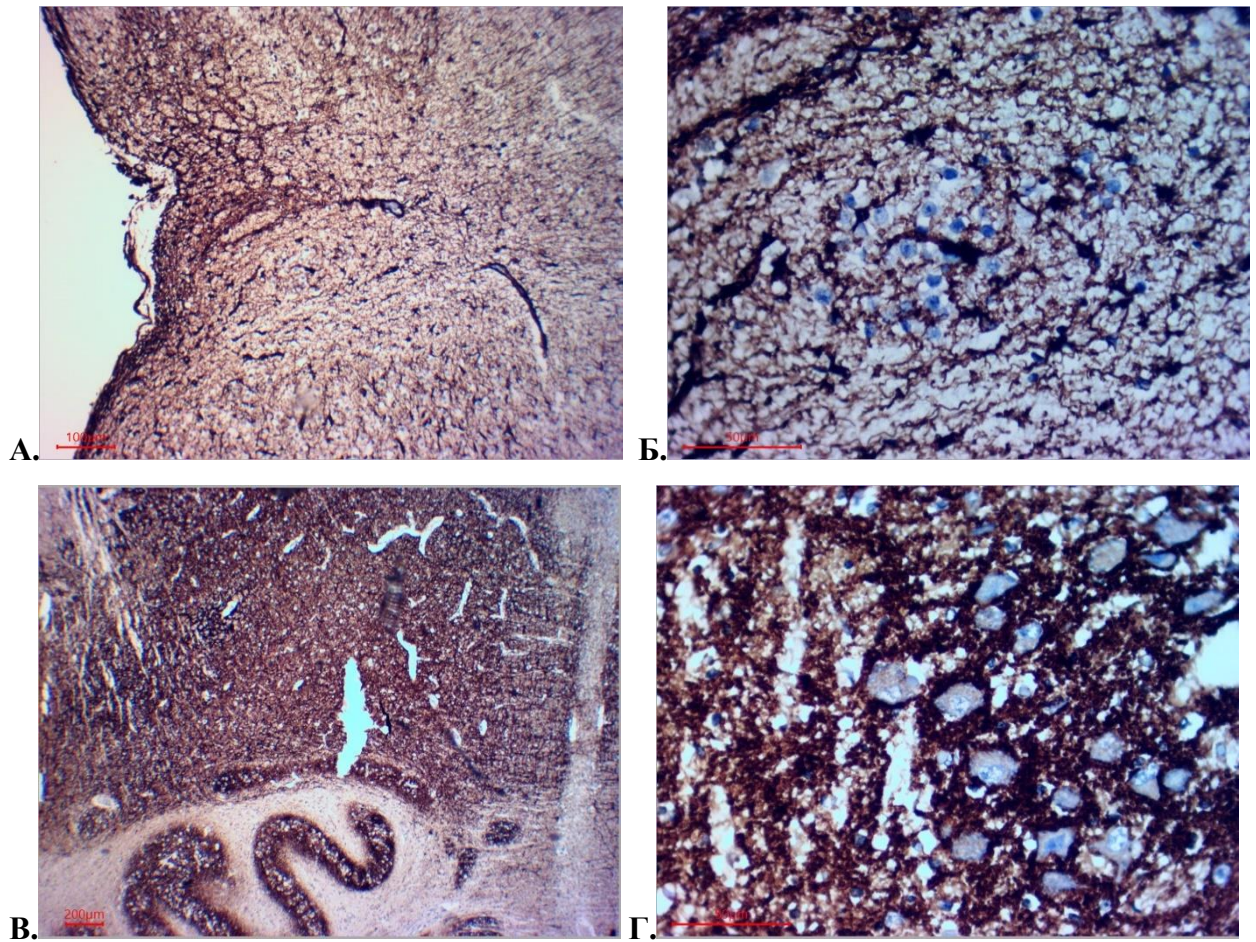


Рис. 5.6. Експресія імуногістохімічних маркерів в подвійному ядрі довгастого мозку у плодів людини. А. У плода людини 17-18 тижнів. Синаптофізин; x100. Б. У плода людини 22-23 тижнів. Синаптофізин; x400. В. У плода людини 25-26 тижнів. Синаптофізин; x40. Г. У плода людини 25-26 тижнів. Синаптофізин; x400.

Експресії маркерів Vcl-2 та Ki-67 в нейробластах ПЯ у плодів людини проотягом пренатального періоду онтогенезу виявлено не було.

Середня площа нейробластів ПЯ довгастого мозку в процесі пренатального періоду онтогенезу людини мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижень (таблиця 5.3). Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі нейробластів ПЯ між віковими групами плодів людини 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 17-18 та 37-38, 39-40 тижнів , та

відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32 та 34-35, 37-38 тижнів.

Таблиця 5.3

**Середня площа нейробластів та ядер нейробластів подвійного ядра у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа, мм <sup>2</sup>	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	50,2±1,3	25,3±0,7
10-11	101,2±3,8***	28,2±0,9**
12-13	170,1±6,0**	35,7±1,2**
14-15	223,1±9,1**	55,4±2,4***
17-18	257,1±9,9	58,3±2,1
20-21	286,2±11,6	59,1±1,8
22-23	282,1±12,1	60,1±2,5**
25-26	289,6±11,9	74,3±3,3
28-29	292,1±12,7	86,6±2,9*
31-32	301,1±11,5	98,2±3,5*
34-35	320,1±13,7	109,1±4,3*
37-38	336,1±12,4	119,2±4,8
39-40	351,2±10,5	120,4±3,5

Примітки: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001.

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа нейробластів ПЯ становила 50,2±1,3 мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів середня площа нейробластів ПЯ становила 351,2±10,5 мкм<sup>2</sup> (див. таблиця 5.3). Встановлено в 7 раз більше значення середньої площі нейробластів ПЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів (p<0,001).

Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ПЯ встановлений у віковій групі 10-11 тижнів (середня площа нейробластів ПЯ становила  $101,2 \pm 3,8$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 8-9 тижнів - в 2,0 рази ( $p < 0,001$ ). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ПЯ були зафіксовані у вікових групах 12-13 тижнів (середня площа нейробластів ПЯ становила  $170,1 \pm 6,0$  мкм<sup>2</sup>) - на 68,1 %, 17-18 тижнів (середня площа нейробластів ПЯ становить  $303,1 \pm 8,9$  мкм<sup>2</sup>) - на 35,9 %, 14-15 тижнів (середня площа нейробластів ПЯ становить  $223,1 \pm 9,1$  мкм<sup>2</sup>) - на 31,2 % порівняно з аналогічними даними у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,01$ ).

Середня площа ядер нейробластів ПЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 37-38 тижні (див. таблиця 5.3). Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ядер нейробластів ПЯ між віковими групами плодів людини 12-13, 14-15 та 22-23, 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 17-18, 20-21, 22-23 та 37-38, 39-40 тижнів.

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа ядер нейробластів ПЯ становила  $25,3 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів середня площа ядер нейробластів ПЯ становила  $120,4 \pm 3,5$  мкм<sup>2</sup> (див. таблиця 5.3). Встановлено в 4,7 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ПЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Середня площа ядер нейробластів ПЯ найбільші темпи зростання на 55,2 % мала у віковій групі 14-15 тижнів, де її значення становило  $55,4 \pm 2,4$  мкм<sup>2</sup> порівняно з  $35,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 12-13 тижнів ( $p < 0,001$ ). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ПЯ на 26,6% виявлено у плодів людини 12-13 тижнів, у яких її значення становило  $35,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup> порівняно з  $28,2 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,01$ ), а також у плодів людини 25-26 тижнів на 23,6%, де її значення становить  $74,3 \pm 3,3$  мкм<sup>2</sup> порівняно з  $60,1 \pm 2,5$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 22-23 тижнів ( $p < 0,01$ ). 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 тижнів, де її значення відповідно становило  $86,6 \pm 2,9$  мкм<sup>2</sup>,  $98,2 \pm 3,5$  мкм<sup>2</sup>,  $109,1 \pm 4,3$  мкм<sup>2</sup> порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 Морфо- та гістогенез ядра під'язикового нерва довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини

У ембріонів людини 6-7 тижнів сформоване ядро під'язикового нерва (ЯПН) на гістологічних препаратах не визначалось.

Парне ЯПН з чіткими контурами кулястої або овальної форми визначалось на гістологічних препаратах у плодів людини з 8-9 по 39-40 тиждень (рис. 5.7).

У плодів людини 8-9 тижнів встановлено, що ЯПН мало кулясту форму, розташовувалось в дорсомедіальній частині довгастому мозку, поруч з проксимальним кінцем центрального каналу і початковим відділом четвертого шлуночка. розділене на присередню та бічну групи нервових клітин.

У плодів людини 10-11 тижнів в ЯПН встановлено вентральну та дорсальну групу клітин, як є і у дорослої людини, проте вони ще повністю не розділені між собою. Присередня та бічна група клітин у даній віковій групі не були виявлені. Дорсальна частина ядра займала більшу площу, ніж вентральна його частина. Така структура ядра зберігалась і в наступних вікових групах (див. рис. 5.7).

Середня площа ЯПН довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижні (таблиця 5.4). Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ЯПН між віковими групами плодів людини 8-9, 10-11, 12-13 та 17-18, 20-21, 22-23 та 31-32, 34-35, 37-38, 39-40 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 12-13, 14-15 та 22-23, 25-26, 28-29, 31-32 тижнів.

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа правого ЯПН становила  $0,0214 \pm 0,0005 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,0221 \pm 0,0005 \text{ мм}^2$ , у плодів людини 39-40 тижнів площа правого ЯПН становить  $0,82 \pm 0,04 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,78 \pm 0,03 \text{ мм}^2$  (див. таблиця 5.4).

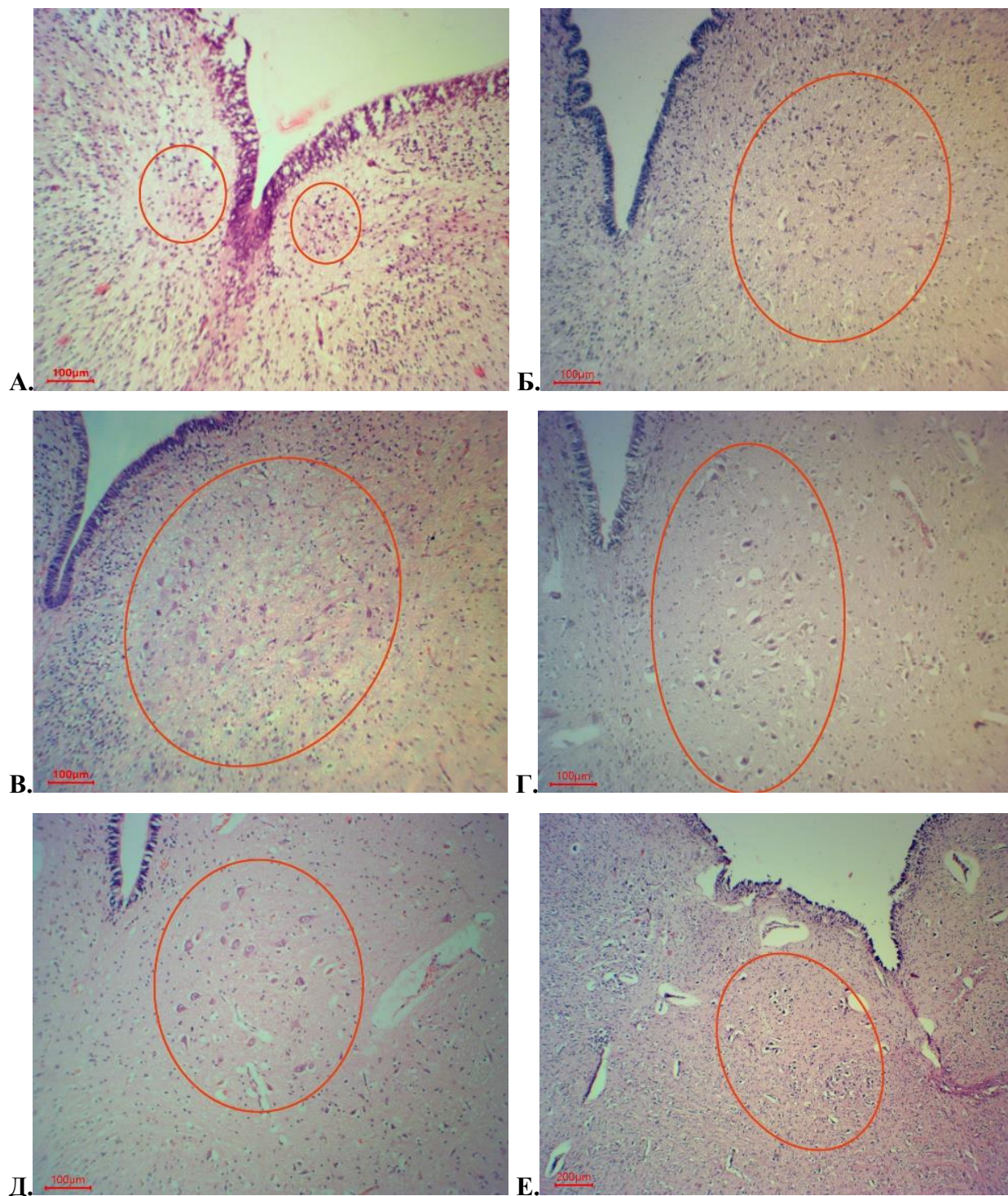


Рис. 5.7. Ядро під'язикового нерва довгастого мозку у плодів людини (позначено червоним контуром). А. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Б. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-

еозин;  $\times 100$ . В. У плода людини 20-21 тижня. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Г. У плода людини 25-26 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Д. У плодів людини 34-35 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Е. У плодів людини 37-38 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ .

Встановлено в 38,3 рази більше значення середньої площі правого ЯПН та в 35,3 рази більше значення середньої площі лівого ЯПН у плодів людини 39-41 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.4

**Середня площа ядра під'язикового нерва у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа ядра під'язикового нерва, $\text{мм}^2$	
	Праве ядро	Ліве ядро
8-9	0,0214 $\pm$ 0,0005	0,0221 $\pm$ 0,0005
10-11	0,065 $\pm$ 0,002***	0,068 $\pm$ 0,002***
12-13	0,119 $\pm$ 0,003***	0,124 $\pm$ 0,003***
14-15	0,124 $\pm$ 0,004	0,121 $\pm$ 0,004
17-18	0,129 $\pm$ 0,003	0,123 $\pm$ 0,003
20-21	0,181 $\pm$ 0,005**	0,162 $\pm$ 0,005**
22-23	0,259 $\pm$ 0,008**	0,241 $\pm$ 0,008**
25-26	0,258 $\pm$ 0,008	0,252 $\pm$ 0,009
28-29	0,25 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,01
31-32	0,26 $\pm$ 0,01	0,28 $\pm$ 0,01
34-35	0,30 $\pm$ 0,01	0,32 $\pm$ 0,01
37-38	0,51 $\pm$ 0,02***	0,50 $\pm$ 0,02***
39-40	0,82 $\pm$ 0,03***	0,78 $\pm$ 0,03***

Примітки: \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ЯПН встановлений у віковій групі 10-11 тижнів (площа правого ЯПН становила  $0,065 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,068 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 8-9 тижнів - в 3,0 рази правого та лівого ЯПН ( $p < 0,001$ ).

Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЯПН зафіксовані у вікових групах 12-13 тижнів (площа правого ЯПН становила  $0,119 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,124 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>) - на 83,0 % правого ядра та на 82,3 % лівого ядра, 37-38 тижнів (площа правого ЯПН становила  $0,51 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,50 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>) - на 70,0 % правого ядра та на 56,2 % лівого ядра, 39-40 тижнів (площа правого ПЯ становила  $0,82 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,78 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>) - на 60,8 % правого і на 56,0 % лівого ЯПН порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,001$ ).

Ще нижчі темпи зростання середньої площі ЯПН встановлені у вікових групах 22-23 тижнів (площа правого ЯПН становила  $0,259 \pm 0,008$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,241 \pm 0,008$  мм<sup>2</sup>) - на 43,1% правого і на 48,7 % лівого ЯПН, 20-21 тиждень (площа правого ЯПН становила  $0,181 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,162 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup>) - на 40,3 % правого і на 31,7 % лівого ЯПН ( $p < 0,01$ ).

Нейробласти ЯПН у плодів людини 8-9 тижнів кулястої форми, основну частку ядра складали цитохромні нервові клітини, поруч з якими в ядрі містились 6-10 каріохромних нервових клітин з гомогенною еозинофільною цитоплазмою і базофільним інтенсивно забарвленим ядром (рис. 5.8).

Ядерце в ядрах нейробластів ЯПН визначалось з 10-11 тижнів. У плодів людини 12-13 та 14-15 тижнів ЯПН представлене групами більших за розміром нейробластів, які містили базофільні ядра з ядерцями та групою менших за розміром клітин, ядра яких забарвлені інтенсивно гомогенно (див. рис. 5.8). Популяція менших за розміром нейробластів займала основну частку ЯПН.

У плодів людини 17-18 тижнів нервові клітини ЯПН містили більший об'єм цитоплазми по відношенню до ядра, і змінювались на соматохромні нейробласти, крім того, починаючи з 17-18 тижнів змінювалась форма



нейробластів з кулястої на видовжену овальну. Нейробласти містили велике ядро з ядерцем.

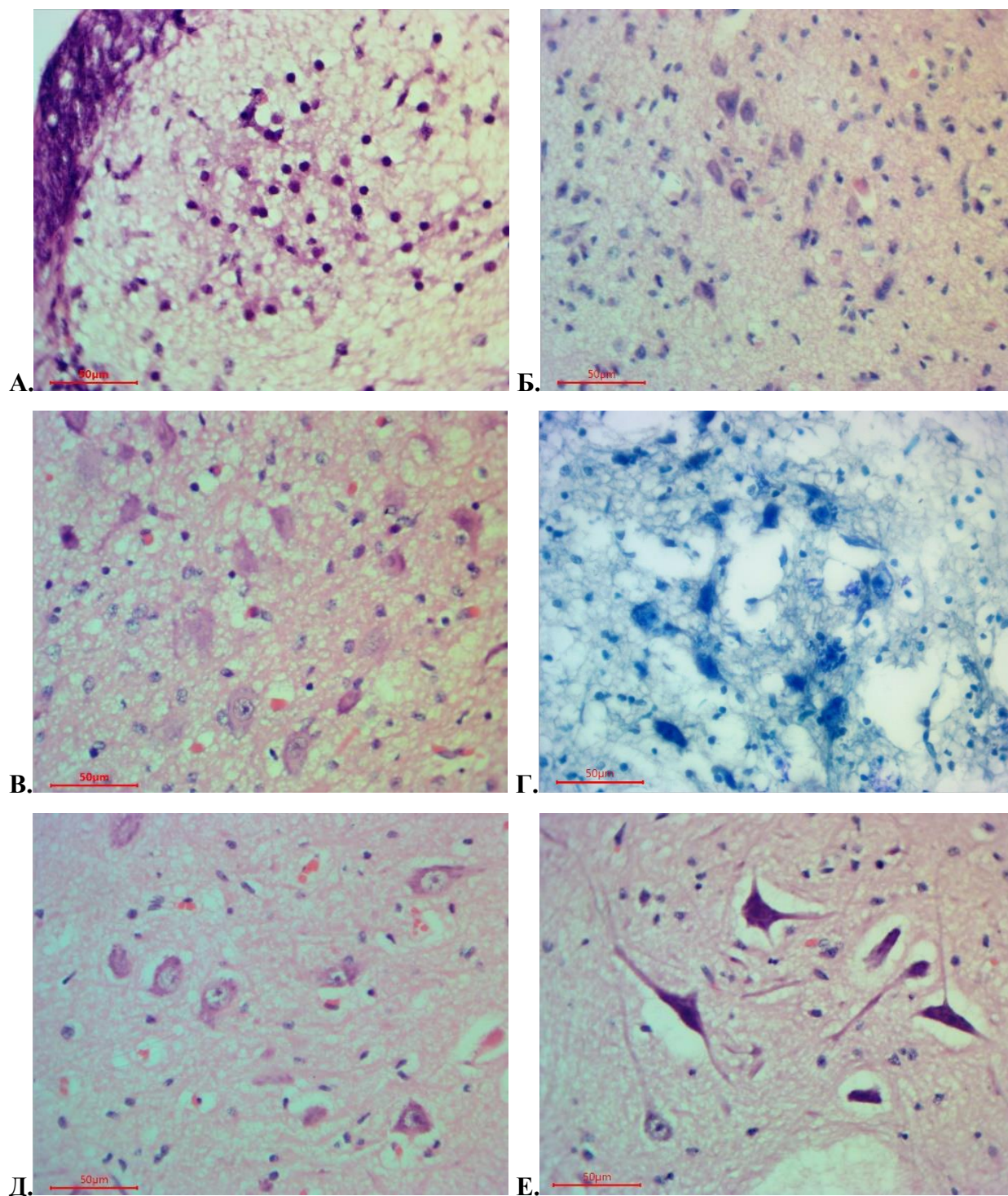


Рис. 5.8. Нейробласти та клітини глії ядра під'язикового у плодів людини. А. У плодів людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Б. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. У плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Г. У плода людини 22-23 тижнів. Метиленовий синій (методика по Ніслю);  $\times 400$ . Д. У плода людини 34-35 тижнів.

Гематоксилін-еозин; х400. Е. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.

У плодів людини 20-21 та 22-23 тижнів встановлена більша щільність розташування нейробластів в ядрі під'язикового нерва, ніж в попередніх вікових групах. Основна частка нейробластів мали видовжену овальну форму, хоча були виявлені від 2 до 5 полігональних нервових клітин (див. рис. 5.8).

У плодів людини з 25-26 по 39-40 тижня в ЯПН були виявлені два типи клітин за формою: овальні та полігональні нейробласти. З кожною наступною віковою групою ставав більшим вміст полігональних клітин та меншою щільність розташування нейробластів в даному ядрі. Ядерце в ядрах нейробластів даного ядра виявлено у плодів людини з 20-21 тижнів, речовина Ніссля та гетерохроматин – з 22-23 тижнів (див. рис. 5.8).

У плодів людини 37-38, 39-40 тижнів в ЯПН були виявлені мультиполярні зарчасті нервові клітини, в перикаріоні яких візуалізувався аксональний горбик. Від тіла нейробласта відходили відростки різних розмірів. Поряд з даними нейробластами в ядрі під'язикового нерва містились нейробласти овальної форми, вміст яких був більшим у плодів людини 39-40 (див. рис. 5.8).

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до S100 у плодів людини до 22-23 тижнів експресія S100 у нейробластах ЯПН була відсутня. З 22-23 тижнів встановлено дифузний характер експресії даного маркера в цитоплазмі нейробластів та в ядерцях ЯПН (рис. 5.9). Рівень експресії S100 ставав більшим в нейробластах ЯПН з кожною наступною віковою групою (таблиця 5.5). У плодів людини 22-23 тижнів встановлено слабку експресію S100 у нейробластах ЯПН ( $5,1 \pm 0,1$  % S100 позитивних клітин), у плодів людини 34-35 тижнів помірну експресію ( $32,4 \pm 0,9$  % S100 позитивних клітин), у плодів людини 37-38 тижнів сильну експресію ( $61,3 \pm 1,8$  % S100 позитивних клітин) (див. таблиця 5.5). Найшвидші,



статистично значущі, темпи зростання експресії S100 виявлені у плодів людини 25-26 та 37-38 тижнів ( $p < 0,001$ ) (див. таблиця 5.5).

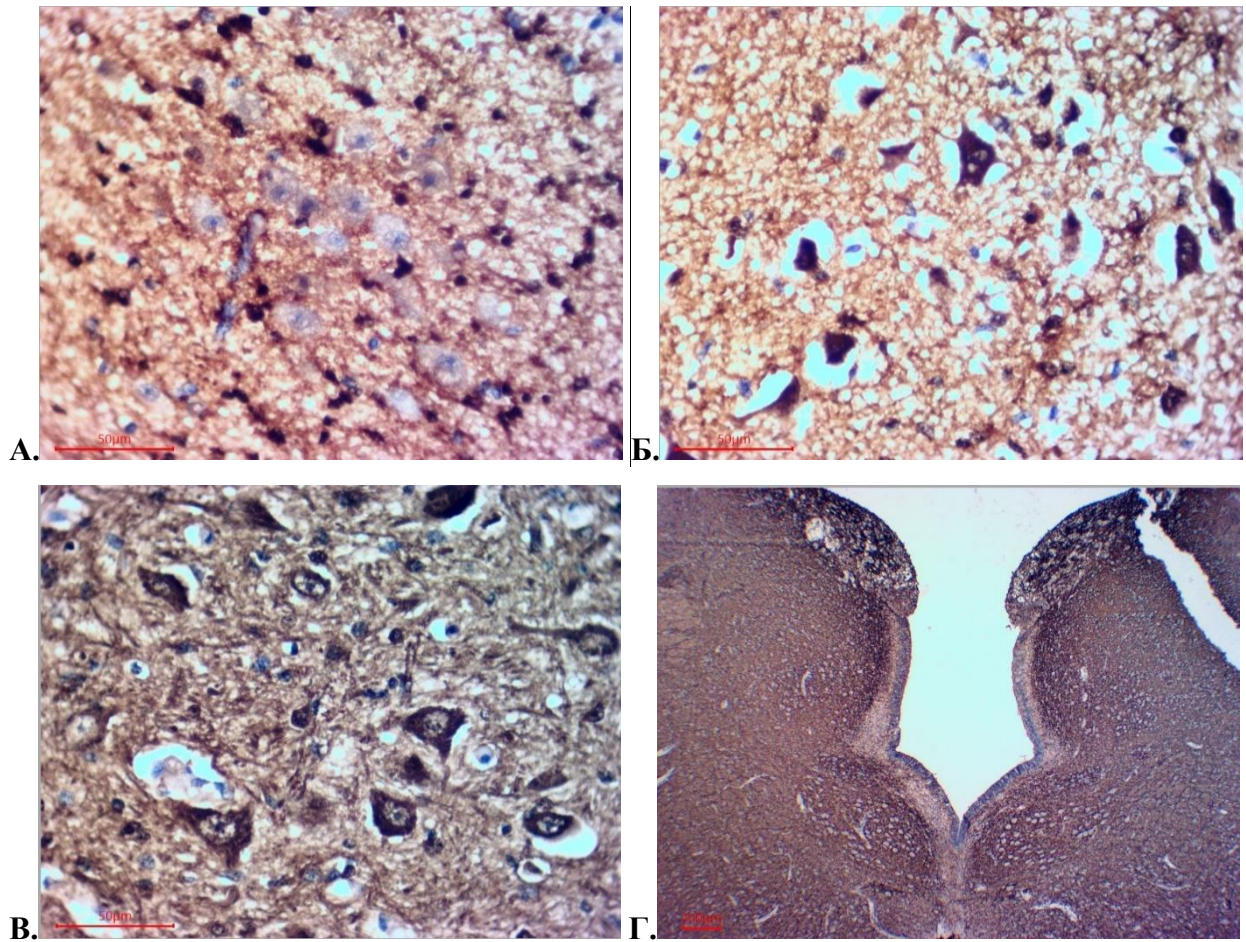


Рис. 5.9. Експресія імуногістохімічних маркерів в ядрі під'язикового нерва довгастого мозку у плодів людини. А. У плода людини 19-20 тижнів. S100;  $\times 400$ . Б. У плода людини 22-23 тижнів. S100;  $\times 400$ . В. У плода людини 34-35 тижнів. S100;  $\times 400$ . Г. У плода людини 20-21 тижнів. Синаптофізин;  $\times 40$ .

У всіх вікових групах ембріонів та плодів людини з 22-23 тижнів експресія S100 в цитоплазмі нервових клітин мала дифузний характер, тоді як у ядрі клітини – вогнищевий. В ядрах нейробластів експресію виявили в ядерцях та гранулах гетерохроматину, в каріоплазмі вона була відсутньою (рис. 5.9).

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до синаптофізину у ембріонів та плодів людини до 17-18 тижнів експресія синаптофізину в ЯПН відсутня. У плодів людини з 20-21 тижнів встановлено

слабку експресію синаптофізину в ЯПН по периферії нервових клітин, інтенсивність якої у плодів людини посилювалась з кожною наступною досліджуваною віковою групою до 39-40 тижня (див. рис. 5.9, рис. 5.10).

Таблиця 5.5

**Рівень експресії маркера S100 у нейробластах подвійного ядра**

Вік, тиж	Рівень експресії S100, %
22-23	9,4±0,3
25-26	12,1±0,4*
28-29	24,3±0,7***
31-32	27,8±0,8
34-35	35,1±1,0*
37-38	67,2±2,0***
39-40	74,9±2,2

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

У плодів людини 34-35 тижнів виявлено помірну експресію синаптофізину в ЯПН, а у плодів людини 37-38, 39-40 тижнів – сильну експресію (див. рис. 5.10).

Експресії маркерів Vcl-2 та Ki-67 в нейробластах ЯПН у плодів людини проотягом пренатального періоду онтогенезу виявлено не було.

Середня площа нейробластів ЯПН довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 34-35 тижні та тенденцію до зменшення у плодів людини з 34-35 по 39-40 тижень (таблиця 5.6).

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа нейробластів ЯПН становила  $62,3 \pm 1,6$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 34-35 тижнів середня площа нейробластів ЯПН становила  $301,2 \pm 9,3$  мкм<sup>2</sup> (таблиця 5.6). Встановлено в 4,8 раз більше значення середньої площі нейробластів ЯПН у плодів людини 34-



35 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). В 1,4 раз менше значення середньої площі нейробластів ЯПН встановлено у плодів людини 39-40 тижнів (середня площа нейробластів ЯПН становила  $214,7 \pm 6,4$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з даними показниками у плодів 34-35 тижнів ( $p < 0,05$ ) (див. таблиця 5.6).

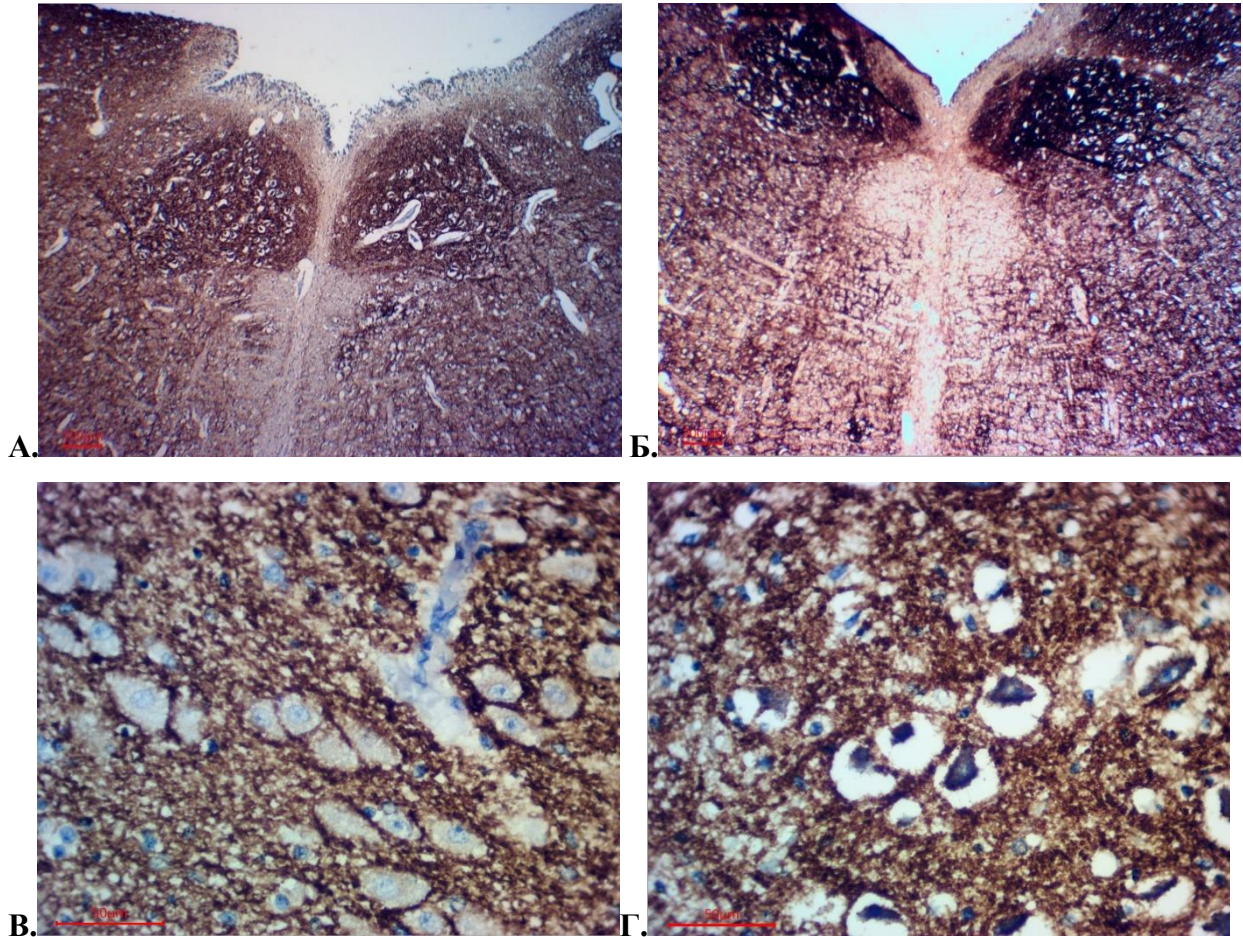


Рис. 5.10. Експресія імуногістохімічних маркерів в ядрі під'язикового нерва довгастого мозку у плодів людини. А. У плода людини 34-35 тижнів. Синаптофізин;  $\times 40$ . Б. У плода людини 39-40 тижнів. Синаптофізин;  $\times 40$ . В. У плода людини 20-21 тижнів. Синаптофізин;  $\times 400$ . Г. У плода людини 39-40 тижнів. Синаптофізин;  $\times 400$ .

Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ЯПН встановлений у віковій групі 17-18 тижнів (середня площа нейробластів ЯПН становила  $252,2 \pm 7,7$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 14-15 тижнів (середня площа нейробластів ЯПН становила  $130,2 \pm 3,7$  мкм<sup>2</sup>) - на 93,7% ( $p < 0,001$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЯПН зафіксовані у віковій групі 10-11 тижнів (середня площа нейробластів ЯПН становила  $104,1 \pm 2,8$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 8-9 тижнів (середня площа нейробластів ЯПН становила  $301,2 \pm 9,3$  мкм<sup>2</sup>) - на 67,1% ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.6

**Середня площа нейробластів та ядер нейробластів ядра під'язикового нерва у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа, мм <sup>2</sup>	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	$62,3 \pm 1,6$	$22,4 \pm 0,6$
10-11	$104,1 \pm 2,8^{***}$	$26,2 \pm 0,6^*$
12-13	$113,2 \pm 2,8^*$	$30,1 \pm 0,6$
14-15	$130,2 \pm 3,7$	$53,2 \pm 1,8^{***}$
17-18	$252,2 \pm 7,7^{***}$	$54,2 \pm 1,6$
20-21	$248,7 \pm 7,8$	$52,3 \pm 1,5$
22-23	$253,2 \pm 8,1$	$58,2 \pm 1,6^*$
25-26	$261,2 \pm 7,7$	$57,1 \pm 1,8$
28-29	$266,4 \pm 7,9$	$58,2 \pm 2,0$
31-32	$288,2 \pm 8,5$	$60,3 \pm 1,7$
34-35	$301,2 \pm 9,3$	$71,4 \pm 2,2^*$
37-38	$211,1 \pm 6,3$	$81,2 \pm 2,5^*$
39-40	$214,7 \pm 6,4$	$101,2 \pm 2,9^*$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Ще нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЯПН зафіксовані у віковій групі 14-15 тижнів (середня площа нейробластів ЯПН становила  $130,2 \pm 3,7$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 12-13 тижнів (середня

площа нейробластів ЯПН становила  $113,2 \pm 2,8$  мкм<sup>2</sup>) - на 15,0 % ( $p < 0,05$ ) (див. таблиця 5.6).

Середня площа ядер нейробластів ЯПН довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижні (див. таблиця 5.6).

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа ядер нейробластів ЯПН становила  $22,4 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів площа ядер нейробластів ЯПН становила  $101,2 \pm 2,9$  мкм<sup>2</sup> (див. таблиця 5.6). Встановлено в 4,5 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЯПН у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Середня площа ядер нейробластів ЯПН найбільші темпи зростання, на 76,7 %, має у віковій групі 14-15 тижнів, де її значення становило  $53,2 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup> порівняно з  $30,1 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 12-13 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯПН, на 24,6 % виявлено у плодів людини 39-40 тижнів, де її значення становило  $101,2 \pm 2,9$  мкм<sup>2</sup> порівняно з  $81,2 \pm 2,5$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 34-35 тижнів, а також у плодів людини 34-35 тижнів на 18,4 %, де її значення становило  $71,4 \pm 2,2$  мкм<sup>2</sup> порівняно з  $60,3 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 31-32 тижнів ( $p < 0,05$ ). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯПН на 14,9 %, 13,7 %, 11,3 % виявлено у плодів людини 10-11, 37-38, 22-23 тижнів, де її значення відповідно становило  $26,2 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>,  $81,2 \pm 2,5$  мкм<sup>2</sup>,  $58,2 \pm 1,6$  мкм<sup>2</sup> порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ).

### 5.3 Структура та морфометричні параметри рухових ядер у плодів людини з вадами розвитку

ПЯ у сіамських близнюків 17-18 тижнів розташоване у типовому місці довгастого мозку, має овальну форму. Площа ПЯ у правого торакоомфалопага



праворуч становила  $0,04 \text{ мм}^2$ , ліворуч -  $0,05 \text{ мм}^2$ , у лівого торакоомфалопага праве та ліве ядра мали однакову площу -  $0,05 \text{ мм}^2$ .

Нервові клітини подвійного ядра мали неправильну овальну форму (рис. 5.11).

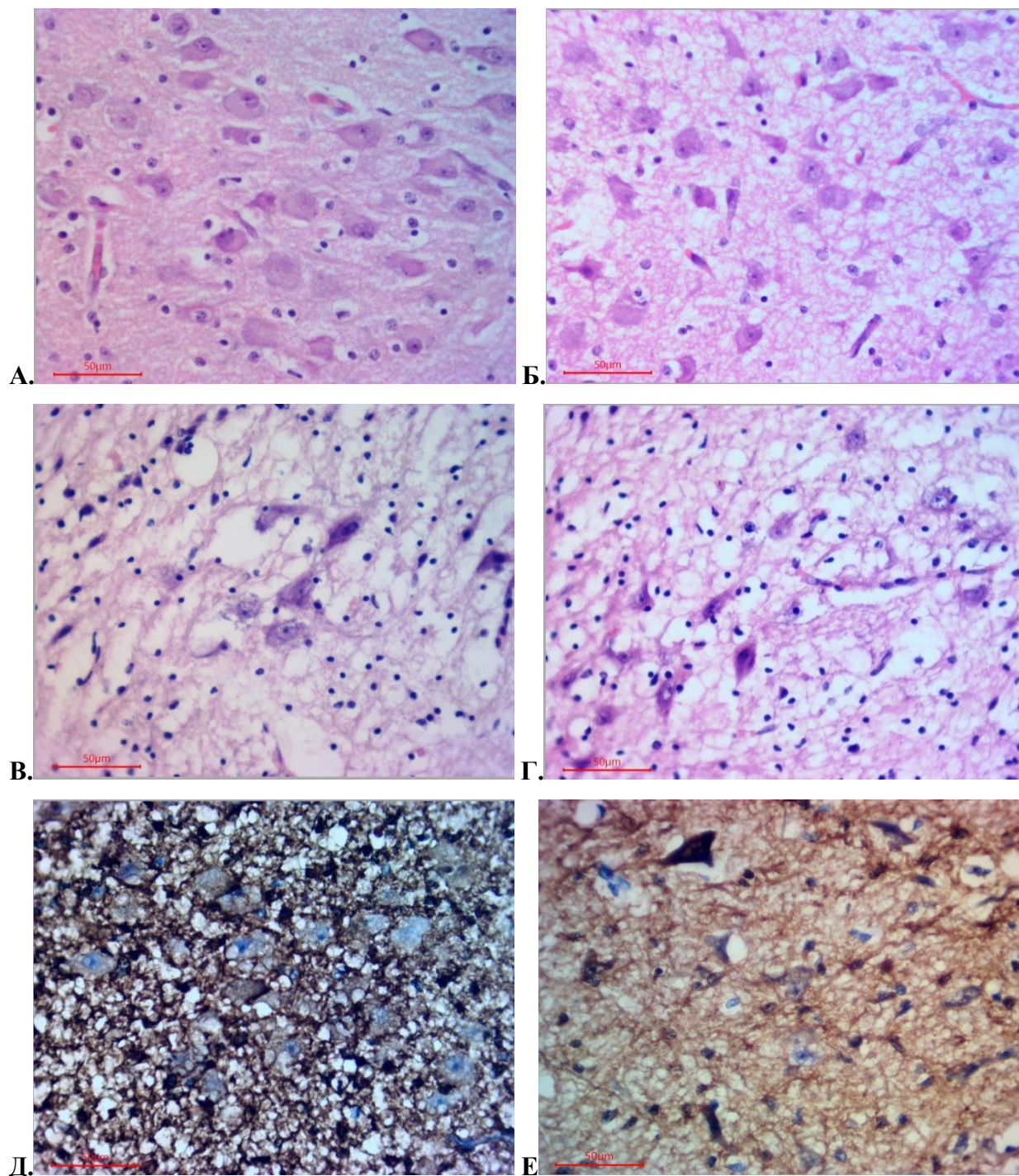


Рис. 5.11. Нейробласти та клітини глії рухових ядер довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями. А. Подвійного ядра у торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Б. Ядра під'язикового нерва у

торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. Подвійного ядра у плода людини з баштовим черепом 20-21 тижня. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Г. Ядра під'язикового нерва у плода людини з баштовим черепом 20-21 тижня. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Д. Подвійного ядра у торакоомфалопага 17-18 тижнів. S100;  $\times 400$ . Е. Подвійного ядра у плода людини з баштовим черепом 20-21 тижня. S100;  $\times 400$ .

Середня площа нейробластів ПЯ у правого торакоомфалопага становила  $453,7 \pm 9,2$  мкм<sup>2</sup>, у лівого торакоомфалопага –  $403,1 \pm 8,4$  мкм<sup>2</sup>. В нейробластах подвійного ядра визначалось базофільне ядро з ядерцем та гетерогенними глибками хроматину. Середня площа ядер нейробластів ПЯ у правого торакоомфалопага складала  $87,9 \pm 2,3$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $85,3 \pm 2,4$  мкм<sup>2</sup>.

ЯПН у торакоомфалопагів 17-18 тижнів розташовувалось в типовому місці довгастому мозку, латерально від серединної лінії, біля дна IV шлуночка. Площа ядра під'язикового нерва у правого торакоомфалопага складала праворуч  $0,23$  мм<sup>2</sup>, ліворуч -  $0,22$  мм<sup>2</sup>; у лівого торакоомфалопага правого та лівого ядер -  $0,21$  мм<sup>2</sup>. Нейробласти ядра під'язикового нерва у торакоомфалопагів 17-18 тижнів мали неправильну овальну або полігональну форму. В ядрах нейробластів визначалось ядерце та гетерохроматин (див. рис. 5.11). Середня площа нейробластів у правого торакоомфалопага складала  $247,3 \pm 7,5$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів -  $42,2 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>; у лівого торакоомфалопага відповідно –  $262,1 \pm 8,7$  мкм<sup>2</sup> та  $43,7 \pm 1,4$  мкм<sup>2</sup>.

У обох сіамських близнюків 17-18 тижнів встановлено низький рівень експресії S100 у нейробластах ПЯ ( $6,1 \pm 0,1$  % у правого плода та  $4,7 \pm 0,1$  % у лівого плода S100 позитивних клітин) (див. рис. 5.11). Експресія синаптофізину в нейропілі між нейробластами ПЯ була відсутньою.

Експресія Ki-67 та Vcl-2 в нейробластах ПЯ у сіамських близнюків не виявлена. Експресія всіх досліджуваних імуногістохімічних маркерів в нейробластах ЯПН у сіамських близнюків 17-18 тижнів була відсутня.

Отже, у сіамських близнюків встановлено більшу площу нейробластів подвійного ядра (в 1,5 рази правого плода і в 1,3 рази лівого плода), а також більшу площу ядер нейробластів подвійного ядра (в 1,5 рази правого плода та лівого плода) порівняно з плодами людини без вад розвитку.

Подвійне ядро у плода 20-21 тижнів з баштовим черепом розташовувалось позаду від заднього додаткового оливного ядра, мало овальну форму, його площа становила  $0,08 \text{ мм}^2$ . Нервові клітини подвійного ядра полігональні (див. рис. 5.11). Середня площа нейробластів подвійного ядра у плода з баштовим черепом –  $275,1 \pm 7,3 \text{ мкм}^2$ , середня площа ядер нейробластів складала  $58,3 \pm 1,1 \text{ мкм}^2$ .

Ядро під'язикового нерва у плода людини 20-21 з баштовим черепом було утворене великими полігональними нервовими клітинами (див. рис. 5.11). Площа ядра під'язикового нерва праворуч становила  $0,12 \text{ мм}^2$ , ліворуч –  $0,15 \text{ мм}^2$ . Середня площа нейробластів складала  $243,2 \pm 7,1 \text{ мкм}^2$ , середня площа ядер нейробластів –  $75,2 \pm 2,8 \text{ мкм}^2$ .

Виявлено слабку експресію S100 у нейробластах ПЯ ( $8,3 \pm 0,3 \%$  S100 позитивних клітин), експресія інших досліджуваних маркерів не встановлена (див. рис. 5.11).

Площа подвійного ядра у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою праворуч дорівнювала  $0,06 \pm 0,002 \text{ мм}^2$ , ліворуч –  $0,04 \pm 0,001 \text{ мм}^2$ . Нервові клітини подвійного ядра мали неправильну овальну форму (рис. 5.12). Середня площа нейробластів у плодів людини з крижово-куприковою тератомою –  $301,2 \pm 9,8 \text{ мкм}^2$ .

В нейробластах подвійного ядра візуалізувалось базофільне ядро з ядерцем та гетерогенними глибками хроматину. Середня площа ядер нейробластів у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою складала  $60,1 \pm 2,2 \text{ мкм}^2$ .

Ядро під'язикового нерва у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою представлене нейробластами різних розмірів (див. рис. 5.12). Площа нейробластів у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-



куприковою тератомою становила від 205,2 мкм<sup>2</sup> до 1021,4 мкм<sup>2</sup>, площа ядер нейробластів від 30,2 до 158,2 мкм<sup>2</sup>. Середня площа нейробластів – 612,7±18,1 мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів складала 85,4±1,6 мкм<sup>2</sup>.

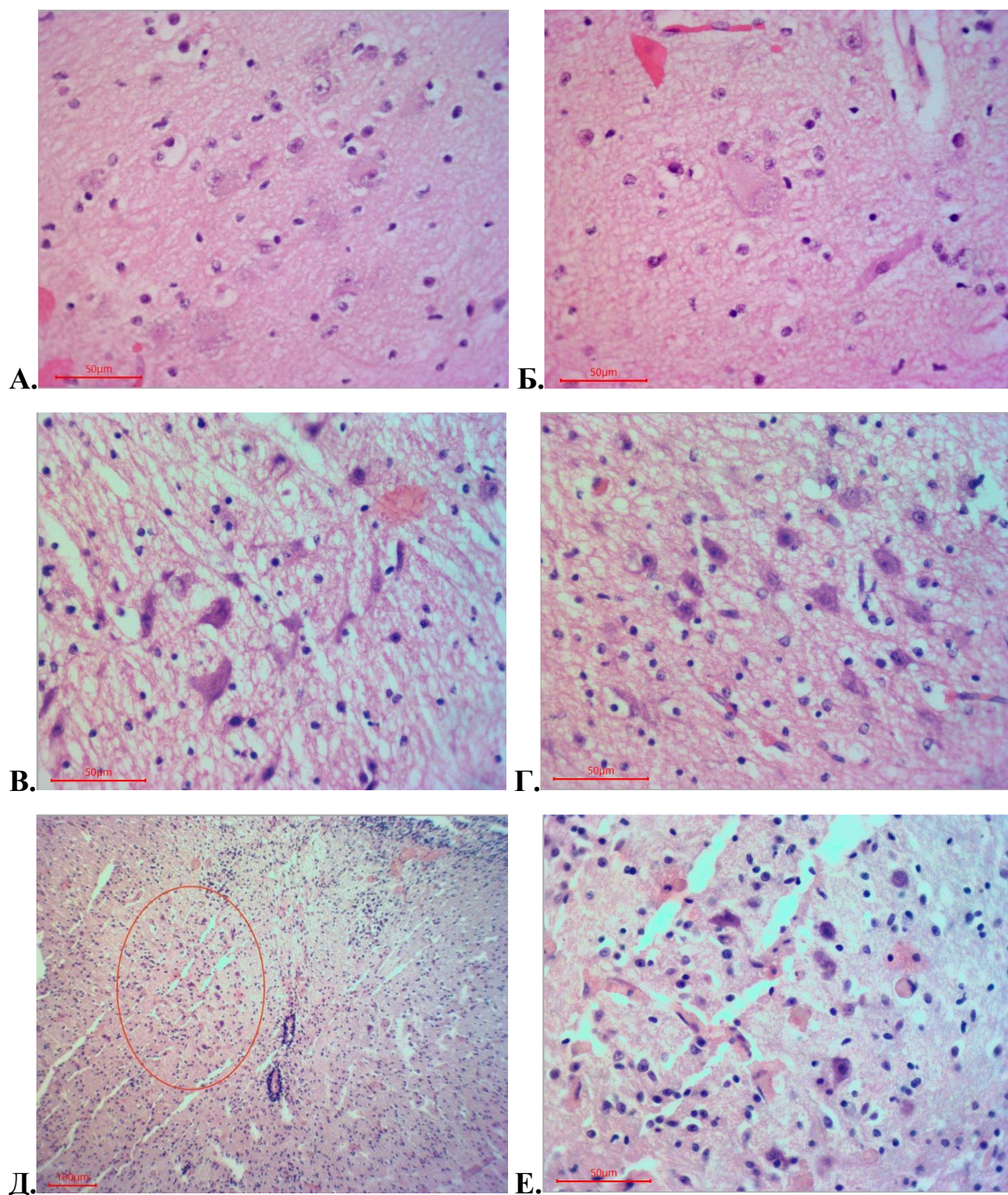


Рис. 5.12. Нейробласти та клітини глії рухових ядер довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями. А. Подвійного ядра у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин; х400. Б. Ядро

під'язикового нерва у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. Подвійного ядра у плода людини 17-18 тижнів зі *spina bifida*. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Г. Ядра під'язикового нерва у плода людини 17-18 тижнів зі *spina bifida*. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Д. Подвійного ядра у плода людини 17-18 тижнів аненцефалією. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . Е. Подвійного ядра у плода людини 17-18 тижнів аненцефалією. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

Експресія всіх досліджуваних імуногістохімічних маркерів в нейробластах ПЯ і ЯПН у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою була відсутня.

Отже, у плодів людини 17-18 тижнів крижово-куприковою тератомою середнє значення площі нейробластів ядра під'язикового нерва ядра в 2,4 рази більше, а середнє значення площі ядер нейробластів ядра під'язикового нерва в 1,6 рази більше, ніж у плодів без вад розвитку.

Середня площа ПЯ у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* праворуч становила  $0,03 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, ліворуч -  $0,04 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>. Нервові клітини подвійного ядра мали полігональну та овальну форму (див. рис. 5.12). Середня площа нейробластів у плодів зі *spina bifida* –  $289,7 \pm 10,2$  мкм<sup>2</sup>. В нейробластах подвійного ядра візуалізувались базофільне ядро з ядерцем та гетерогенними глибками хроматину. Середня площа ядер нейробластів у плодів зі *spina bifida* складала  $56,6 \pm 2,4$  мкм<sup>2</sup>.

Ядро під'язикового нерва у плодів 17-18 тижнів зі *spina bifida* представлене полігональними нейробластами, в ядрах яких визначалось ядерце та гетерохроматин, а в цитоплазмі – речовина Нісля (див. рис. 5.12).

Середня площа нейробластів ЯПН складала  $239,1 \pm 6,2$  мкм<sup>2</sup>, площа ядер нейробластів –  $52,1 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>.

При імуногістохімічному дослідженні препаратів довгастого мозку у плодів 17-18 тижнів зі *spina bifida* виявлено слабку експресію S100 в



нейробластах ПЯ ( $5,2 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин) та відсутню в нейробластах ЯПН.

У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією на препаратах довгастого мозку подвійне ядро не визначалось. В місці типової локалізації подвійного ядра виявлені поодинокі нейробласти овальної форми, середня площа яких становила  $175,3 \pm 6,9$  мкм<sup>2</sup>, площа ядер –  $33,4 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>. Ядро під'язикового нерва не мало чітких контурів і представлене нейробластами овальної форми з гомогенним базофільним ядром (див. рис. 5.12). Середня площа нейробластів ЯПН у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією становила  $106,1 \pm 3,1$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів –  $28,4 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>.

Експресія всіх досліджуваних імуногістохімічних маркерів в нейробластах ЯПН у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією була відсутня.

Отже, у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією подвійне ядро не виявлено, а розміри нейробластів ядра під'язикового нерва вілповідали аналогічним розмірам у плодів людини 10-11 тижнів.

### **Висновки.**

1. Остаточна макроструктура подвійного ядра встановлена у плодів людини до 14-15 тижнів. Більш інтенсивний ріст даного ядра встановлено з 8-9 по 14-15 тиждень і з 22-23 по 31-32 тиждень, повільний ріст – з 17-18 по 20-21 тиждень. Остаточна структура нервових клітин подвійного ядра встановлена у плодів людини до 20-21 тижнів, остаточна форма нервових клітин – до 34-35 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів та ядер нейробластів у даному ядрі встановлено з 8-9 по 14-15 тиждень, крім того ядер нейробластів – і у плодів людини 22-23 тижнів. Низький дифузний рівень експресії маркера S100 було виявлено в нейробластах з 17-18 тижнів, помірний з 31-32 тижнів та сильний з 34-35 тижнів. Найбільш інтенсивні темпи зростання експресії S100 виявлені у плодів людини 22-23, 25-26 та 34-35 тижнів ( $p < 0,001$ ). Виявлено позаклітинну експресію синаптофізину по

периметру нейробластів подвійного ядра у плодів людини з 25-26 тижнів, та сильну експресію – з 25-26 по 39-40 тижнів.

2. Остаточна макроструктура ядра під'язикового нерва встановлена у плодів людини до 10-11 тижнів. Більш інтенсивний ріст даного ядра встановлено з 8-9 по 12-13 тиждень і з 17-18 по 22-23 тиждень та з 34-35 по 39-40 тиждень, повільний ріст – з 14-15 по 17-18 тиждень та з 25-26 по 34-35 тиждень. Остаточна структура нервових клітин ядра під'язикового нерва встановлена у плодів людини до 22-23 тижнів, остаточна форма нервових клітин – до 37-38 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів встановлено у плодів людини 10-11 та 17-18 тижнів, а ядер нейробластів – у плодів людини 14-15 тижнів. Низький рівень експресії маркера S100 в цитоплазмі та вогнищевий в ядрі було виявлено в нейробластах з 22-23 тижнів, помірний з 34-35 тижнів та сильний з 37-38 тижнів. Найбільш інтенсивні темпи зростання експресії S100 виявлені у плодів людини 22-23, 25-26 та 34-35 тижнів ( $p < 0,001$ ). Встановлено позаклітинну експресію синаптофізину у плодів людини з 20-21 тижнів, помірну – з 34-35 тижнів та сильну – з 37-38 тижнів.

3. У сіамських близнюків встановлено більшу площу нейробластів подвійного ядра (в 1,5 рази правого плода і в 1,3 рази лівого плода), а також більшу площу ядер нейробластів подвійного ядра (в 1,5 рази правого плода та лівого плода) порівняно з плодами людини без вад розвитку ( $p < 0,01$ ). У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою середнє значення площі нейробластів ядра під'язикового нерва ядра в 2,4 рази більше, а середнє значення площі ядер нейробластів ядра під'язикового нерва в 1,6 рази більше, ніж у плодів без вад розвитку ( $p < 0,01$ ). У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією подвійне ядро не виявлено, а розміри нейробластів ядра під'язикового нерва вілповідали аналогічним розмірам у плодів людини 10-11 тижнів.

4. У плодів людини з вадами розвитку за характером та рівнем експресії імуногістохімічних маркерів в рухових ядрах довгастого мозку

порівняно з показниками у плодів людини відповідних гестаційних груп без вад розвитку, відмінностей не виявлено.

Результати дослідження викладені у даному розділі оприлюднені у наступних друкованих роботах: [52, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 82, 342].

## РОЗДІЛ 6

### СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ЯДЕР НИЖНЬОГО ОЛИВНОГО КОМПЛЕКСУ У ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ

#### 6.1 Морфо- та гістогенез ядер нижнього оливного комплексу в пренатальному періоді онтогенезу людини

У ембріонів людини 6-7 тижнів в типовому місці проєкції нижнього оливного комплексу (НОК) визначається дугоподібна пластинка (рис. 6.1).

У плодів людини 8-9 тижнів в НОК визначається головне оливне ядро (ГОЯ) та присереднє додаткове оливне ядро (ПДОЯ) (див. рис. 6.1).

У плодів людини 10-11 тижнів визначаються всі елементи НОК: головне оливне ядро в типовому місці його розташування, присереднє додаткове оливне ядро, яке розташовується біля воріт ГОЯ та заднє додаткове оливне ядро (ЗДОЯ), яке локалізується дорсолатерально від ГОЯ (див. рис. 6.1).

Головне оливне ядро з 6-7 по 14-15 тиждень мало вигляд U-подібної пластинки (див. рис. 6.1).

У плодів людини 17-18 тижнів в головному оливному ядрі виявляються 1-2 зубці (див. рис. 6.1).

У плодів людини 20-21 тижня головне оливне ядро має вигляд звивистої зубчастої пластинки (див. рис. 6.1).

Встановлено, що з кожною наступною віковою групою від 17-18 до 39-40 тижнів кількість зубців головного оливного ядра ставала більшою (див. рис. 6.1).

У ембріонів людини 6-7 тижнів середня площа НОК праворуч становила  $0,060 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, ліворуч –  $0,090 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>. У плодів людини 8-9 тижнів середня площа ГОЯ праворуч становила  $0,3 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, ліворуч –  $0,2 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>.

Середня площа ГОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 12-13 тижні лівого ядра і з 8-9 по 14-15 тижні правого ядра (таблиця 6.1).

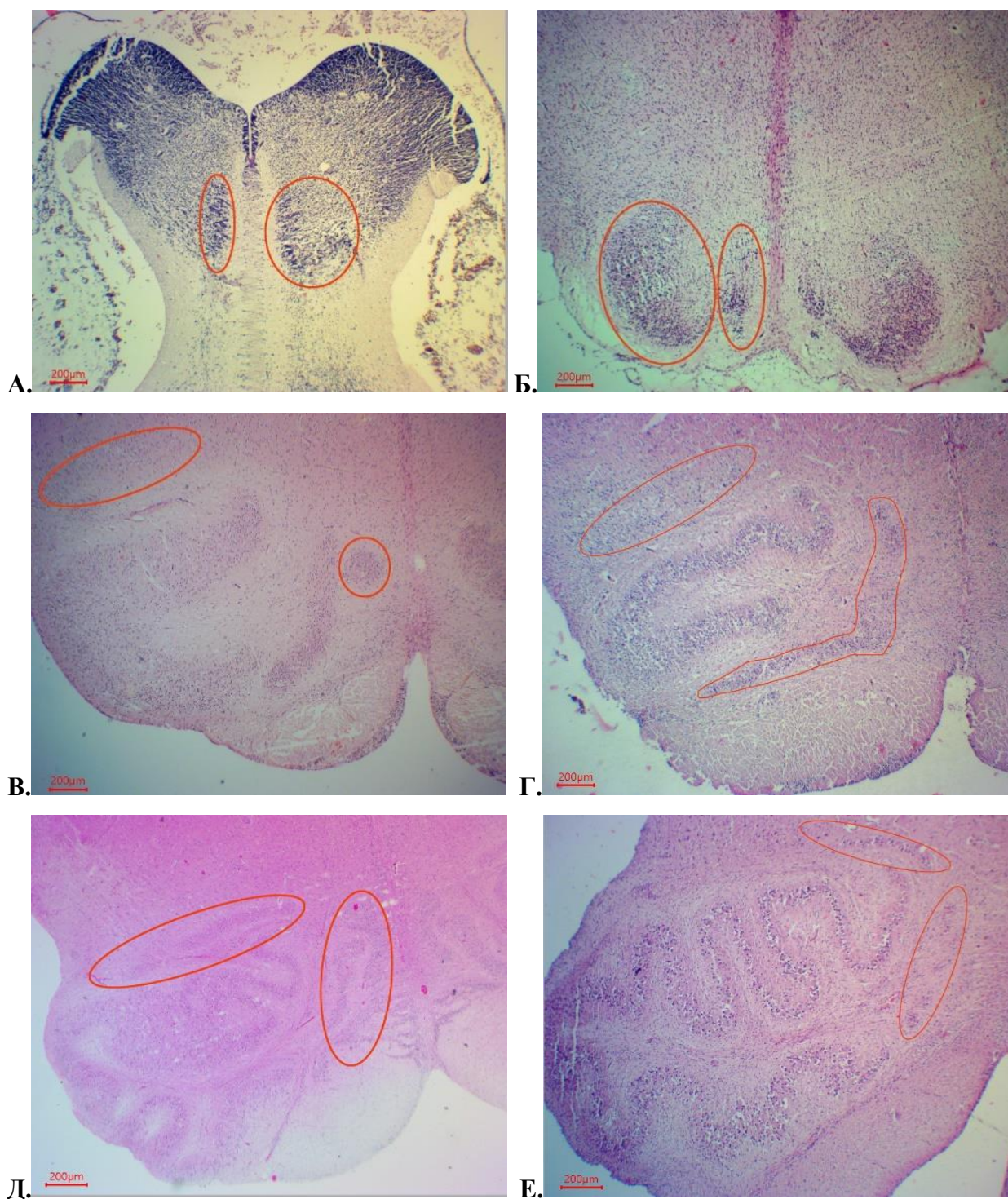


Рис. 6.1. Ядра нижнього оливного комплексу у ембріонів та плодів людини (позначено червоним контуром). А. У ембріона людини 6-7 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Б. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . В. У плода людини 10-11 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . Г. У плодів

людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Д. У плодів людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Е. У плода людини 25-26 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40.

У плодів людини 12-13 тижнів середня площа лівого ГОЯ становила  $1,90 \pm 0,07$  мм<sup>2</sup>, у плодів людини 14-15 тижні середня площа правого ГОЯ становила  $1,90 \pm 0,04$  мм<sup>2</sup> (див. таблиця 6.1).

*Таблиця 6.1*

**Середня площа головного оливного ядра у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа головного оливного ядра, мм <sup>2</sup>	
	Праве ядро	Ліве ядро
8-9	0,3±0,01	0,2±0,01
10-11	1,80±0,03***	1,70±0,07***
12-13	1,90±0,07	2,01±0,12
14-15	2,20±0,09	1,90±0,04
17-18	1,70±0,04	1,80±0,08
20-21	1,40±0,02	1,60±0,05
22-23	1,50±0,03	1,70±0,08
25-26	1,70±0,06*	1,70±0,04
28-29	1,90±0,08*	1,70±0,07
31-32	2,0±0,05	1,9±0,04
34-35	2,10±0,11	1,90±0,09
37-38	2,01±0,08	2,01±0,08
39-40	2,10±0,09	2,20±0,11

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Темп зростання середньої площі ГОЯ у плодів людини з 8-9 по 14-15 тижні був найвищим у віковій групі 10-11 тижнів (середня площа правого ГОЯ –  $1,80 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>, лівого ГОЯ –  $1,70 \pm 0,07$  мм<sup>2</sup>) і становив у порівнянні з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів для правого ядра – в 5,0 рази, для лівого ядра – 7,5 рази ( $p < 0,001$ ).

Виявлено тенденцію до зменшення середньої площі ГОЯ у плодів людини з 12-13 лівого та 14-15 правого ядра до 20-21 тижня. У плодів людини 20-21 тижня середня площа правого ГОЯ становила  $1,40 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $1,60 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup> (див. таблиця 6.1). У плодів людини з 22-23 по 31-32 тиждень середня площа ГОЯ мала тенденцію до поступового збільшення. В даному віковому інтервалі статистично значущі відмінності середньої площі ГОЯ встановлені для правого ядра між групами 22-23 тижня (площа ГОЯ –  $1,50 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>), 25-26 тижнів (площа ГОЯ –  $1,70 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>) та 28-29 тижнів (площа ГОЯ –  $1,90 \pm 0,08$  мм<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ). Між віковими групами плодів людини з 31-32 по 39-40 тиждень статистично значимих відмінностей середньої площі ГОЯ не виявлено.

Середня площа ПДОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижні (таблиця 6.2).

Під час здійснення статистичного аналізу виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ПДОЯ між віковими групами плодів людини 8-9, 10-11 та 17-18, 20-21, 25-26, 28-29 тижнів, та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13, 14-15, 17-18 та 31-32, 34-35, 37-38, 39-40 тижнів.

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа ПДОЯ праворуч становила  $0,080 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>, ліворуч –  $0,050 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, у плодів людини 39-40 тижнів середня площа правого ПДОЯ становила  $0,38 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,39 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup> (див. таблиця 6.2). Встановлено в 4,8 раз більше значення середньої площі правого ПДОЯ та в 7,8 раз більше значення середньої площі лівого ПДОЯ у



плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Середня площа ПДОЯ найбільші темпи зростання, в 1,7 раз правого ядра та в 2,4 рази лівого ядра, мала у віковій групі 10-11 тижнів, де її значення становило  $0,140 \pm 0,003 \text{ мм}^2$  та  $0,120 \pm 0,002 \text{ мм}^2$  відповідно правого та лівого ядра порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 6.2

**Середня площа присереднього додаткового оливного ядра у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа присереднього додаткового оливного ядра, $\text{мм}^2$	
	Праве ядро	Ліве ядро
8-9	$0,080 \pm 0,003$	$0,050 \pm 0,002$
10-11	$0,140 \pm 0,003^{***}$	$0,120 \pm 0,002^{***}$
12-13	$0,130 \pm 0,003$	$0,130 \pm 0,002$
14-15	$0,150 \pm 0,005$	$0,130 \pm 0,005$
17-18	$0,150 \pm 0,003$	$0,120 \pm 0,003$
20-21	$0,21 \pm 0,02^{***}$	$0,19 \pm 0,01^{***}$
22-23	$0,28 \pm 0,03^{**}$	$0,26 \pm 0,03^{**}$
25-26	$0,31 \pm 0,04^*$	$0,29 \pm 0,02^*$
28-29	$0,37 \pm 0,03^*$	$0,35 \pm 0,04^*$
31-32	$0,39 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,03$
34-35	$0,41 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$
37-38	$0,39 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,01$
39-40	$0,38 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Нижчі темпи зростання середньої площі ПДОЯ, на 40 % правого та на 58,3 % лівого ПДОЯ виявлено у плодів людини 20-21 тижнів (середня площа правого ПДОЯ становила  $0,21 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,19 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>) порівняно з даними показниками у плодів людини 17-18 тижнів (середня площа правого ПДОЯ становить  $0,150 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,120 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>) ( $p < 0,001$ ), а також у плодів людини 22-23 тижнів (середня площа правого ПДОЯ становила  $0,28 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,26 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>) на 33,3% правого та на 36,8 % лівого ПДОЯ порівняно з даними показниками у плодів людини 20-21 тижнів ( $p < 0,01$ ). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ПДОЯ, на 19,4% правого та на 20,7 % лівого ПДОЯ виявлено у плодів людини 28-29 тижнів (середня площа правого ПДОЯ становила  $0,37 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,35 \pm 0,03$  мм<sup>2</sup>) порівняно з даними показниками у плодів людини 25-26 тижнів (середня площа правого ПДОЯ становила  $0,31 \pm 0,04$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,29 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ), а також у плодів людини 25-26 тижнів на 10,7 % правого та на 11,5 % лівого ПДОЯ порівняно з даними показниками у плодів 22-23 тижнів ( $p < 0,05$ ).

Середня площа ЗДОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 10-11 по 39-40 тижнів (таблиця 6.3).

Виявлено статистично значущі відмінності середньої площі ЗДОЯ між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13, 14-15 та 25-26, 28-29, 31-32 тижнів, та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 17-18, 20-21, 22-23 та 34-35, 37-38, 39-40 тижнів.

У плодів людини 10-11 тижнів середня площа правого ЗДОЯ становила  $0,060 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,050 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, у плодів людини 39-40 тижнів середня площа правого ЗДОЯ становить  $0,25 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $0,26 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup> (див. таблиця 6.3). Встановлено в 4,2 рази більше значення середньої площі правого ЗДОЯ та в 5,0 раз більше значення середньої площі лівого ЗДОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Середня площа ЗДОЯ найбільші темпи зростання, в 2,7 рази правого ядра та в 1,8 рази лівого ядра, мала у віковій групі 14-15 тижнів (середня площа правого ЗДОЯ становила  $0,160 \pm 0,007 \text{ мм}^2$ , лівого –  $0,130 \pm 0,004 \text{ мм}^2$ ) порівняно з даними показниками у плодів людини 12-13 тижнів (середня площа правого ЗДОЯ становить  $0,060 \pm 0,003 \text{ мм}^2$ , лівого –  $0,070 \pm 0,002 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,001$ ) (див. таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

**Середня площа заднього додаткового оливного ядра у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа заднього додаткового оливного ядра, $\text{мм}^2$	
	Праве ядро	Ліве ядро
10-11	$0,060 \pm 0,003$	$0,050 \pm 0,002$
12-13	$0,060 \pm 0,003$	$0,070 \pm 0,002$
14-15	$0,160 \pm 0,007^{***}$	$0,130 \pm 0,004^{***}$
17-18	$0,110 \pm 0,005$	$0,130 \pm 0,005$
20-21	$0,110 \pm 0,002$	$0,120 \pm 0,004$
22-23	$0,150 \pm 0,007$	$0,130 \pm 0,005$
25-26	$0,150 \pm 0,008$	$0,140 \pm 0,006$
28-29	$0,17 \pm 0,01^*$	$0,18 \pm 0,01^*$
31-32	$0,21 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,02^*$
34-35	$0,25 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,01$
37-38	$0,27 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,02$
39-40	$0,25 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Нижчі темпи зростання середньої площі ЗДОЯ, на 23,5 % правого та на 22,2 % лівого ЗДОЯ виявлено у плодів людини 31-32 тижнів (середня площа правого ЗДОЯ становила  $0,21 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,22 \pm 0,02 \text{ мм}^2$ ) порівняно з даними показниками у плодів людини 28-29 тижнів (середня площа правого

ЗДОЯ становила  $0,17 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,18 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,05$ ), а також у плодів людини 28-29 тижнів на 13,3% правого та на 28,6 % лівого ЗДОЯ порівняно з даними показниками у плодів людини 25-26 тижнів (середня площа правого ЗДОЯ становила  $0,15 \pm 0,008 \text{ мм}^2$ , лівого -  $0,14 \pm 0,006 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,05$ ).

Нейробласти НОК у ебріонів людини 6-7 тижнів мали кулясту форму, містили великі базофільні ядра та ледь помітну облямівку цитоплазми (рис. 6.2).

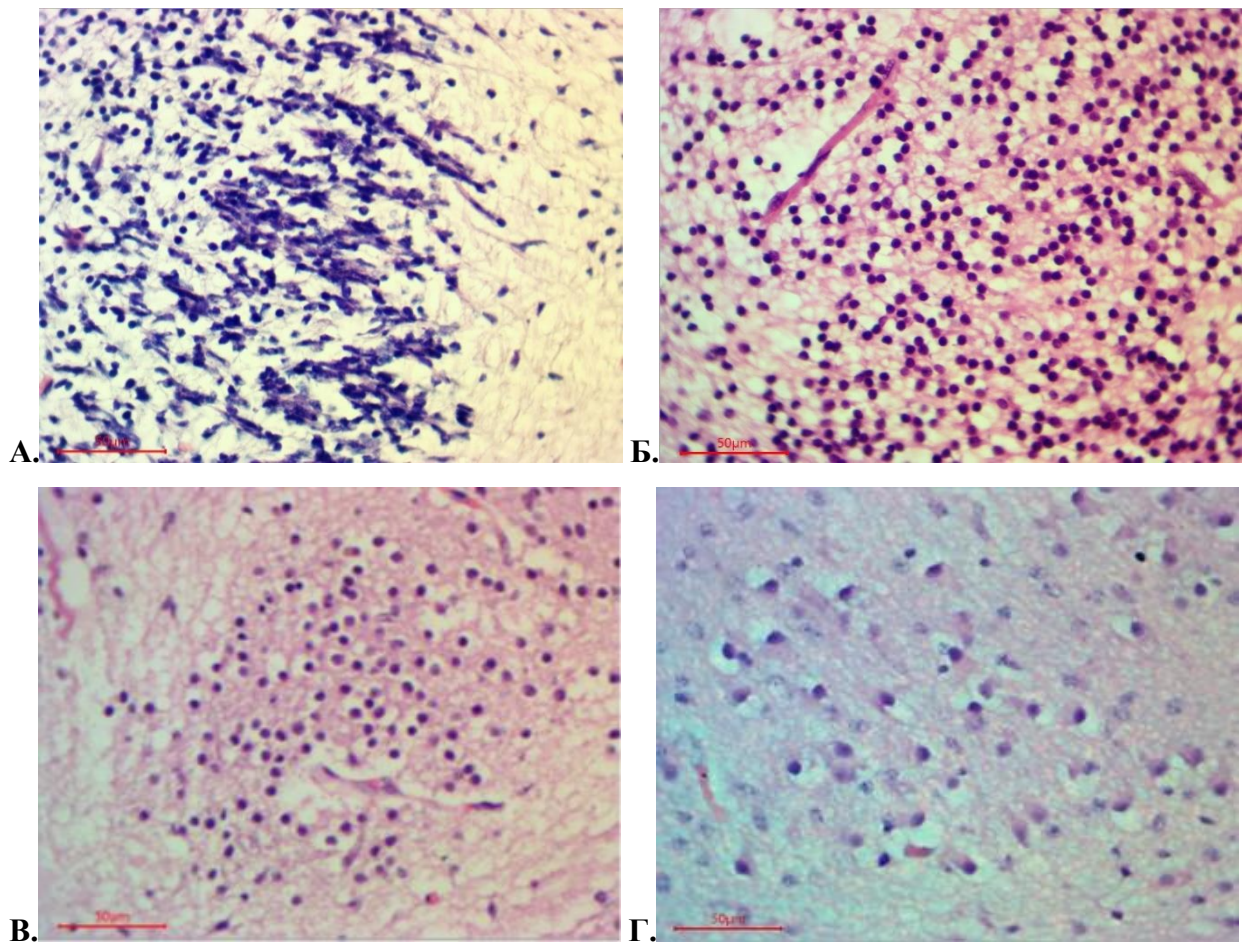


Рис. 6.2. Нейробласти та клітини глії головного оливного ядра у ембріонів та плодів людини. А. У ембріона людини 6-7 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Б. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Г. У плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

Нижній оливний комплекс у плодів людини 8-9 та 10-11 тижнів був представлений кулястими цитохромними малодиференційованими нейробластами (див. рис. 6.2).

Поруч з цитохромними нейробластами у всіх ядрах НОК у плодів людини 14-15 тижнів були виявлені 2-7 каріохромних нейробласта з гомогенно забарвленою еозинофільною цитоплазмою та ексцентрично розташованим ядром. Щільність розташування нервових клітин у НОК менша, порівняно з попередніми віковими групами (див. рис. 6.2).

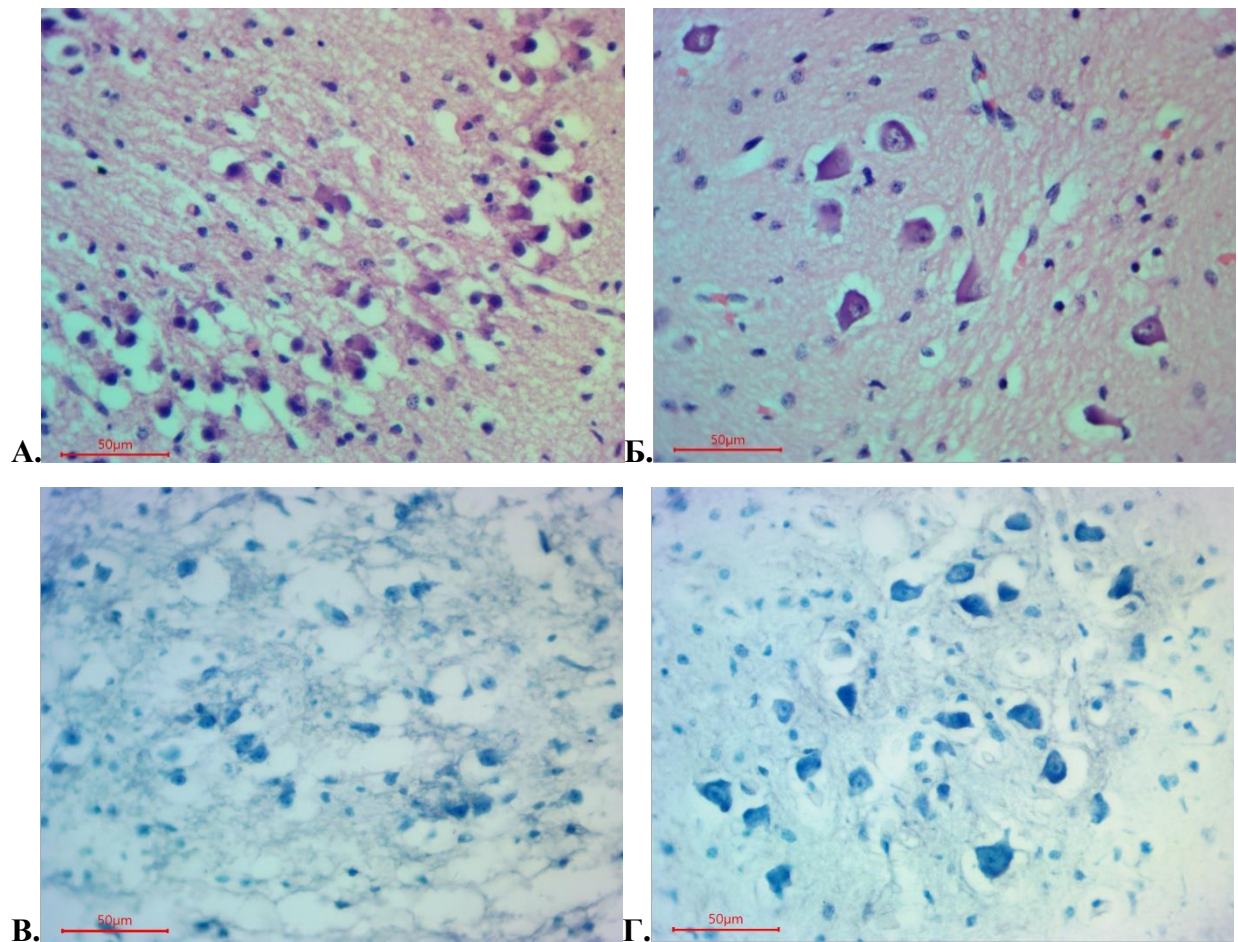


Рис. 6.3. Нейробласти та клітини глії головного оливного ядра у ембріонів та плодів людини. А. У плода людини 25-26 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Б. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 25-26 тижнів. Метиленовий синій (методика по Нісслю); х400. Г. У плода людини 31-32 тижнів. Метиленовий синій (методика по Нісслю); х400.



У плодів людини 17-18 тижнів кількість каріохромних нейробластів в ядрах НОК ставала більшою, нейробласти змінювали форму з кулястої на овальну. У плодів людини 20-21 тижня в ядрах НОК були виявлені 6-8 соматохромних нейробласта, вміст, яких ставав більшим у плодів людини 22-23 тижнів (див. рис. 6.2). У плодів людини 25-26 тижнів в ядрах нейробластів визначалось ядрце, у плодів 31-32 тижнів – речовина Ніссля та гетерохроматин (рис. 6.3).

У плодів людини з 28-29 по 34-35 тижнів з кожною наступною віковою групою зростав вміст каріохромних нейробластів. У плодів людини 37-38 та 39-40 тижнів поруч з нейробластами овальної та кулястої форми з'являлись полігональні нервові клітини (див. рис. 6.3).

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до S100 у ембріонів та плодів людини до 37-38 тижнів експресія S100 у нейробластах всіх ядер НОК була відсутня (рис. 6.4).

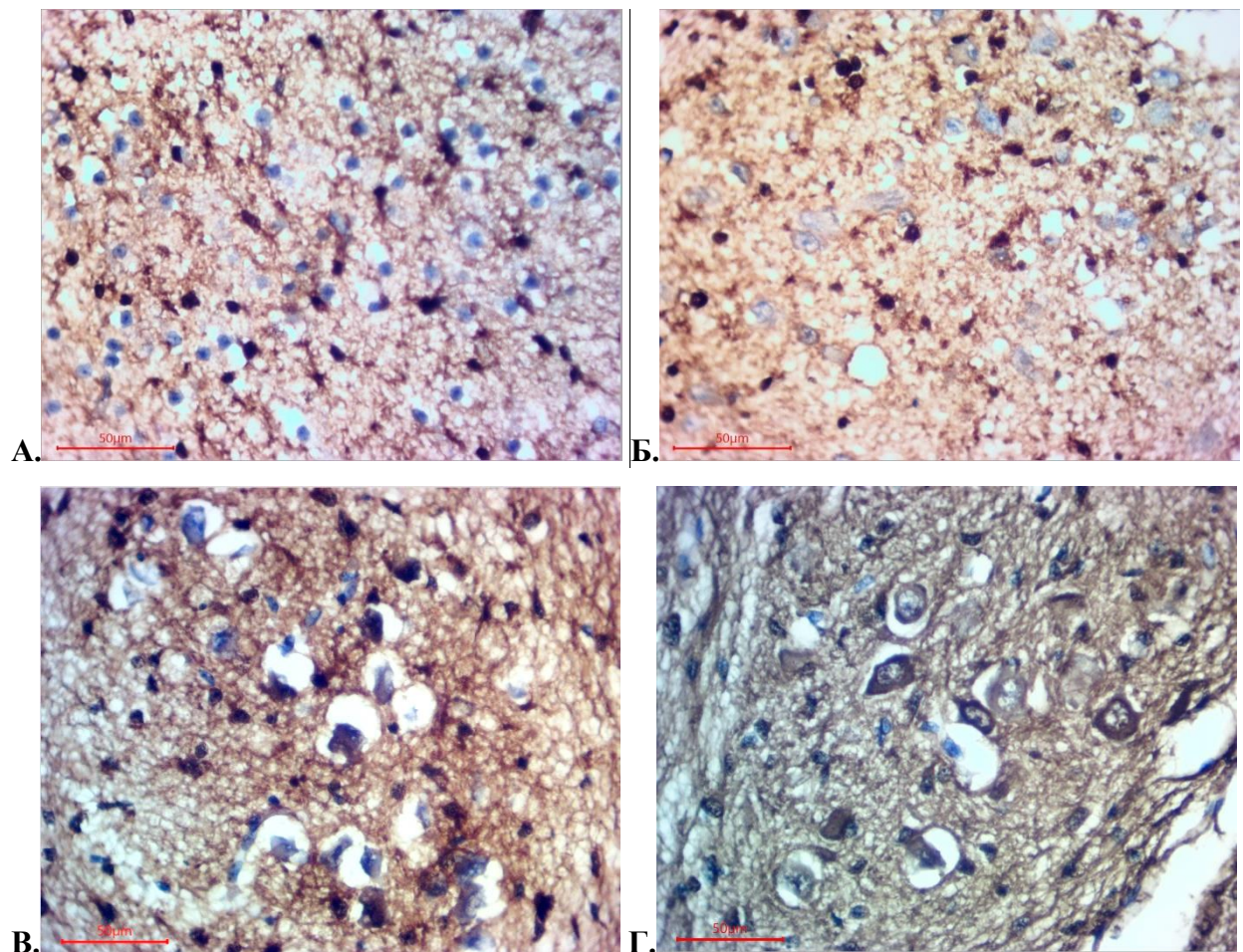


Рис. 6.4. Експресія імуногістохімічних маркерів в головному оливному ядрі у плодів людини. А. У плода людини 17-18 тижнів. S100; x400. Б. У плода людини 25-26 тижнів. S100; x400. В. У плода людини 34-35 тижнів. S100; x400. Г. У плодів людини 37-38 тижнів. S100; x400.

Низький рівень експресії S100 встановлено в цитоплахмі нейробластів НОК у плодів людини з 37-38 тижнів ( $4,8 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин в ГОЯ,  $5,2 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин в ПДОЯ та  $4,9 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин в ЗДОЯ) та у плодів людини 39-40 тижнів ( $5,1 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин в ГОЯ,  $4,9 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин в ПДОЯ та  $5,3 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин в ЗДОЯ). В ядрах нейробластів білок S100 не виявлений (див. рис. 6.4).

Експресія синаптофізину в ядрах НОК з 6-7 по 39-40 тиждень не виявлена. З 8-9 тижнів на гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до синаптофізину всі ядра НОК чітко відмежовувались від оточуючої речовини довгастого мозку (рис. 6.5).

З 10-11 тижнів в ГОЯ виявлені волокна оливо-мозочкового шляху, з кожною наступною віковою групою ставала більшою частка волокон, які заходили у ворота та оточували по периферії ГОЯ (див. рис. 6.5).

Експресію маркерів Vcl-2 та Ki-67 у ембріонів та плодів людини в ядрах НОК не виявлено протягом пренатального періоду онтогенезу людини.

Середня площа нейробластів ГОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у ембріонів та плодів людини з 6-7 по 39-40 тижні (таблиця 6.4).

Виявлено статистично значущі відмінності середньої площі нейробластів ГОЯ між віковими групами плодів людини 6-7, 8-9, 10,11 та 14-15, 17-18, 20-21 та 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13 та 37-38, 39-40 тижнів.



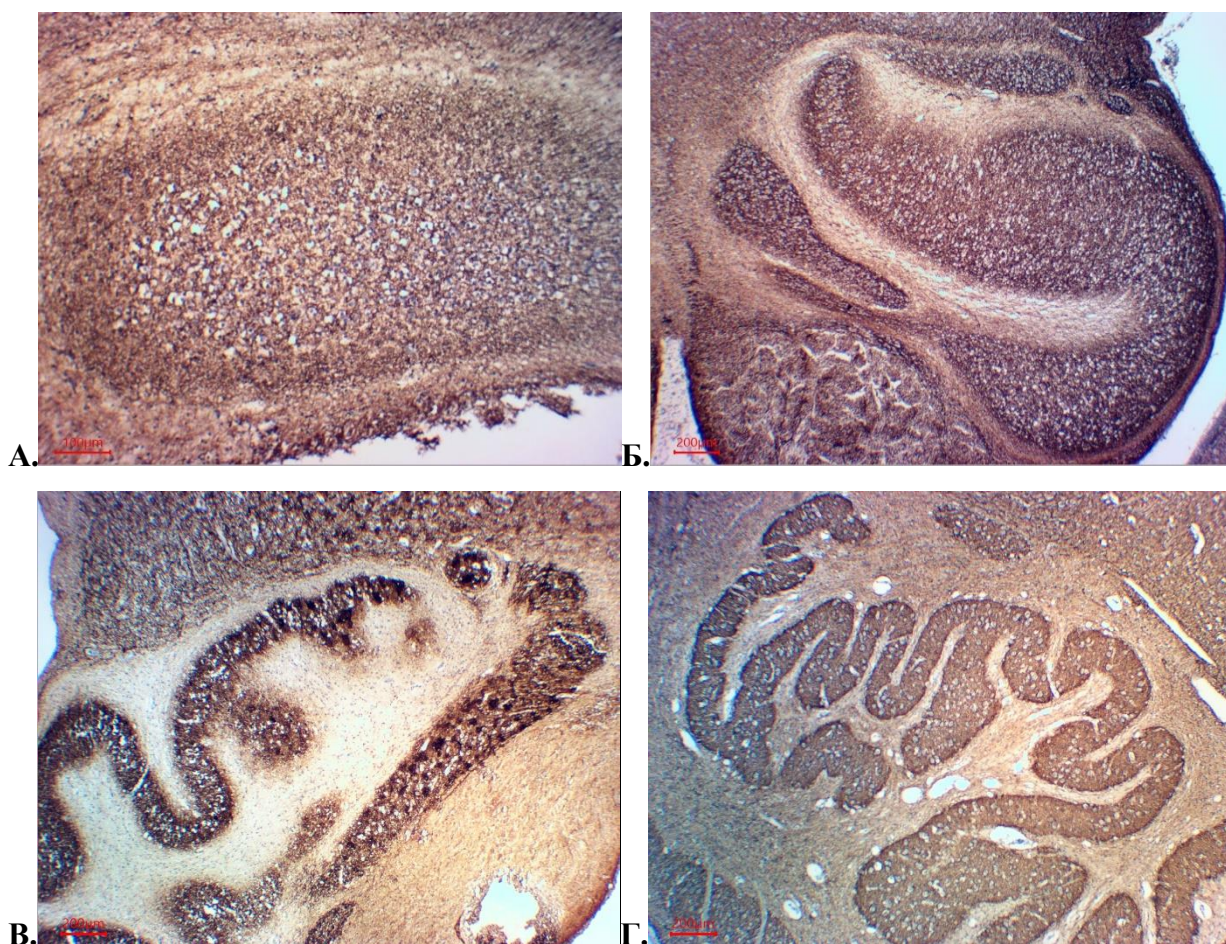


Рис. 6.5. Експресія імуногістохімічних маркерів в головному оливному ядрі у плодів людини. А. У плода людини 8-9 тижнів. Синаптофізин;  $\times 100$ . Б. У плода людини 14-15 тижнів. Синаптофізин;  $\times 40$ . В. У плода людини 34-35 тижнів. Синаптофізин;  $\times 40$ . Г. У плода людини 39-40 тижнів. Синаптофізин;  $\times 40$ .

У ембріонів людини 6-7 тижнів середня площа нейробластів ГОЯ становила  $14,6 \pm 0,4 \text{ мкм}^2$ , а у плодів людини 39-40 тижнів -  $178,8 \pm 5,7 \text{ мкм}^2$  (див. таблиця 6.4). Встановлено в 12,2 рази більше значення середньої площі нейробластів ГОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у ембріонів людини 6-7 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ГОЯ встановлений у віковій групі 20-21 тиждень (середня площа нейробластів ГОЯ становила  $105,1 \pm 4,0 \text{ мкм}^2$ ) порівняно з віковою групою 17-18 тижнів (середня площа нейробластів ГОЯ становила  $52,2 \pm 1,7 \text{ мкм}^2$ ) - в 2,0 рази та у віковій

групі 17-18 тижнів порівняно з віковою групою 14-15 тижнів (середня площа нейробластів ГОЯ становила  $28,4 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>) - на 83,8% ( $p < 0,001$ ).

Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ГОЯ виявлені у вікових групах 8-9 та 10-11 тижнів, відповідно на 44,5 % та 39,3 % ( $p < 0,01$ ). У плодів 8-9 тижнів середня площа нейробластів ГОЯ становила  $21,1 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>, у плодів 10-11 тижнів -  $29,4 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>.

Ще нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ГОЯ зафіксовані у вікових групах 28-29 тижнів (середня площа нейробластів ГОЯ становила  $129,1 \pm 5,1$  мкм<sup>2</sup>), 31-32 тижнів (середня площа нейробластів ГОЯ -  $141,8 \pm 5,4$  мкм<sup>2</sup>), 34-35 тижнів (середня площа нейробластів ГОЯ -  $157,2 \pm 6,0$  мкм<sup>2</sup>) - відповідно на 14,6 %, 9,8 %, 10,9 % порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ) (див. таблиця 6.4).

Таблиця 6.4

**Середня площа нейробластів нижнього оливного комплексу у ембріонів та плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа нейробластів головного оливного ядра, мкм <sup>2</sup>	Середня площа нейробластів присереднього додаткового оливного ядра, мкм <sup>2</sup>	Середня площа нейробластів заднього додаткового оливного ядра, мкм <sup>2</sup>
6-7	$14,6 \pm 0,4$	-	-
8-9	$21,1 \pm 0,6^{**}$	$21,4 \pm 0,6$	-
10-11	$29,4 \pm 0,8^{**}$	$30,2 \pm 0,8^{**}$	$24,1 \pm 0,8$
12-13	$27,7 \pm 0,8$	$29,1 \pm 0,8$	$24,7 \pm 0,8$
14-15	$28,4 \pm 0,8$	$30,2 \pm 0,8$	$26,3 \pm 0,8$
17-18	$52,2 \pm 1,7^{***}$	$38,8 \pm 1,2^{**}$	$51,3 \pm 1,5^{***}$
20-21	$105,1 \pm 4,0^{***}$	$43,6 \pm 1,3^*$	$82,5 \pm 1,9^{***}$
22-23	$109,4 \pm 3,7$	$48,2 \pm 1,8^*$	$87,7 \pm 2,2$

Продовження табл. 6.4

25-26	112,7±4,2	98,3±2,7***	107,2±4,2*
28-29	129,1±5,1*	121,2±3,3**	127,3±3,5*
31-32	141,8±5,4*	138,3±6,1*	142,1±5,1*
34-35	157,2±6,0*	158,2±5,8*	145,2±5,3
37-38	166,1±6,6	167,3±7,8	158,4±8,1*
39-40	178,8±5,7	174,2±5,7	181,4±5,7*

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Середня площа нейробластів ПДОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижні (див. таблиця 6.4). Під час здійснення статистичного аналізу виявлені статистично значущі відмінності середньої площі нейробластів ПДОЯ між віковими групами плодів людини 8-9, 10-11 та 14-15, 17-18, 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13 та 37-38, 39-40 тижнів.

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа нейробластів ПДОЯ становила  $21,4 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів –  $174,2 \pm 5,7$  мкм<sup>2</sup>. Так, встановлено в 8,1 раз більше значення середньої площі нейробластів ПДОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ПДОЯ встановлено у віковій групі 25-26 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ становила  $98,3 \pm 2,7$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 22-23 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $48,2 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>) – в 2,0 рази ( $p < 0,001$ ).

Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ПДОЯ зафіксовані у вікових групах 10-11 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $30,2 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>), 17-18 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $38,8 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>) та 28-29 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $121,2 \pm 3,3$  мкм<sup>2</sup>) –

відповідно на 41,1 %, 28,5 % та 23,3 % порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,01$ ).

Ще нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ПДОЯ зафіксовані у вікових групах 20-21 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $43,6 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>), 22-23 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $48,2 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>), 31-32 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $138,3 \pm 6,1$  мкм<sup>2</sup>) та 34-35 тижнів (середня площа нейробластів ПДОЯ –  $158,2 \pm 5,8$  мкм<sup>2</sup>) – відповідно на 12,4%, 10,6%, 14,1% та 14,4% порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ).

Середня площа нейробластів ЗДОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 10-11 по 39-40 тижні (див. таблиця 6.4).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі нейробластів ЗДОЯ між віковими групами плодів людини 14-15, 17-18, 20-21 та 22-23, 25-26, 28-29, 31-32 і 34-35, 37-38, 39-40 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13, 14-15 та 20-21 і 31-32, 34-35 тижнів.

У плодів людини 10-11 тижнів середня площа нейробластів ЗДОЯ становила  $24,1 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $181,4 \pm 5,7$  мкм<sup>2</sup> (див. таблиця 6.4). Встановлено в 7,5 раз більше значення середньої площі нейробластів ЗДОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ЗДОЯ встановлений у віковій групі 17-18 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ становила  $51,3 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 14-15 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $26,3 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>) – на 95,1% та у віковій групі 20-21 тижня (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $82,5 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою 17-18 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $51,3 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>) – на 60,8% ( $p < 0,001$ ).

Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЗДОЯ виявлені у вікових групах 25-26 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $107,2 \pm 4,2$  мкм<sup>2</sup>), 28-29 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $127,3 \pm 3,5$  мкм<sup>2</sup>), 31-32 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $142,1 \pm 5,1$  мкм<sup>2</sup>), 37-38 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $158,4 \pm 8,1$  мкм<sup>2</sup>) та 39-40 тижнів (середня площа нейробластів ЗДОЯ –  $181,4 \pm 5,7$  мкм<sup>2</sup>) - відповідно на 22,2%, 18,8%, 11,6%, 9,1% та 14,5% порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ).

Середня площа ядер нейробластів ГОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 10-11 по 39-40 тижні (таблиця 6.5).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ядер нейробластів ГОЯ між віковими групами плодів людини 12-13, 14-15, 17-18, 20-21 та 22-23, 25-26, 28-29 і 31-32, 34-35, 37-38, 39-40 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13 та 20-21, 22-23 і 28-29, 31-32 тижнів.

Таблиця 6.5

**Середня площа ядер нейробластів нижнього оливного комплексу у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа ядер нейробластів головного оливного ядра, мкм <sup>2</sup>	Середня площа ядер нейробластів присереднього додаткового оливного ядра, мкм <sup>2</sup>	Середня площа ядер нейробластів заднього додаткового оливного ядра, мкм <sup>2</sup>
10-11	$17,2 \pm 0,5$	$16,9 \pm 0,5$	$14,2 \pm 0,3$
12-13	$18,3 \pm 0,5$	$19,1 \pm 0,5^*$	$15,1 \pm 0,3$
14-15	$21,9 \pm 0,6^*$	$21,9 \pm 0,6^*$	$21,9 \pm 0,6^{**}$
17-18	$28,2 \pm 0,7^{**}$	$29,1 \pm 0,8^{**}$	$25,5 \pm 0,7^*$
20-21	$30,8 \pm 0,9^*$	$33,2 \pm 1,2^*$	$29,7 \pm 1,1^*$

Продовження табл. 6.5

22-23	30,9±1,1	31,9±1,1	32,3±1,2
25-26	42,2±1,3**	43,7±1,5**	39,8±1,7*
28-29	49,4±1,5*	47,1±1,3	47,9±1,4*
31-32	52,1±1,7	49,9±1,1	52,3±1,6*
34-35	58,3±1,0*	52,7±1,3	55,4±1,7
37-38	66,7±1,1*	62,3±1,4*	68,9±1,2*
39-40	74,7±1,2*	73,2±1,2*	71,8±1,2

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

У плодів людини 10-11 тижнів середня площа ядер нейробластів ГОЯ становила  $17,2 \pm 0,5$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів середня площа ядер нейробластів ГОЯ –  $74,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup> (див. таблиця 6.5). Встановлено в 4,3 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ГОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Середня площа ядер нейробластів ГОЯ найбільші темпи зростання, на 36,6 %, мала у віковій групі 25-26 тижнів (її значення становило  $42,2 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою плодів людини 22-23 тижнів (її значення становило  $30,9 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>) та на 28,8 % у віковій групі 17-18 тижнів порівняно з віковою групою плодів людини 14-15 тижнів (її значення становило  $21,9 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ГОЯ виявлено у вікових групах 14-15 тижнів (середня площа ядер нейробластів ГОЯ становила  $21,9 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>), 20-21 тижнів (середня площа ядер нейробластів ГОЯ –  $30,8 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>), 28-29 тижнів (середня площа ядер нейробластів ГОЯ –  $49,4 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>), 34-35 тижнів (середня площа ядер нейробластів ГОЯ –  $58,3 \pm 1,0$  мкм<sup>2</sup>), 37-38 тижнів (середня площа ядер нейробластів ГОЯ –  $66,7 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>), 39-40 тижнів (середня площа ядер нейробластів ГОЯ –  $74,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>) –

відповідно на 19,7 %, 9,2 %, 17,1 %, 11,9 %, 14,4 %, 12,0 % порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ).

Середня площа ядер нейробластів ПДОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 10-11 по 39-40 тижні (див. таблиця 6.5).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ядер нейробластів ПДОЯ між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13, 14-15, 17-18, 20-21 та 22-23, 25-26 і 34-35, 37-38, 39-40 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 20-21, 22-23 і 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів.

У плодів людини 10-11 тижнів середня площа ядер нейробластів ПДОЯ становить  $16,9 \pm 0,5$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів –  $73,2 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup> (див. таблиця 6.5). Встановлено в 4,3 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ПДОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Середня площа ядер нейробластів ПДОЯ найбільші темпи зростання, на 37,0 %, мала у віковій групі 25-26 тижнів (її значення становило  $43,7 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з віковою групою плодів людини 22-23 тижнів (її значення становило  $31,9 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>) та на 32,9 % у віковій групі 17-18 тижнів порівняно з віковою групою плодів людини 14-15 тижнів (її значення становило  $21,9 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ПДОЯ виявлено у вікових групах 12-13 тижнів (середня площа ядер нейробластів ПДОЯ становила  $19,1 \pm 0,5$  мкм<sup>2</sup>), 14-15 тижнів (середня площа ядер нейробластів ПДОЯ –  $21,9 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>), 20-21 тижнів (середня площа ядер нейробластів ПДОЯ становила  $33,2 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>), 37-38 тижнів (середня площа ядер нейробластів ПДОЯ –  $62,3 \pm 1,4$  мкм<sup>2</sup>), 39-40 тижнів (середня площа ядер нейробластів ПДОЯ –  $73,2 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>) - відповідно на 13,0 %, 14,7 %, 14,1 %, 18,2 %, 17,5 % порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ).



Середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ довгастого мозку в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 10-11 по 39-40 тижні (див. таблиця 6.5).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ядер нейробластів ЗДОЯ між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13, 14-15, 17-18, 20-21 та 22-23, 25-26, 28-29, 31-32 і 34-35, 37-38 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 20-21, 22-23 і 31-32, 34-35 і 37-38, 39-40 тижнів.

У плодів людини 10-11 тижнів середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ становила  $14,2 \pm 0,3$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів –  $71,8 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>. Встановлено в 5,1 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЗДОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ найбільші темпи зростання, на 45,0 %, мала у віковій групі плодів людини 14-15 тижнів (її значення становило  $21,9 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>) порівняно з показниками у віковій групі плодів людини 12-13 тижнів (її значення –  $15,1 \pm 0,3$  мкм<sup>2</sup>) ( $p < 0,01$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЗДОЯ виявлено у вікових групах 17-18 тижнів (середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ становила  $25,5 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>), 20-21 тижнів (середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ –  $29,7 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>), 25-26 тижнів (середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ становила  $39,8 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>), 28-29 тижнів (середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ –  $47,9 \pm 1,4$  мкм<sup>2</sup>), 31-32 тижнів (середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ становила  $52,3 \pm 1,6$  мкм<sup>2</sup>), 37-38 тижнів (середня площа ядер нейробластів ЗДОЯ –  $68,9 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>) - відповідно на 16,4 %, 16,5 %, 23,2 %, 20,4 %, 9,2 %, 24,4 % порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ).

6.2 Структура та морфометричні параметри ядер нижнього оливного комплексу у плодів людини з вадами розвитку

Праве та ліве головні оливні ядра у сіамських близнюків 17-18 тижнів мали вигляд звивистої U-подібної пластинки, що характерно для плодів людини 14-15 тижнів без вад розвитку (рис. 6.6). Площа ГОЯ у правого торакоомфалопага становила  $1,94 \text{ мм}^2$  - правого ядра та  $1,93 \text{ мм}^2$  - лівого ядра; у лівого торакоомфалопага відповідно –  $1,86 \text{ мм}^2$  та  $1,84 \text{ мм}^2$ . Площа ПДОЯ у правого торакоомфалопага 17-18 тижнів становила  $0,16 \text{ мм}^2$  – правого ядра та  $0,13 \text{ мм}^2$  – лівого ядра, у лівого торакоомфалопага відповідно –  $0,17 \text{ мм}^2$  та -  $0,15 \text{ мм}^2$ . Площа ЗДОЯ у правого торакоомфалопага 17-18 тижнів становила  $0,11 \text{ мм}^2$  правого ядра та  $0,10 \text{ мм}^2$  лівого ядра, у лівого торакоомфалопага відповідно –  $0,13 \text{ мм}^2$  та -  $0,11 \text{ мм}^2$ .

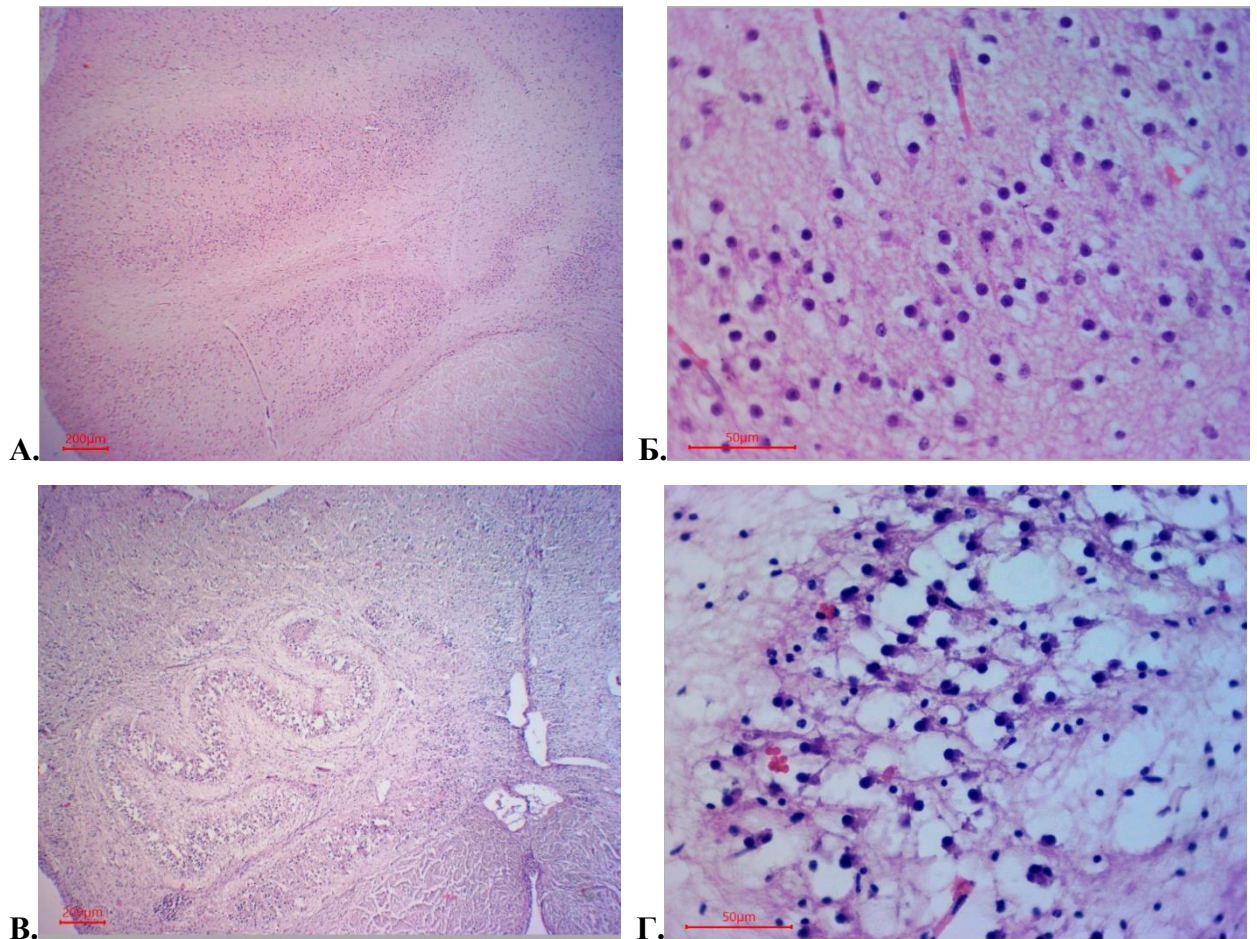


Рис. 6.6. Головне оливне ядро у плодів людини з мальформаціями. А. У правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Б. У правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом. Гематоксилін-еозин; х40. Г. У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом. Гематоксилін-еозин; х400.

Нейробласти НОК були овальної або кулястої форми з гомогенною еозинофільною цитоплазмою та округлим базофільним ядром (див. рис. 6.6). Середні значення площі нейробластів ГОЯ у правого торакоомфалопага становили  $53,2 \pm 1,6$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $51,3 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>. Середні значення площі ядер нейробластів у правого торакоомфалопага становило  $28,3 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $26,1 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>. Середні значення площі нейробластів ПДОЯ у правого торакоомфалопага відповідно  $47,4 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $45,3 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>. Середні значення площі ядер нейробластів у правого торакоомфалопага становило  $25,1 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $23,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>. Середні значення площі нейробластів ЗДОЯ становило  $49,3 \pm 1,4$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $47,7 \pm 1,6$  мкм<sup>2</sup>. Середні значення площі ядер нейробластів у правого торакоомфалопага становило  $25,2 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $23,9 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>.

ГОЯ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом мали форму звивистої (зубчастої) пластинки (див. рис. 6.6). Площа правого ГОЯ у плода 20-21 тижня з баштовим черепом становила  $1,5$  мм<sup>2</sup>, лівого -  $1,9$  мм<sup>2</sup>. У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом значення площі ПДОЯ та ЗДОЯ однакові і становлять  $0,15$  мм<sup>2</sup>.

Нейробласти НОК у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом мали овальну або кулясту форми (див. рис. 6.6). Середні значення площі нейробластів ПДОЯ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом становило  $54,2 \pm 4,0$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів –  $33,9 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа нейробластів ЗДОЯ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом становила  $81,2$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів –  $28,2 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа нейробластів ГОЯ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом становила  $98,8 \pm 2,7$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів –  $35,7 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>.

Праве та ліве головні оливні ядра у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою мали вигляд звивистої пластинки (рис. 6.7). Середня площа правого ГОЯ у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою 17-18 тижнів становила  $2,04 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup>, лівого –



2,22±0,05 мм<sup>2</sup>. Середня площа ПДОЯ у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою праворуч становила 0,12±0,003 мм<sup>2</sup>, ліворуч – 0,14±0,003 мм<sup>2</sup>. Праве ЗДОЯ у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою мало площу 0,14±0,003 мм<sup>2</sup>, а ліве ЗДОЯ - 0,16±0,003 мм<sup>2</sup>. Нейробласти НОК мали овальну або кулясту форми з гомогенною еозинофільною цитоплазмою та округлим базофільним ядром (див. рис. 6.7).

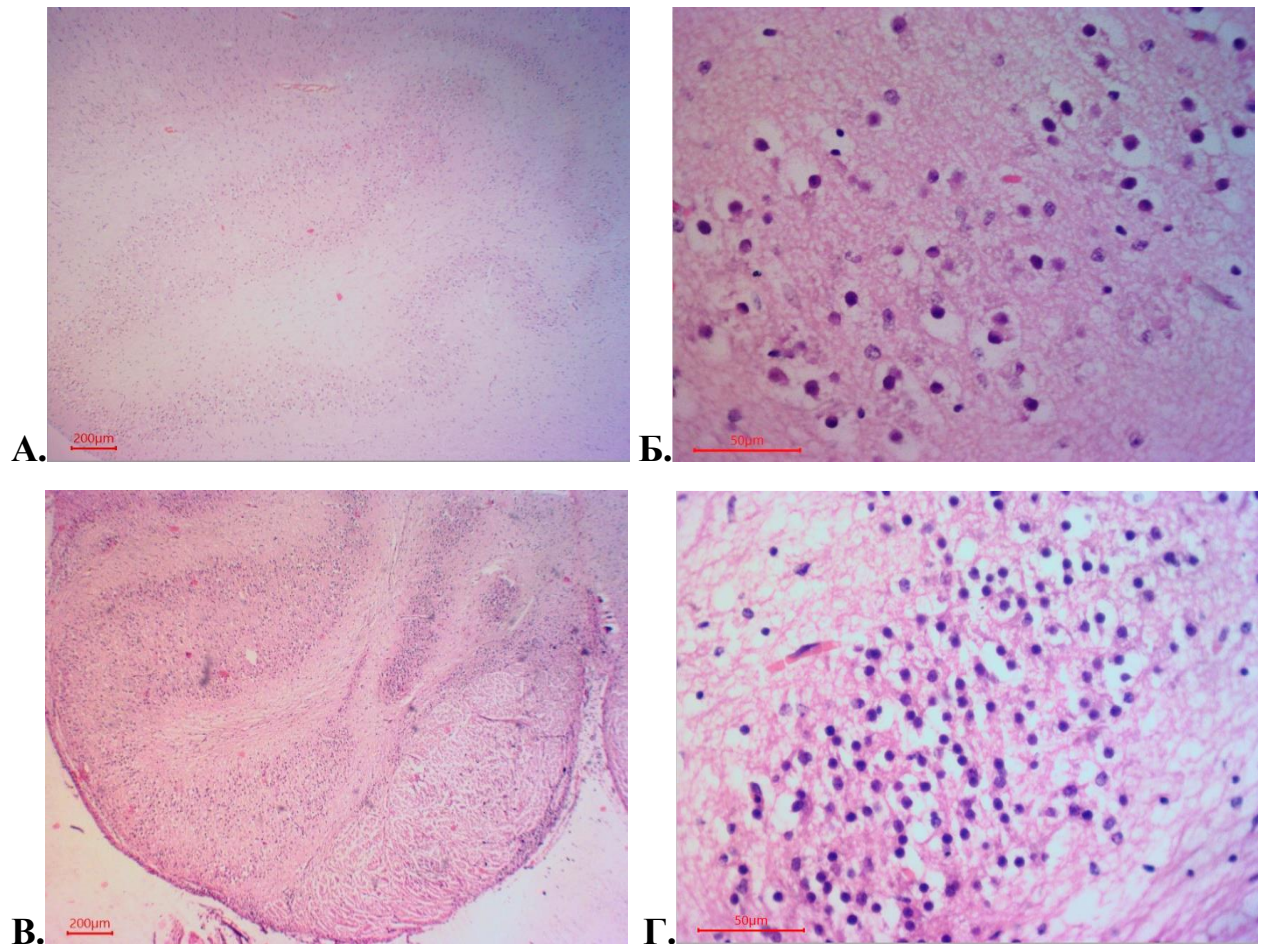


Рис. 6.7. Головне оливне ядро у плодів людини з мальформаціями. А. У плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин; х40. Б. У плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 17-18 тижнів зі spina bifida. Гематоксилін-еозин; х40. Г. У плода людини 17-18 тижнів зі spina bifida. Гематоксилін-еозин; х400.

Середнє значення площі нейробластів ГОЯ у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою становило 45,5±1,4 мкм<sup>2</sup>. Середня

площа ядер нейробластів ГОЯ у плодів у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою становила  $27,2 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>. Нейробласти ЗДОЯ мали більші розміри і їх середня площа становила  $65,3 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, а середня площа ядер нейробластів –  $28,3 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>. Середнє значення площі нейробластів ПДОЯ становило  $51,1 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>, їх ядер –  $26,1 \pm 0,4$  мкм<sup>2</sup>.

Праве та ліве головні оливні ядра у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* мали вигляд U-подібної пластинки, що характерно для плодів людини без вад розвитку 14-15 тижнів. (див. рис. 6.7). Середнє значення площі правого ГОЯ у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* становило  $1,91 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $2,01 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>. Середнє значення площі ПДОЯ у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* праворуч становило  $0,13 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>, ліворуч -  $0,14 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>. Праве ЗДОЯ у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* мало середнє значення площі  $0,120 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>, а ліве ЗДОЯ -  $0,130 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup>.

Середнє значення площі нейробластів ГОЯ у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* становило  $52,7 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа ядер нейробластів ГОЯ у плодів зі *spina bifida* складала  $28,8 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа нейробластів ЗДОЯ становила  $52,1 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>, а середня площа ядер нейробластів –  $26,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>. Середнє значення площі нейробластів ПДОЯ становило  $40,1 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>, їх ядер –  $24,8 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>.

На препаратах довгастого мозку плода людини 17-18 тижнів з аненцефілією сформовані ядра НОК не були виявлені. В місці типової локалізації даних ядер розташовувались малодиференційовані цитохромні нейроласти, середня площа яких становила  $15,8 \pm 0,5$  мкм (рис. 6.8).

Під час проведення імуногістохімічного дослідження препаратів довгастого мозку плодів людини з мальформаціями експресія досліджуваних маркерів у нейроблестах НОК була відсутньою.

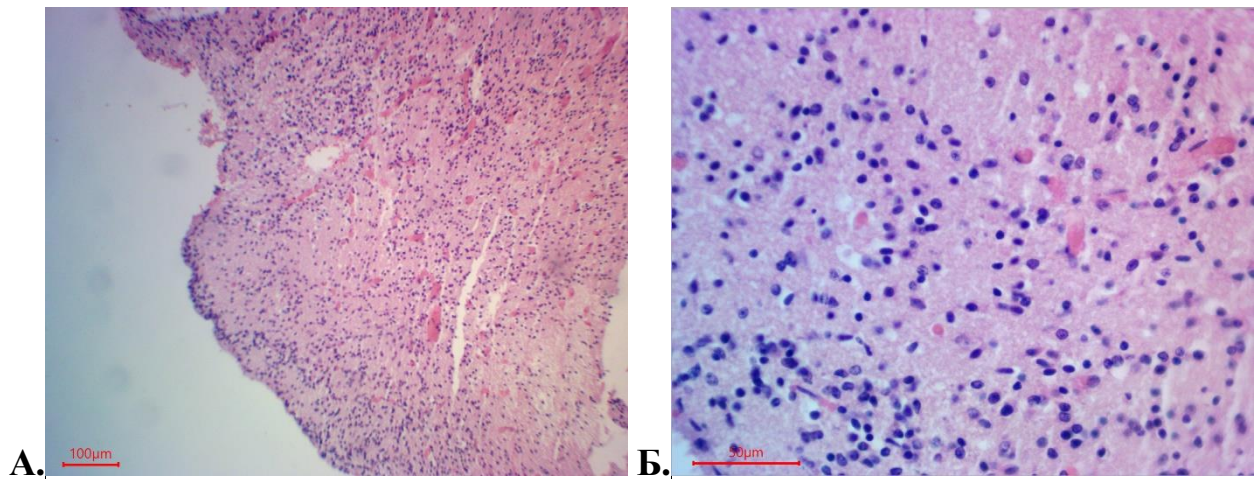


Рис. 6.8. Поперечний зріз довгастого мозку у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією. А. Відсутні ядра НОК в місці їх типової локалізації. Гематоксилін-еозин; x100. Б. Нейробласти та клітини глії в місці типового розташування ГОЯ. Гематоксилін-еозин; x400.

### **Висновки:**

1. Всі ядра нижнього оливного комплексу виявляються у плодів людини з 10-11 тижнів. Остаточна їх макроструктура встановлена у плодів людини до 20-21 тижня. Найбільш інтенсивні темпи зростання розмірів головного оливного ядра виявлені у плодів людини 10-11 тижнів, присереднього додаткового оливного ядра – 10-11 та 20-21 тижнів, заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів. Остаточна структура нервових клітин ядер нижнього оливного комплексу встановлена у плодів людини до 31-32 тижнів, остаточна форма нервових клітин – до 37-38 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів головного та заднього додаткового оливних ядер встановлено у плодів людини 17-18 та 20-21 тижнів, нейробластів присереднього додаткового оливного ядра - у плодів людини 25-26 тижнів. Найбільш інтенсивний ріст ядер нейробластів головного і присереднього додаткового оливних ядер встановлено у плодів людини 17-18 та 25-26 тижнів, нейробластів заднього додаткового оливного ядра - у плодів людини 14-15 тижнів.

2. Слабка експресія маркера S100 в цитоплазмі та в ядрі була виявлена в нейробластах з 22-23 тижнів, помірна з 34-35 тижнів та сильна з 37-38 тижнів. Найбільш інтенсивні темпи зростання рівня експресії S100 виявлені у плодів людини 22-23, 25-26 та 34-35 тижнів ( $p < 0,001$ ). Встановлено позаклітинну експресію синаптофізину у плодів людини з 20-21 тижнів, помірну – з 34-35 тижнів та сильну – з 37-38 тижнів. Слабкий рівень експресії S100 встановлено в цитоплазмі нейробластів НОК у плодів людини з 37-38 тижнів

3. 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 тижнів з аненцефалією сформовані ядра НОК не були виявлені. В місці типової локалізації даних ядер розташовувались малодиференційовані цитохромні нейробласти.

Результати дослідження викладені у даному розділі оприлюднені у наступних друкованих роботах: [52, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 82, 342,].



## РОЗДІЛ 7

### СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ЗАДНЬОГО ЯДРА БЛУКАЮЧОГО НЕРВА У ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ

#### 7.1 Морфо- та гістогенез заднього ядра блукаючого нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини

У плодів людини 8-9 та 10-11 тижнів заднє ядро блукаючого нерва (ЗЯБН) представлене великою кількістю щільно розташованих нейробластів і було виявлено дорсально (каудальна частина ядра) або дорсолатерально (ростральна частина ядра) по відношенню до ядра під'язикового нерва, відповідно до розташування у дорослої людини (рис. 7.1).

У плодів людини 14-15 тижнів дане ядро було представлене двома суб'ядерними комплексами – вентральним та дорсальним (див. рис. 7.1).

У плодів людини з 17-18 по 39-40 тижні в ЗЯБН можна виділити три суб'ядерні комплекси – вентральний, дорзальний та каудальний (див. рис. 7.1). Каудальний комплекс даного ядра з кожним наступним гестаційним терміном змінював положення з дорсо-латерального на медіальне і починаючи з 34-35 тижнів розташовувався позаду дорсального суб'ядерного комплексу.

Середня площа ЗЯБН в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижнів (таблиця 7.1).

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа правого ЗЯБН становила  $0,020 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,030 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів відповідно  $0,040 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup> та  $0,060 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>. Встановлено в 27,5 раз більше значення середньої площі правого ЗЯБН та в 16,0 раз більше значення площі лівого ЗЯБН у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

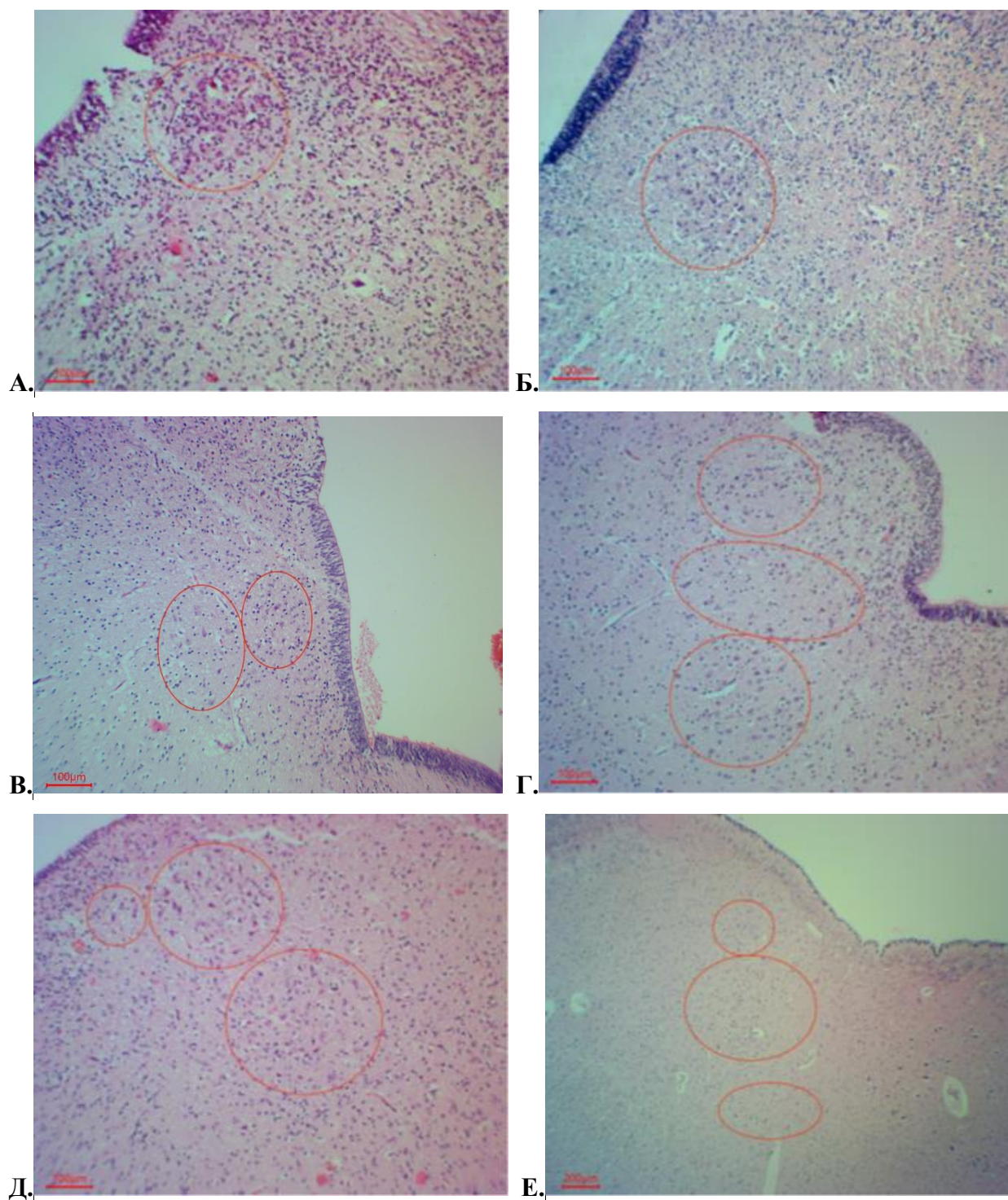


Рис. 7.1. Заднє ядро блукаючого нерва у плодів людини (позначено червоним контуром). А. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Б. У плода людини 10-11 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . В. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Г. У плодів людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Д. У плодів людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Е. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ .

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ЗЯБН між віковими групами плодів людини 8-9, 10-11 та 14-15, 17-18, а також 22-23, 25-26 і 31-32, 34-35 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 10-11, 12-13, 14-15; 17-18, 20-21, 22-23; 25-26, 28-29, 31-32 та 34-35, 37-38, 39-40 тижнів.

Таблиця 7.1

**Середня площа заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа заднього ядра блукаючого нерва, мм <sup>2</sup>	
	Праве ядро	Ліве ядро
8-9	0,020±0,001	0,030±0,001
10-11	0,040±0,001***	0,060±0,001***
12-13	0,050±0,001	0,060±0,001
14-15	0,050±0,002	0,040±0,001
17-18	0,130±0,002***	0,120±0,003***
20-21	0,140±0,005	0,140±0,004
22-23	0,160±0,004	0,160±0,007
25-26	0,220±0,007*	0,240±0,007*
28-29	0,250±0,006	0,230±0,009
31-32	0,290±0,009	0,280±0,008
34-35	0,35±0,01*	0,35±0,01**
37-38	0,46±0,01	0,39±0,01
39-40	0,55±0,02	0,48±0,01

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ЗЯБН, в 2,6 рази правого ядра та в 3,0 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 17-18 тижнів, в якій середня площа правого ЗЯБН становила  $0,130 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>,

лівого –  $0,120 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup> порівняно з віковою групою 14-15 тижнів, в якій середня площа правого ЗЯБН становить  $0,050 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,040 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЗЯБН зафіксовані у віковій групі 10-11 тижнів, в 2,0 рази правого та лівого ядра, в якій середня площа правого ЗЯБН становила  $0,040 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,060 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup> порівняно з віковою групою плодів людини 8-9 тижнів, в якій середня площа правого ЗЯБН становила  $0,020 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,030 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

У вікових групах плодів людини 25-26 та 34-35 тижнів темпи зростання правого ЗЯБН становили відповідно – 37,5 % ( $p < 0,05$ ) та 20,7 % ( $p < 0,05$ ) (середня площа правого ЗЯБН у плодів людини 25-26 тижнів складала  $0,220 \pm 0,007$  мм<sup>2</sup>, у плодів людини 34-35 тижнів –  $0,35 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>), лівого ЗЯБН становила відповідно – 50,0 % ( $p < 0,01$ ) та 25,0 % ( $p < 0,05$ ) (середня площа лівого ЗЯБН у плодів людини 25-26 тижнів складала  $0,240 \pm 0,007$  мм<sup>2</sup>, у плодів людини 34-35 тижнів –  $0,35 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>) порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах.

У плодів людини 8-9 тижнів ЗЯБН представлене кулястими цитохромними малодиференційованими нейробластами (рис. 7.2).

У плодів людини 10-11 тижнів поряд з цитохромними нейробластами в ЗЯБН були виявлені каріохромні нейробласти, а у плодів людини 14-15 тижнів – соматохромні нейробласти з гомогенно забарвленою еозинофільною цитоплазмою та ексцентрично розташованим базофільним ядром (див. рис. 7.2). У плодів людини 14-15 тижнів вентральний суб'ядерний комплекс був представлений нейробластами овальної або кулястої форми, тоді як дорсальний суб'ядерний комплекс – полігональними та веретеноподібними нейробластами.

У плодів людини 17-18 тижнів кількість соматохромних нейробластів в ЗЯБН ставала більшою порівняно з попередніми віковими групами, в ядрах визначалось ядрце (див. рис. 7.2).



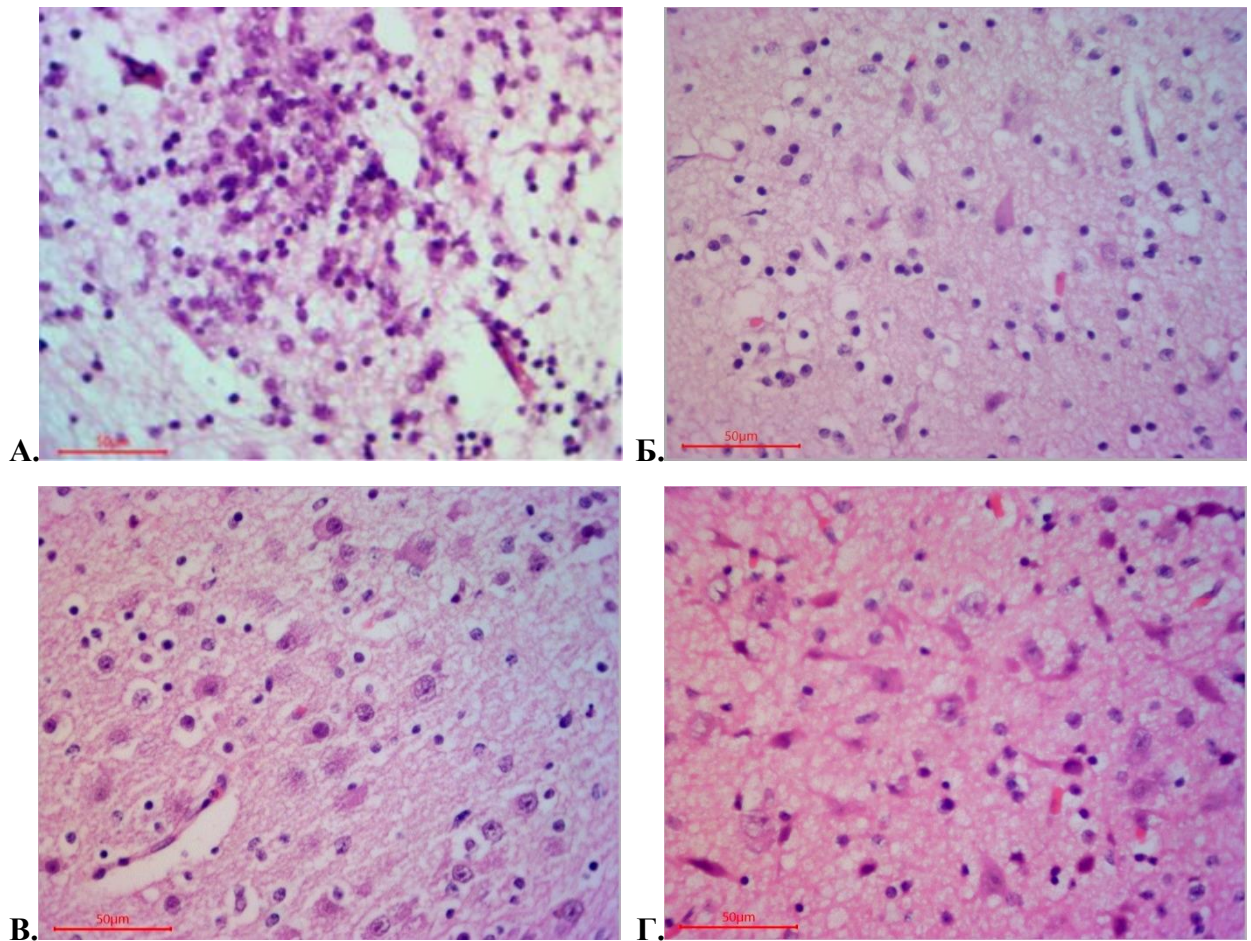


Рис. 7.2. Нейробласти та клітини глії заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини. А. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Б. У плода людини 10-11 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Г. У плода людини 20-21 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.

У плодів людини 20-21 тижнів в структурі ЗЯБН виявлено полігональні та веретеноподібні нервові клітини в ядрах нейробластів визначався гетерохроматин, а в цитоплазмі – речовина Ніссля.

У вікових групах плодів людини з 20-21 по 39-40 тиждень в ЗЯБН ставав більшим вміст полігональних нейробластів, а з 20-21 по 39-40 тиждень – ставала більшою кількістю нейробластів, в ядрах яких виявлялась речовина Ніссля (див. рис. 7.2, рис. 7.3).

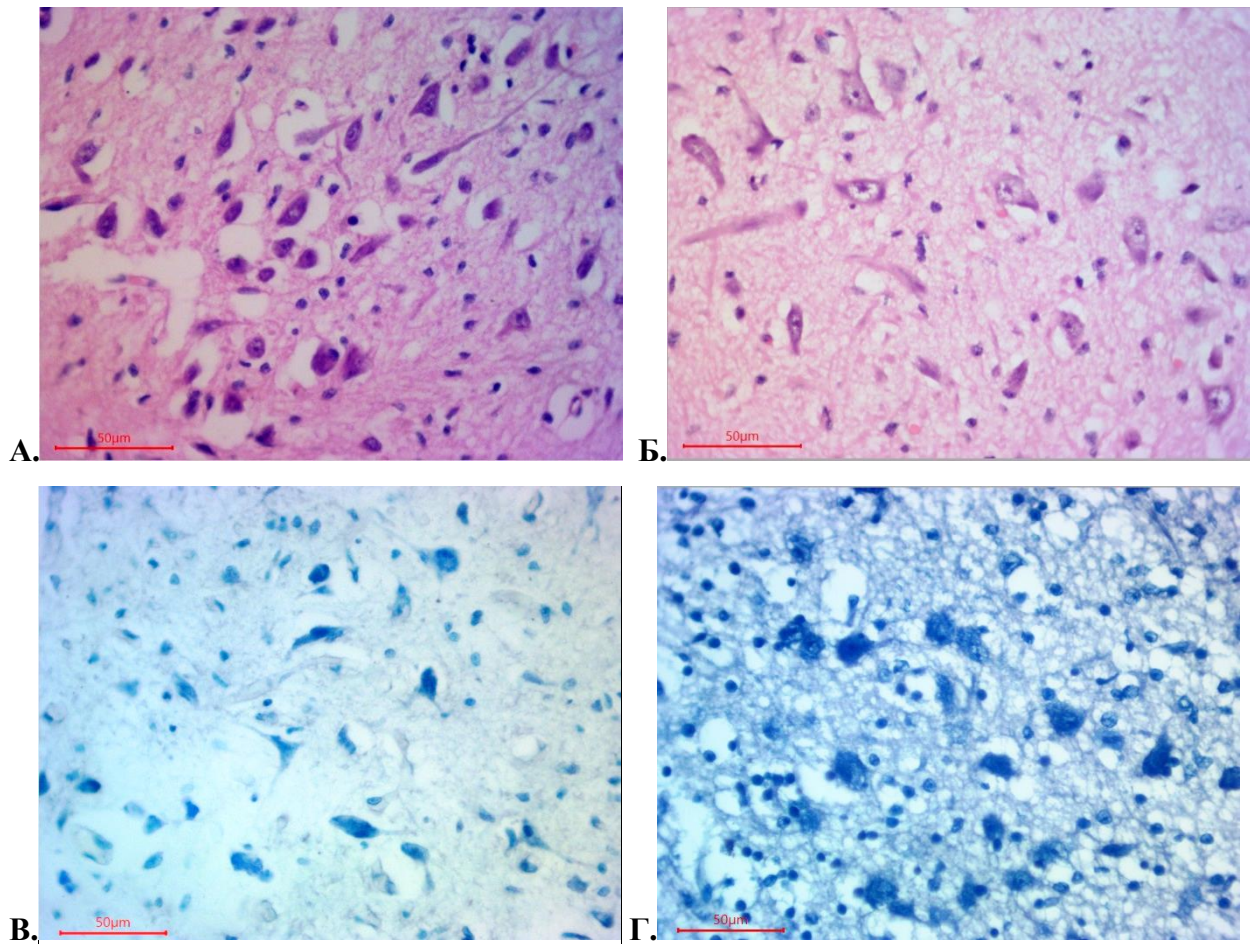


Рис. 7.3. Нейробласти та клітини глії заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини. А. У плода людини 25-26 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Б. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 20-21 тижнів. Метиленовий синій (методика по Ніслю); х400. Г. У плода людини 39-40 тижнів. Метиленовий синій (методика по Ніслю); х400.

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до S100 у ембріонів та плодів людини до 37-38 тижнів експресія S100 у нейробластах ЗЯБН була відсутня (рис. 7.4).

Слабкий рівень експресії S100 встановлено в цитоплазмі нейробластів ЗЯБН у плодів людини з 37-38 тижнів ( $3,1 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин) та у плодів людини 39-40 тижнів ( $3,5 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин). В ядрах нейробластів білок S100 не виявлений (див. рис. 7.4).



Середня площа нейробластів ЗЯБН в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижень (таблиця 7.2).

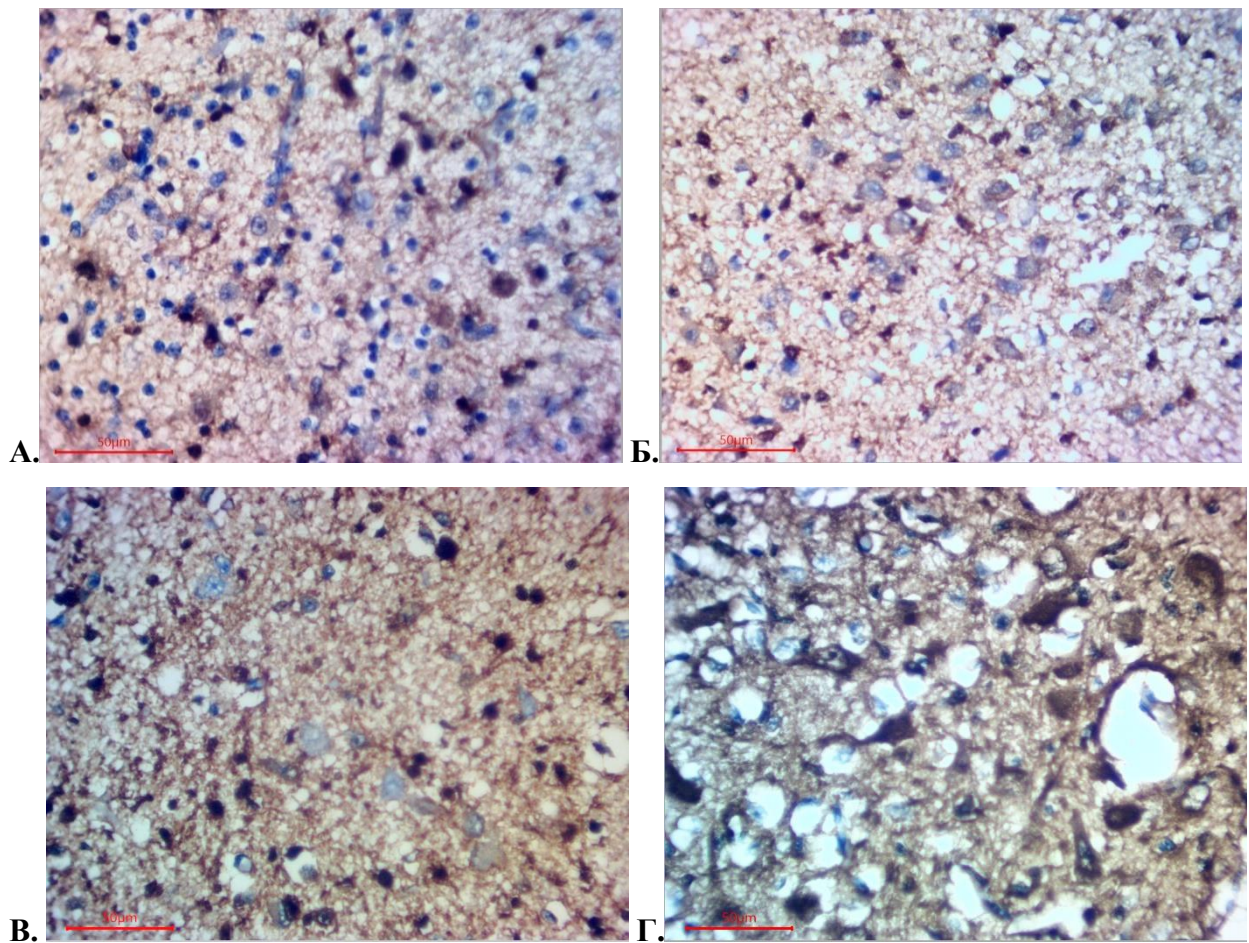


Рис. 7.4. Експресія імуногістохімічних маркерів в задньому ядрі блукаючого нерва у плодів людини. А. У плода людини 14-15 тижнів. S100; x400. Б. У плода людини 31-32 тижнів. S100; x400. В. У плода людини 33-34 тижні. S100; x400. Г. У плодів людини 37-38 тижнів. S100; x400.

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до синаптофізину у ембріонів та плодів людини експресію даного білка не виявлено в ЗЯБН (рис. 7.5). Експресію Vcl-2 та Ki-67 у нейроблестах виявлено не було.

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі нейробластів ЗЯБН у плодів людини між віковими групами 8-9, 10-11, 12-13 та 14-15, 17-18, 20-21, а також 31-32, 34-35 тижнів та відсутні статистично



значущі відмінності у плодів людини між віковими групами 12-13, 14-15 та 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-31, а також 34-35, 37-38, 39-40 тижнів (таблиця 7.2).

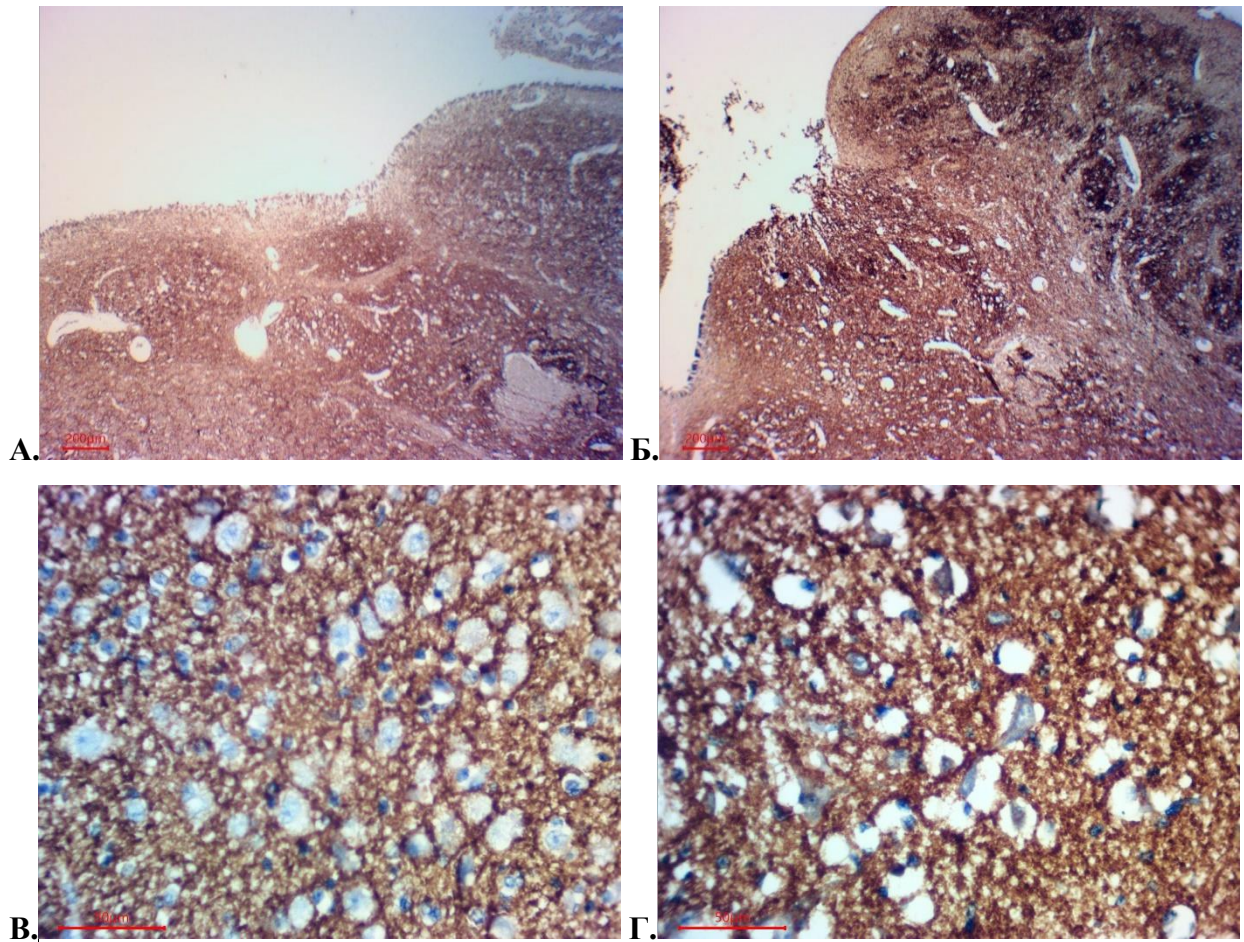


Рис. 7.5. Експресія імуногістохімічних маркерів в задньому ядрі блукаючого нерва у плодів людини. А. У плода людини 17-18 тижнів. Синаптофізин; x40. Б. У плода людини 37-38 тижнів. Синаптофізин; x40. В. У плода людини 17-18 тижнів. Синаптофізин; x400. Г. У плода людини 37-38 тижнів. Синаптофізин; x400.

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 7,2 рази більше значення середньої площі нейробластів ЗЯБН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів, так у плодів людини 8-9 тижнів середня площа нейробластів ЗЯБН становила  $32,1 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів -  $232,3 \pm 9,1$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Найвидший темп зростання середньої площі нейробластів ЗЯБН, на 69,2 % встановлено у віковій групі плодів людини 10-11 тижнів, в якій даний

показник становив  $54,3 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з віковою групою 8-9 тижнів, в якій аналогічний показник складав  $32,1 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 7.2

**Середня площа нейробластів та ядер нейробластів заднього ядра  
блукаючого нерва у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа, мм <sup>2</sup>	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	$32,1 \pm 0,9$	$12,1 \pm 0,4$
10-11	$54,3 \pm 1,7^{***}$	$20,2 \pm 0,7^{***}$
12-13	$68,8 \pm 1,9^*$	$29,8 \pm 1,1^*$
14-15	$72,3 \pm 2,2$	$30,3 \pm 0,9$
17-18	$101,3 \pm 3,7^{**}$	$32,2 \pm 1,3$
20-21	$148,3 \pm 5,3^{**}$	$33,1 \pm 1,0$
22-23	$153,3 \pm 5,5$	$34,1 \pm 1,1$
25-26	$160,8 \pm 6,1$	$45,5 \pm 1,5^*$
28-29	$172,3 \pm 6,4$	$48,2 \pm 1,2$
31-32	$184,7 \pm 5,9$	$49,6 \pm 1,7$
34-35	$226,3 \pm 6,7^*$	$50,3 \pm 1,4$
37-38	$227,7 \pm 8,3$	$81,1 \pm 2,9^{***}$
39-40	$232,3 \pm 9,1$	$123,3 \pm 3,7^{***}$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Дещо нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЗЯБН виявлені у плодів людини 17-18 та 20-21 тижнів, відповідно на 40,1 % та 46,4 %, в яких даний показник становив відповідно  $101,3 \pm 3,7$  мкм<sup>2</sup> та  $148,3 \pm 5,3$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,01$ ).

Ще нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЗЯБН виявлені у плодів людини 12-13 та 34-35 тижнів, відповідно на 26,7 % та 22,5 %, в яких даний показник становив відповідно  $68,8 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup> та  $226,3 \pm 6,7$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ).

Середня площа ядер нейробластів ЗЯБН в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тиждень (див. таблиця 7.2).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН у плодів людини між віковими групами 8-9, 10-11, 12-13 та 22-23, 25-26, а також 34-35, 37-38, 39-40 тижнів та відсутні статистично значущі відмінності у плодів людини між віковими групами 12-13, 14-15, 17-18, 20-21, 22-23 та 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів .

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 10,2 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Так, у плодів людини 8-9 тижнів середня площа ядер нейробластів ЗЯБН становила  $12,1 \pm 0,4$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів -  $123,3 \pm 3,7$  мкм<sup>2</sup>.

Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН, на 66,9 %, 61,2 % та 52,0 % встановлено у вікових групах плодів людини відповідно 10-11, 37-38 та 39-40 тижнів, в яких даний показник становив відповідно  $20,2 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>,  $81,1 \pm 2,9$  мкм<sup>2</sup> та  $123,3 \pm 3,7$  мкм<sup>2</sup> 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 тижнів, відповідно на 47,5 % та 33,4 %, в яких даний показник становив відповідно  $68,8 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup> та  $160,8 \pm 6,1$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ).

## 7.2 Структура та морфометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини з вадами розвитку

Праве та ліве ЗЯБН у сіамських близнюків 17-18 тижнів мають неправильну овальну форму та чіткі контури, складаються з трьох додаткових ядер (дорсального, вентрального, каудального) (рис. 7.6).

Площа ядра у правого торакоомфалопага праворуч становила  $0,14 \pm 0,003$  мм<sup>2</sup> та ліворуч -  $0,12 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>. Площа ядра у лівого торакоомфалопага праворуч -  $0,13 \pm 0,007$  мм<sup>2</sup>, ліворуч -  $0,12 \pm 0,006$  мм<sup>2</sup>.

ЗЯБН у сіамських близнюків 17-18 тижнів представлене нервовим клітинами полігональної та неправильної овальної форми (див. рис. 7.6).

Середня площа нейробластів ЗЯБН у правого торакоомфалопага становила  $102,1 \pm 3,4$  мкм<sup>2</sup>, у лівого торакоомфалопага -  $113,1 \pm 3,7$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа ядер нейробластів ЗЯБН у правого торакоомфалопага -  $39,2 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>, у лівого торакоомфалопага -  $35,9 \pm 3,2$  мкм<sup>2</sup>.

У сіамських близнюків експресію білка S100 в нейробластах ЗЯБН не виявлено. Також відсутня експресія в нейропілі синаптофізину, та в нейробластах відсутня експресія Vcl-2 та Ki-67 (див. рис. 7.6).

ЗЯБН у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом неправильної овальної форми, містило три суб'ядерні комплекси (рис. 7.7). Дане ядро у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом було представлене нервовими клітинами, які мають неправильну полігональну або веретеноподібну форму (див. рис. 7.5). Площа правого і лівого ЗЯБН у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом були однакові і дорівнювали  $0,09$  мм<sup>2</sup>. Середня площа нейробластів становила  $94,2 \pm 3,2$  мкм<sup>2</sup>. Середня площа ядер нейробластів складала  $30,0 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>.

Експресії досліджуваних імуногістохімічних маркерів в ЗЯБН у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом була відсутньою.



Таким чином, у плода людини з баштовим черепом встановлено в 1,9 рази менше значення середньої площі заднього ядра блукаючого нерва порівняно з відповідним показником у плодів людини без вад розвитку.

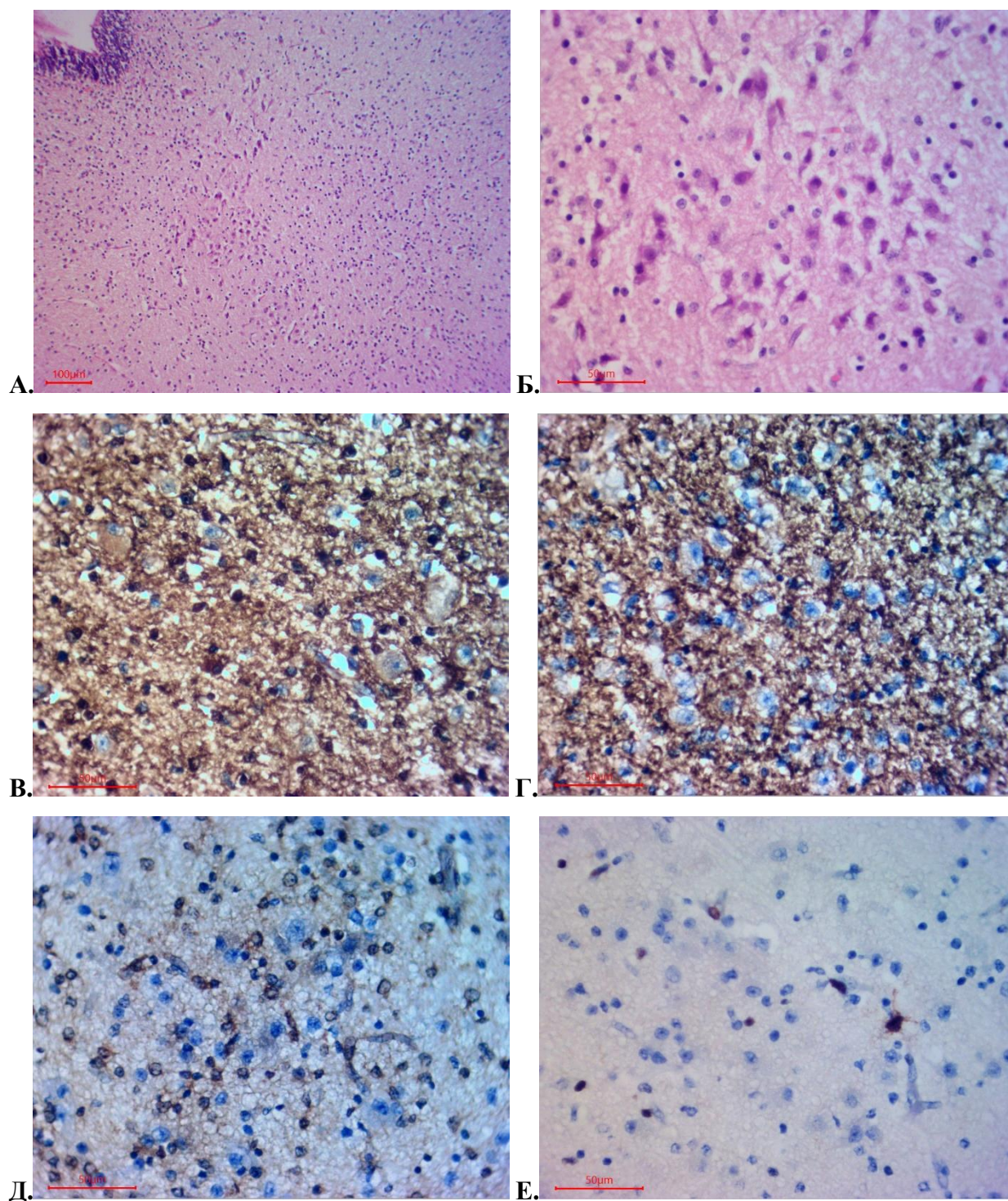


Рис. 7.6. Заднє ядро блукаючого нерва у плодів людини з мальформаціями. А. У правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Б. У правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. S100; х400. Г. У правого

торакоомфалопага 17-18 тижнів. Синаптофізин; х400. Д. У правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Vcl-2; х400. Е. У правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Ki-67; х400.

ЗЯБН у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою мали неправильну овальну форму та нечіткі контури, складались з двох додаткових ядер (дорсального, вентрального) (див. рис. 7.7). Площа ядра праворуч становила  $0,11 \pm 0,003 \text{ мм}^2$ , ліворуч -  $0,07 \pm 0,003 \text{ мм}^2$ .

ЗЯБН складалось з нервових клітин, які мали неправильну овальну форму. Середня площа нейробластів ЗЯБН у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою становила  $102,3 \pm 3,4 \text{ мкм}^2$ , середня площа ядер нейробластів -  $34,01 \pm 1,8 \text{ мкм}^2$ .

Експресія імуногістохімічних маркерів в ЗЯБН у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою була відсутньою на маркери S100, синаптофізин, Vcl-2 та Ki-67.

Таким чином, макроструктура заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою відповідала макроструктурі плодів людини 14-15 тижнів без вад розвитку.

Праве і ліве ЗЯБН у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* складались з трьох суб'ядер. Площа ядра праворуч становила  $0,12 \pm 0,003 \text{ мм}^2$ , ліворуч -  $0,13 \pm 0,003 \text{ мм}^2$ .

ЗЯБН утворювали нервові клітини, які мали неправильну овальну форму. Середня площа нейробластів ЗЯБН у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* становила  $101,4 \pm 4,2 \text{ мкм}^2$ , середня площа ядер нейробластів -  $35,2 \pm 1,3 \text{ мкм}^2$ .

Експресії досліджуваних імуногістохімічних маркерів в ЗЯБН у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* була відсутньою.

У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією сформоване ЗЯБН відсутнє. В типовому місці його розташування виявлено малодиференційовані



нейробласти, середня площа яких становить  $52,7 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів становить –  $22,5 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>.

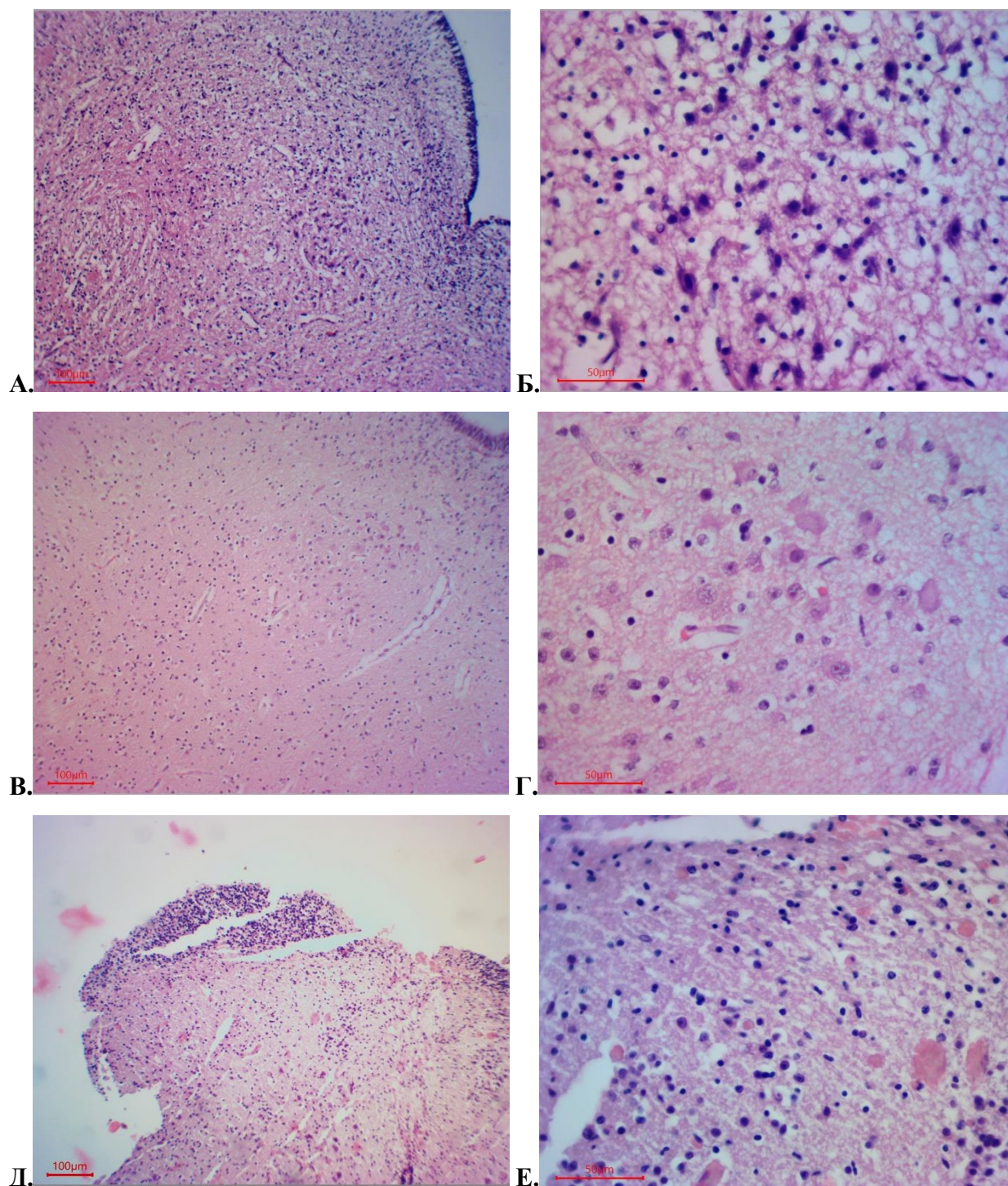


Рис. 7.7. Заднє ядро блукаючого нерва у плодів людини з мальформаціями. А. У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом. Гематоксилін-еозин; х40. Б. У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин; х40. Г. У плода людини 17-18 тижнів з крижово-



куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин; x400. Д. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією. Гематоксилін-еозин; x100. Г. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією. Гематоксилін-еозин; x400.

Реакція на досліджувані імуногістохімічні маркери у плода людини з аненцефалією відсутня.

### **Висновки:**

1. Остаточна макроструктура заднього ядра блукаючого нерва встановлена у плодів людини до 17-18 тижнів. Більш інтенсивний ріст даного ядра встановлено у плодів людини 10-11 та 17-18 тижнів. Остаточна структура та форма нервових клітин ядра під'язикового нерва встановлена у плодів людини до 20-21 тижня. Більш інтенсивний ріст нейробластів встановлено у плодів людини 10-11, а ядер нейробластів - у плодів людини 10-11, 37-38 та 39-40 тижнів.

2. Низький рівень експресії S100 встановлено в цитоплазмі нейробластів ЗЯБН у плодів людини з 37-38 тижнів. В ядрах нейробластів білок S100 не виявлений. На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до синаптофізину у ембріонів та плодів людини експресію даного білка в задньому ядрі блукаючого нерва не виявлено.

3. Макроструктура заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою відповідала макроструктурі плодів людини 14-15 тижнів без вад розвитку. У плода людини з баштовим черепом встановлено в 1,9 рази менше значення середньої площі заднього ядра блукаючого нерва порівняно з відповідним показником у плодів людини без вад розвитку. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією сформоване заднє ядро блукаючого нерва відсутнє, в типовому місці його розташування виявлено малодиференційовані цитохромні нейробласти.

Результати дослідження викладені у даному розділі оприлюднені у наступних друкованих роботах: [52, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 82, 342].

**РОЗДІЛ 8**  
**СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ, МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ**  
**ЧУТЛИВИХ ЯДЕР ЧЕРЕПНИХ НЕРВІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У**  
**ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ БЕЗ ВАД РОЗВИТКУ**  
**ТА ПРИ МАЛЬФОРМАЦІЯХ**

8.1 Морфо- та гістогенез ядра одинокого шляху довгастого мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини

Пучки волокон одинокого шляху визначаються у ебріонів людини з 6-7 тижнів (рис.8.1).

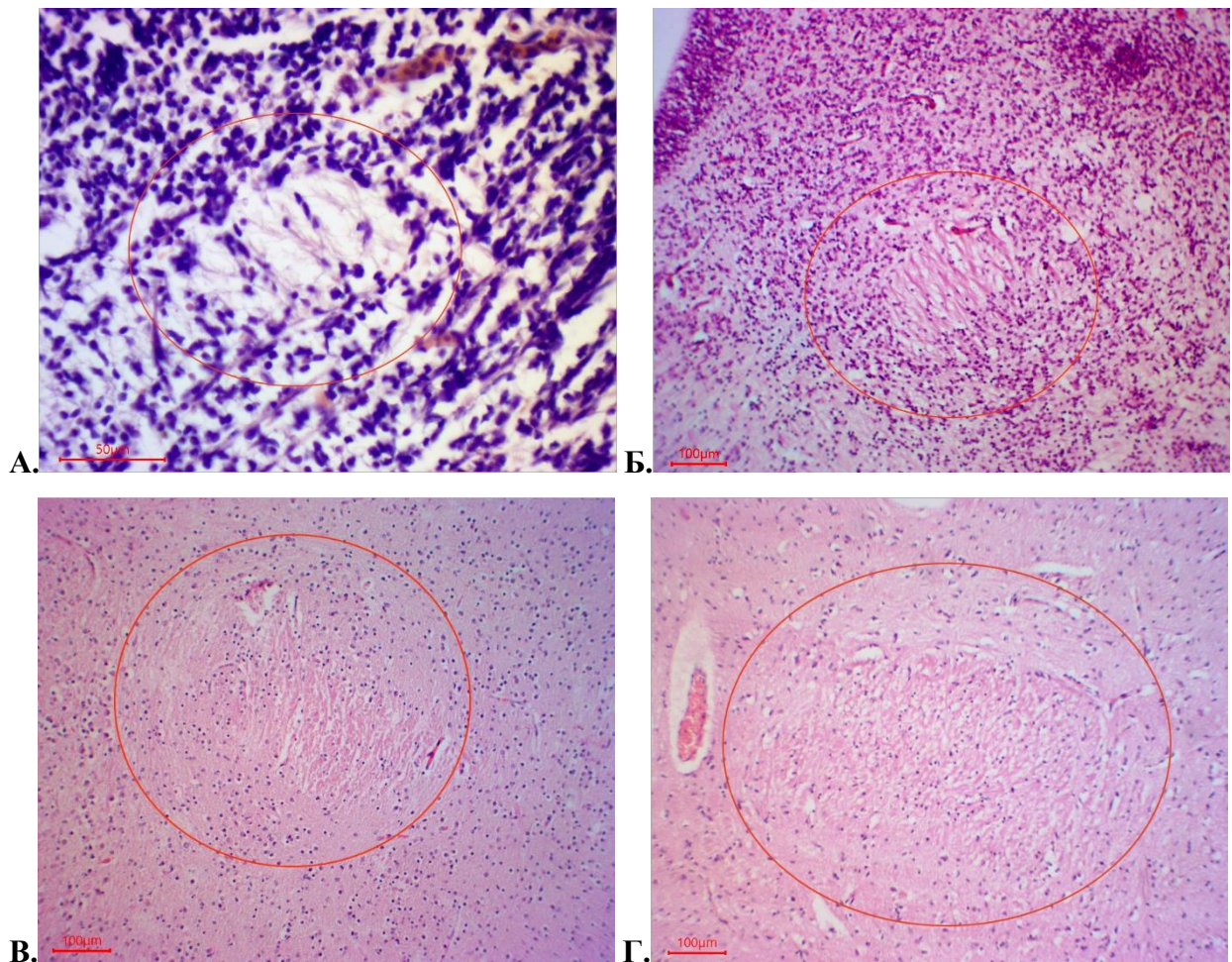


Рис. 8.1. Ядро одинокого шляху у ебріонів та плодів людини. А. У ебріона людини 6-7 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Б. У плода людини 8-9 тижнів.

Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . В. У плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . Г. У плодів людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ .

Безпосередньо прилягають до волокон одинокого шляху проміжне, присереднє, дорсо-медіальне та вентролатеральне суб'ядра ядра одинокого шляху (ЯОШ), межі між якими неможливо визначити на гістологічних препаратах забарвлених гематоксилін-еозином, але контури між ними та оточуючою мозковою речовиною чітко визначалися.

ЯОШ було виявлено у плодів людини 8-9 тижнів. З 6-7 до 39-40 тижнів поряд зі збільшенням ядра в розмірах зростала кількість пучків в одинокому шляху (див. рис.8.1), тому морфометричні параметри ядра розраховувались нами без врахування волокон одинокого шляху.

Середня площа ЯОШ в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижнів (таблиця 8.1).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ЗЯБН між віковими групами ембріонів та плодів людини 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 17-18, 20-21 та 34-35, 37-38, 39-40 тижнів та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів.

У плодів людини 8-9 тижнів середня площа правого та лівого ЯОШ правого ЯОШ становила  $0,041 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,041 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів середня площа правого ядра становила  $1,352 \pm 0,046$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $1,371 \pm 0,055$  мм<sup>2</sup>. Встановлено в 33,0 рази більше значення середньої площі правого ЯОШ та в 40,3 рази більше значення площі лівого ЯОШ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Найбільший темп зростання середньої площі ЯОШ, в 5,3 рази правого ядра та в 6,4 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 12-13 тижнів, в якій середня площа правого ЯОШ становила  $0,281 \pm 0,009$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,271 \pm 0,009$  мм<sup>2</sup> порівняно з показниками у плодів людини 10-11 тижнів, в

якій середня площа правого ЯОШ становила  $0,053 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,042 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 8.1

**Середня площа ядра одинокого шляху у ембріонів та плодів людини  
різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа ядра одинокого шляху, мм <sup>2</sup>	
	Праве ядро	Ліве ядро
8-9	$0,041 \pm 0,001$	$0,034 \pm 0,001$
10-11	$0,053 \pm 0,002^*$	$0,042 \pm 0,001^*$
12-13	$0,281 \pm 0,009^{***}$	$0,271 \pm 0,009^{***}$
14-15	$0,318 \pm 0,011^*$	$0,331 \pm 0,011^*$
17-18	$0,382 \pm 0,013^*$	$0,414 \pm 0,014^*$
20-21	$0,514 \pm 0,034^*$	$0,497 \pm 0,025^*$
22-23	$0,532 \pm 0,015$	$0,546 \pm 0,026$
25-26	$0,551 \pm 0,022$	$0,577 \pm 0,037$
28-29	$0,587 \pm 0,021$	$0,591 \pm 0,023$
31-32	$0,615 \pm 0,033$	$0,627 \pm 0,022$
34-35	$0,631 \pm 0,024$	$0,654 \pm 0,021$
37-38	$1,036 \pm 0,037^{**}$	$1,092 \pm 0,042^{**}$
39-40	$1,352 \pm 0,046^*$	$1,371 \pm 0,055^*$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Децо нижчі темпи зростання середньої площі ЯОШ виявлені у плодів людини 37-38 тижнів, на 64,1 % правого та на 66,9 % лівого ядра, в якій середня площа правого ЯОШ становила  $1,036 \pm 0,037$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $1,092 \pm 0,042$  мм<sup>2</sup> порівняно з віковою групою плодів людини 34-35 тижнів, в якій середня площа правого ЯОШ становила  $0,631 \pm 0,024$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,654 \pm 0,021$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).



Майже однаково швидкі темпи зростання 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 тижнів відповідно для правого та лівого ядра на 29,3 % та 23,5 %, 13,25 % та 22,1 %, 20,1 % та 25,1 %, 34,6 % та 20 %, 30,5 % та 25,5 % ( $p < 0,05$ ) (див. таблиця 8.1).

У плодів людини 8-9 тижнів нейробласти ЯОШ мали вигляд мілких кулястих цитохромних клітин, які розташовувались по периметру волокон одиночного шляху (рис. 8.2). Починаючи з 14-15 тижнів в ЯОШ виявлено каріохромні нейробласти (див. рис. 8.2).

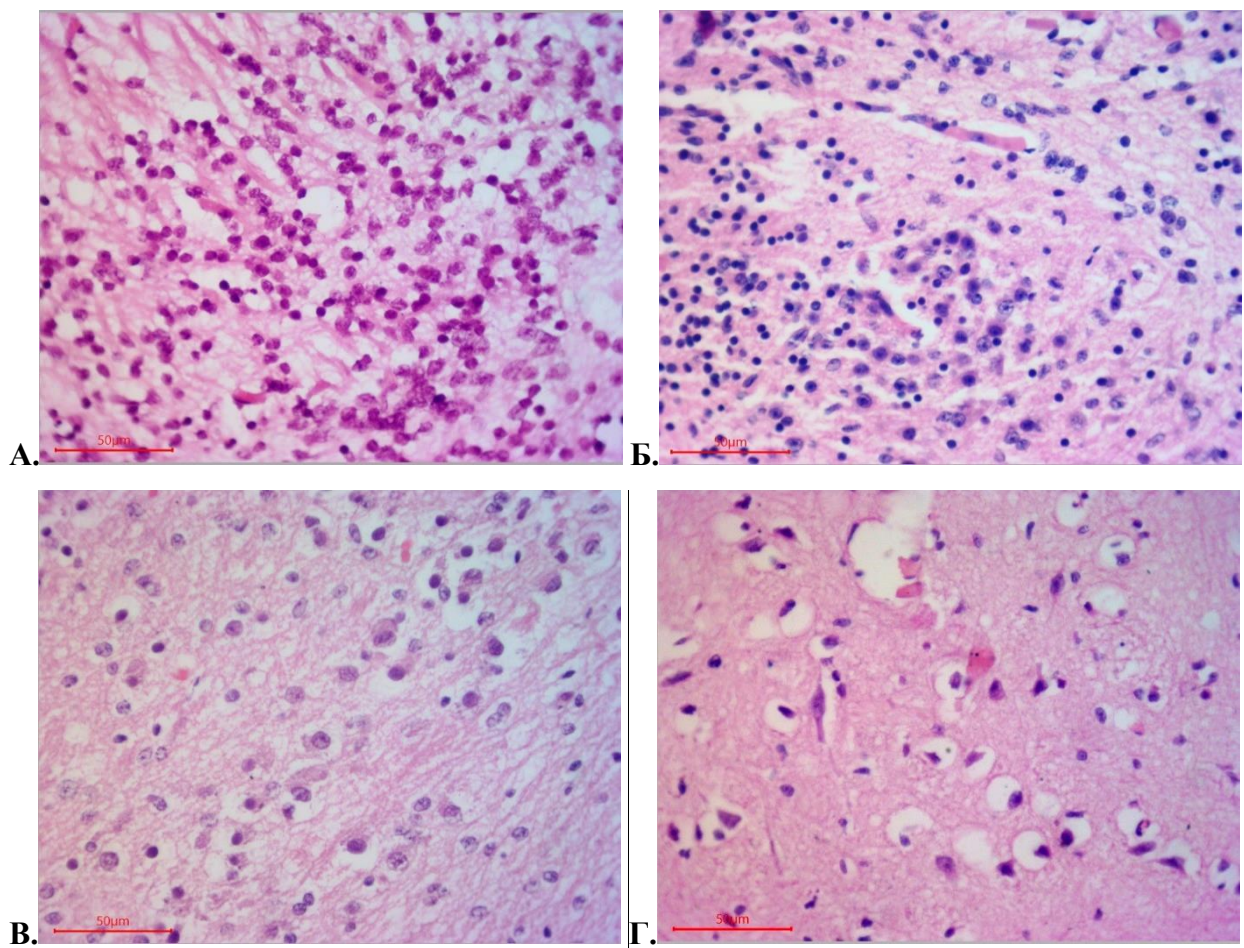


Рис. 8.2. Нейробласти та клітини глії ядра одиночного шляху у плодів людини. А. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Б. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Г. У плода людини 25-26 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.

У плодів людини з 17-18 тижня в ЯОШ виявлені соматохромні нейробласти, які містили еозинофільну цитоплазму та базofilне гомогенно забарвлення та ексцентрично розташоване ядро (див. рис. 8.2). Також змінювалась і форма нервових клітин з кулястої на овальну.

У плодів людини 20-21 тижня в ЯОШ виявлено полігональні та веретеноподібні нейробласти (див. рис. 8.2). З 25-26 тижня в ядрах нейробластів визначалось ядерце, а з 34-35 тижнів – гетерохроматин в ядрах та речовина Ніссля в цитоплазмі нейробластів (див. рис. 8.2, рис. 8.3).

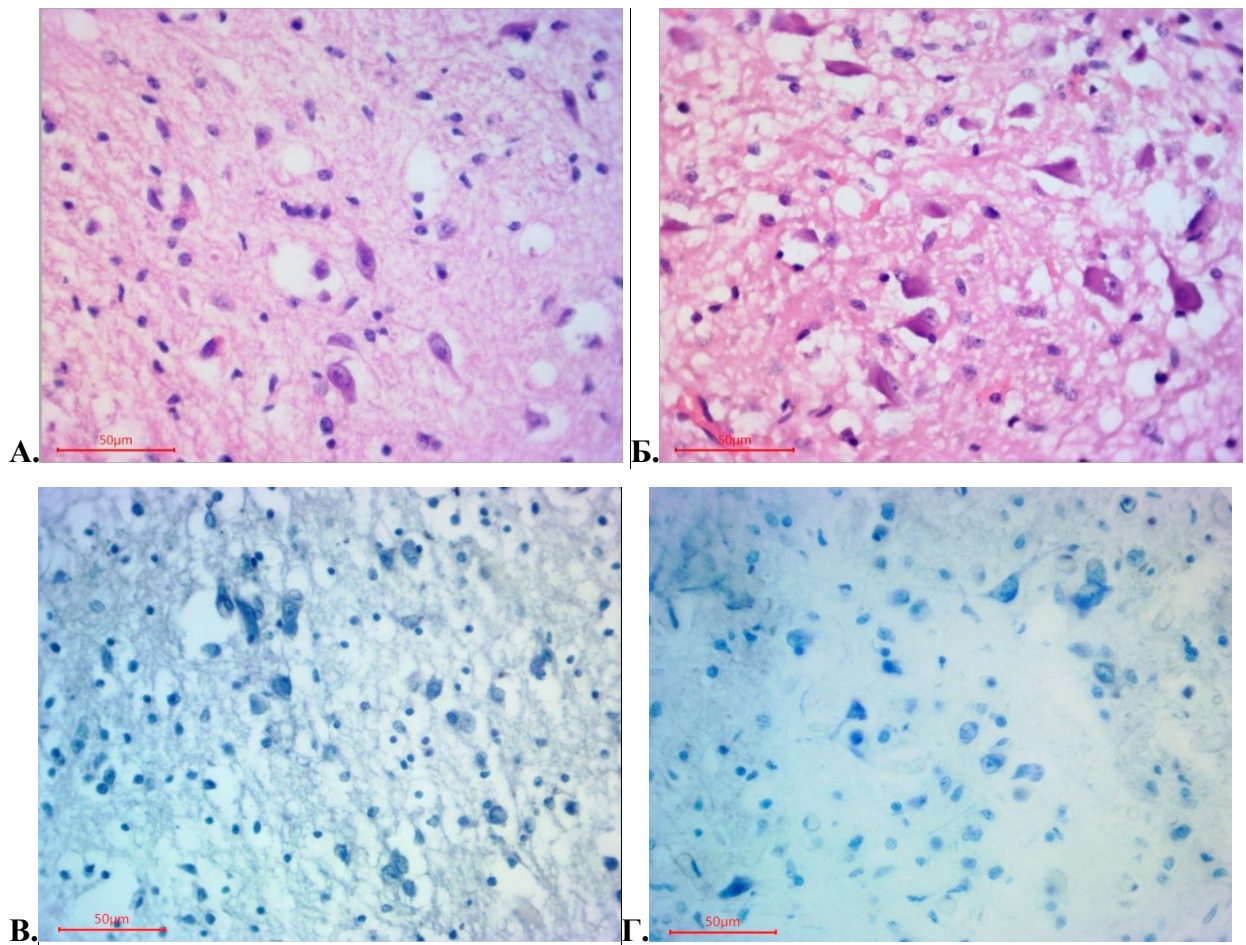


Рис. 8.3. Нейробласти та клітини глії ядра одинокого шляху у плодів людини. А. У плода людини 34-35 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Б. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 25-26 тижнів. Метиленовий синій (методика по Нісслю); х400. Г. У плода людини 34-35 тижнів. Метиленовий синій (методика по Нісслю); х400.



З 25-26 по 39-40 тиждень в ЯОШ стає більшою кількість полігональних нейробластів і у плодів людини 39-40 тижнів вони займали все поле зору, частка нейробластів веретеноподібної форми складала до 5%. Кількість нейробластів та щільність їх розташування була найбільшою у дорсомедіальній частині ядра і зберігалась такою у всіх досліджуваних плодів людини.

Експресія S100 в нейробластах ЯОШ у ембріонів та плодів людини різного гестаційного терміну була відсутня. Протягом пренатального онтогенезу виявлена лише експресія S100 в гліобластах даного ядра (рис. 8.4). На препаратах довгастого мозку забарвлених антитілами до синаптофізину з 14-15 до 39-40 тижнів визначали сильну експресію даного маркера у вентролатеральному суб'ядрі та відсутню експресію в інших суб'ядрах ЯОШ (див. рис. 8.4). Експресія Vcl-2 та Ki-67 в нейробластах ЯОШ була відсутня.

Середня площа нейробластів ЯОШ в процесі плодового періоду пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тиждень (таблиця 8.2).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі нейробластів ЯОШ у плодів людини між віковими групами 14-15, 17-18; 20-21, 22-23; 25-26, 28-29; 31-32, 34-35; 37-38, 39-40 тижнів та відсутні статистично значущі відмінності даного показника у плодів людини між віковими групами 8-9, 10-11, 12-13, 14-15; 17-18, 20-21; 22-23, 25-26; 28-29, 31-32 та 34-35, 37-38 тижнів.

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 5,2 рази більше значення середньої площі нейробластів ЯОШ порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів, так у плодів людини 8-9 тижнів середня площа нейробластів ЯОШ становила  $33,7 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів -  $174,2 \pm 5,8$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Найшвидший темп зростання середньої площі нейробластів ЯОШ, на 47,3% встановлено у віковій групі плодів людини 17-18 тижнів, в якій даний

показник становив  $58,2 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з даним показником у плодів людини 14-15 тижнів, в якій його значення було  $39,5 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

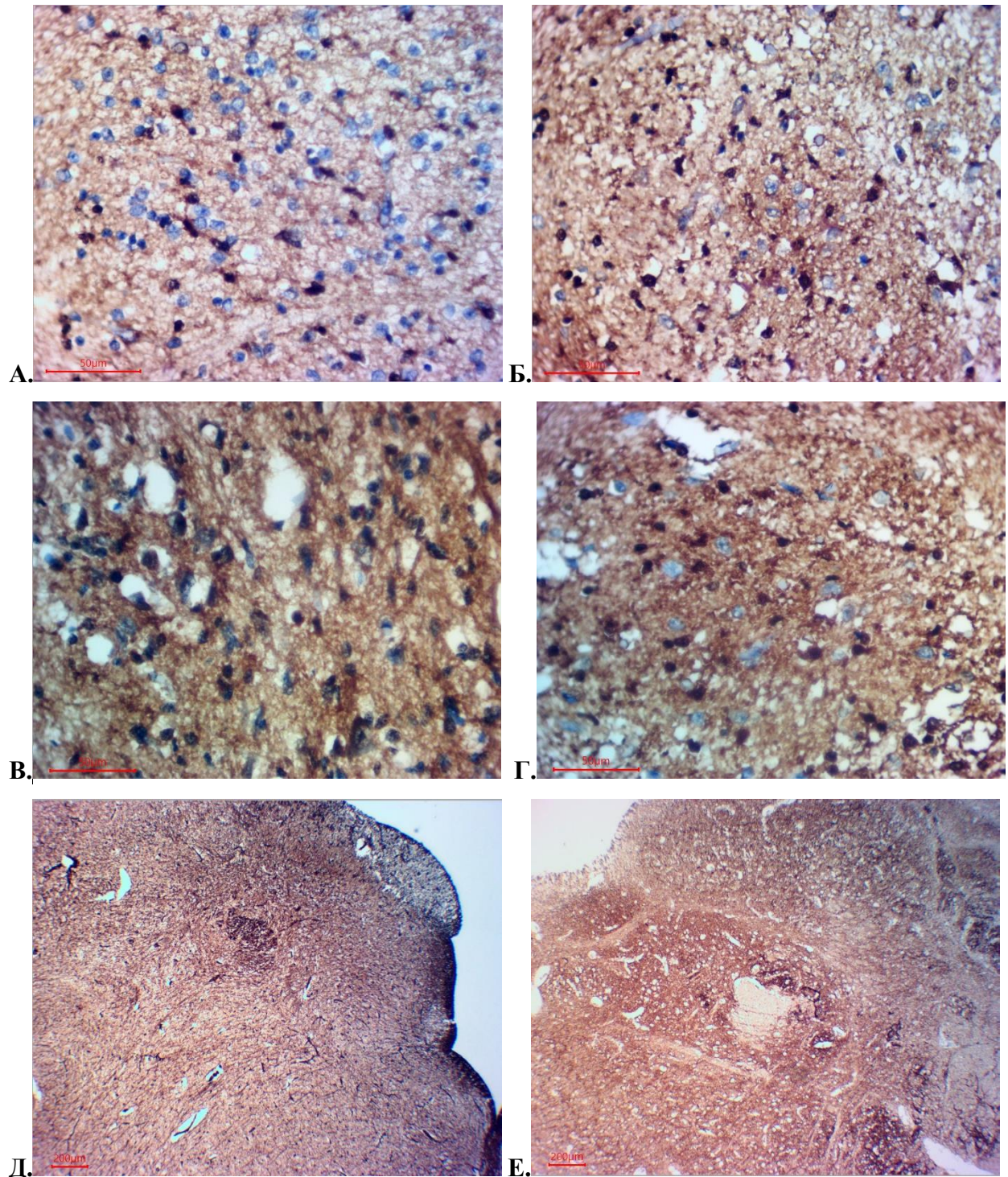


Рис. 8.4. Експресія імуногістохімічних маркерів в ядрі самотнього шляху у плодів людини. А. У плода людини 17-18 тижнів. S100; х400. Б. У плода людини 25-26 тижнів. S100; х400. В. У плода людини 34-35 тижнів. S100; х400. Г. У плодів людини 37-38 тижнів. S100; х400. Д. У плода людини 14-15 тижнів. Синаптофізин; х40. Е. У плода людини 37-38 тижнів. Синаптофізин; х40.

Таблиця 8.2

**Середня площа нейробластів та ядер нейробластів ядра одинокого шляху у ембріонів та плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа, мм <sup>2</sup>	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	33,7±0,9	14,2±0,4
10-11	35,3±1,1	15,1±0,7
12-13	37,1±1,2	14,7±0,6
14-15	39,5±1,3	21,2±0,8**
17-18	58,2±1,9**	32,1±1,1***
20-21	60,1±2,1	31,9±1,1
22-23	75,2±2,4*	32,4±0,9
25-26	81,3±2,6	33,5±1,1
28-29	97,2±3,1	38,2±1,3
31-32	105,2±3,4	37,7±1,2
34-35	133,8±4,3*	62,1±2,1***
37-38	135,4±4,8	65,9±2,2
39-40	174,2±5,8*	101,4±3,2**

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Децю нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЯОШ виявлені у плодів людини 22-23, 34-35, 39-40 та 28-29 тижнів, відповідно на 25,1 % та 27,2 %, 28,7 % та 19,6 %, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ) (див. таблиця 8.2).

Середня площа ядер нейробластів ЯОШ в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижень (див. таблиця 8.2).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ядер нейробластів ЯОШ у плодів людини між віковими групами 12-13, 14-15, 17-18

та 31-32, 34-35 а також 37-38, 39-40 тижнів та відсутні статистично значущі відмінності у плодів людини між віковими групами 8-9, 10-11, 12-13 та 17-18, 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32 та 34-35, 37-38 тижнів.

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 7,1 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЯОШ порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Так, у плодів людини 8-9 тижнів середня площа ядер нейробластів ЯОШ становила  $14,2 \pm 0,4$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів -  $101,4 \pm 3,2$  мкм<sup>2</sup>.

Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів ЯОШ, на 64,7% встановлено у плодів людини 34-35 тижнів, в яких даний показник становить відповідно  $62,1 \pm 2,1$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з  $37,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 31-32 тижня ( $p < 0,001$ ).

Децю нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯОШ виявлені у плодів людини 17-18 та 39-40 тижнів, відповідно на 51,4 % та 53,9 %, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,001$ ). У плодів людини 14-15 тижнів середня площа ядер нейробластів становила  $21,2 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>, тоді як у плодів людини 17-18 тижнів середня площа ядер нейробластів становила  $32,1 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>. У плодів людини 39-40 тижнів середня площа ядер нейробластів становила  $101,4 \pm 3,2$  мкм<sup>2</sup>, тоді як у плодів людини 37-38 тижнів середня площа ядер нейробластів становила  $65,9 \pm 2,2$  мкм<sup>2</sup>.

Ще нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів, на 44,2 % виявлені у плодів людини 14-15 тижнів, в яких даний показник становив відповідно  $21,2 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з  $14,7 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 12-13 тижня ( $p < 0,01$ ).

8.2 Морфо- та гістогенез спинномозкового ядра трійчастого нерва довгастого мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини



У плодів людини з 8-9 тижнів до 39-40 тиждень спинномозкове ядро трійчастого нерва (СЯТН) неправильної форми, розташоване в типовому місці довгастого мозку, немає чітких контурів (рис. 8.5).

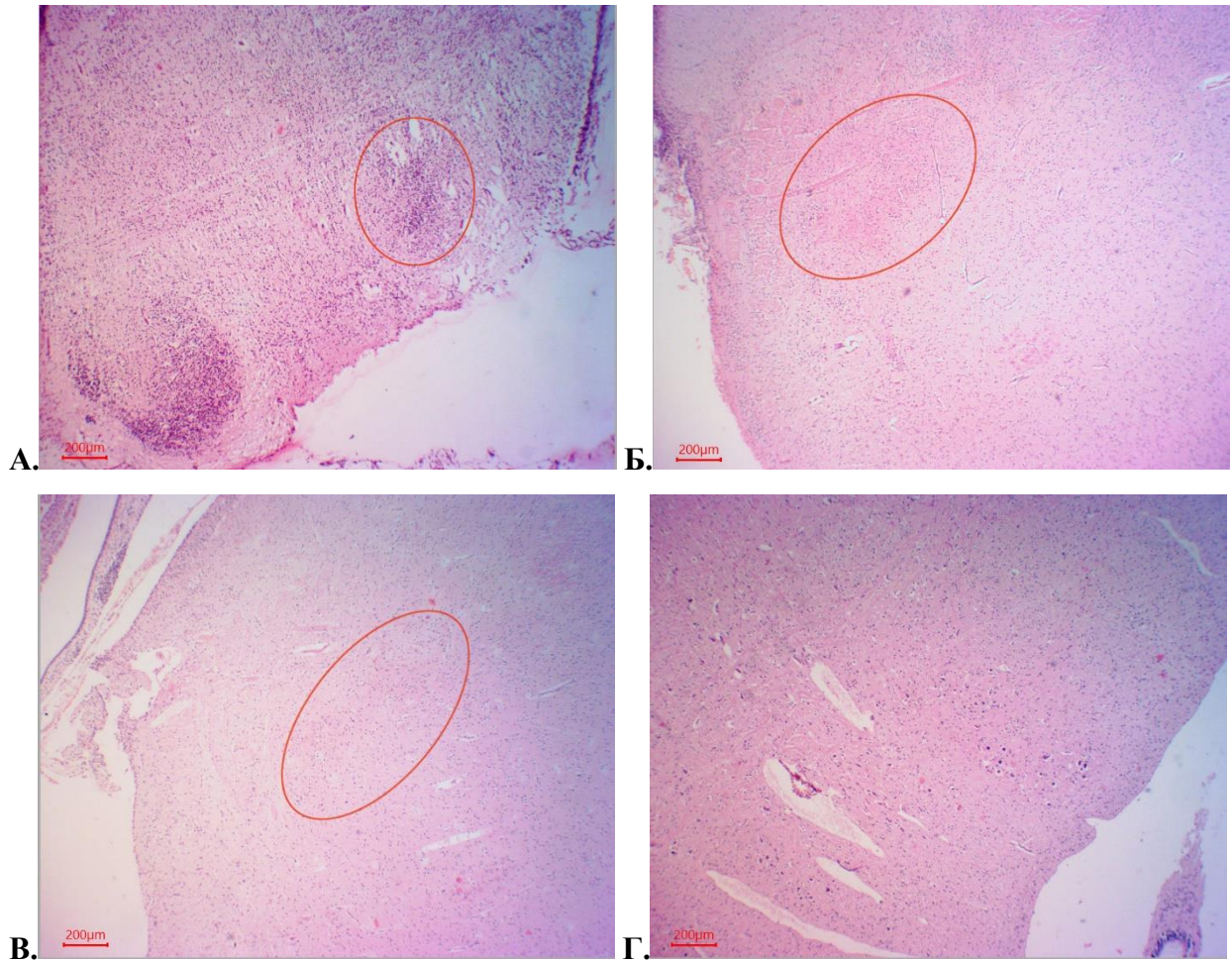


Рис. 8.5. Спинномозкове ядро трійчастого нерва у плодів людини. А. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Б. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. В. У плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40. Г. У плодів людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40.

Дане ядро містить три суб'ядра: каудальне, інтерполярне та оральне. Каудальне ядро досягає четвертого шийного сегмента, оральне – моста, а інтерполярне – власне міститься в довгастому мозку.

У виконаному дослідженні визначено морфометричні параметри та досліджено структуру інтерполярного суб'ядра СЯТН.

Середня площа СЯТН в процесі пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижень (таблиця 8.3). У плодів людини 8-9 тижнів середня площа правого СЯТН становила  $0,070 \pm 0,002$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,080 \pm 0,001$  мм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів середня площа правого ядра становила  $1,81 \pm 0,07$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $1,76 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>. Встановлено в 25,8 рази більше значення середньої площі правого СЯТН та в 22,0 рази більше значення площі лівого СЯТН у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі СЯТН між віковими групами плодів людини 8-9, 10-11, 12-13, 14-15 та 17-18, 20-21, а також 25-26, 28-29, 31-32 тижнів, та відсутні відмінності між віковими групами плодів людини 14-15, 17-18 та 20-21, 22-23, 25-26, а також 31-32, 34-35, 37-38, 39-40 тижнів.

Найбільший темп зростання середньої площі СЯТН, в 2,0 рази правого ядра та в 3,1 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 12-13 тижнів, в якій середня площа правого СЯТН становила  $0,28 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,37 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup> порівняно з показниками у плодів людини 10-11 тижнів, в якій середня площа правого СЯТН становила  $0,140 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,120 \pm 0,004$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Також високі темпи зростання середньої площі СЯТН, в 2,0 рази правого ядра та в 0,5 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 10-11 тижнів порівняно з показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ).

Дещо нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН виявлені у плодів людини 14-15 тижнів, на 67,9 % правого та на 32,4 % лівого ядра, в якій середня площа правого СЯТН становила  $0,47 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,49 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup> порівняно з віковою групою плодів людини 12-13 тижнів, в якій середня площа правого СЯТН становила  $0,28 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,37 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН встановлені у плодів людини 20-21 та 28-29 тижнів. Так, у плодів людини 20-21 тижня середня площа правого СЯТН становила  $0,68 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, що на 30,8 % більше від



аналогічного параметра у плодів людини 17-18 тижнів, у яких середня площа правого СЯТН становила  $0,52 \pm 0,02 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,01$ ). У плодів людини 20-21 тижня середня площа лівого СЯТН становила  $0,65 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ , що на 25,5 % більше від аналогічного параметра у плодів людини 17-18 тижнів, у яких середня площа лівого СЯТН становила  $0,55 \pm 0,02 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 8.3

**Середня площа спинномозкового ядра трійчастого нерва у плодів  
людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа спинномозкового ядра трійчастого нерва, мм <sup>2</sup>	
	Праве ядро	Ліве ядро
8-9	$0,070 \pm 0,002$	$0,080 \pm 0,003$
10-11	$0,140 \pm 0,005^{***}$	$0,120 \pm 0,004^{***}$
12-13	$0,28 \pm 0,01^{***}$	$0,37 \pm 0,01^{***}$
14-15	$0,47 \pm 0,01^{***}$	$0,49 \pm 0,01^{***}$
17-18	$0,52 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,02$
20-21	$0,68 \pm 0,01^{**}$	$0,69 \pm 0,01^{**}$
22-23	$0,79 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,02$
25-26	$0,79 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,03$
28-29	$1,08 \pm 0,04^{**}$	$1,12 \pm 0,04^{**}$
31-32	$1,26 \pm 0,04^*$	$1,32 \pm 0,05^*$
34-35	$1,38 \pm 0,05$	$1,44 \pm 0,05$
37-38	$1,61 \pm 0,06$	$1,57 \pm 0,06$
39-40	$1,81 \pm 0,07$	$1,76 \pm 0,06$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

У плодів людини 28-29 тижнів середня площа правого СЯТН становила  $1,08 \pm 0,04 \text{ мм}^2$ , лівого –  $1,12 \pm 0,04 \text{ мм}^2$ , що відповідно на 36,7 % та 34,9 % більше

від аналогічних параметрів у плодів людини 25-26 тижнів, в яких середня площа правого СЯТН становила  $0,79 \pm 0,03 \text{ мм}^2$ , лівого –  $0,83 \pm 0,03 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,01$ ).

Ще нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН встановлені у плодів людини 31-32 тижнів. У плодів людини 31-32 тижнів середня площа правого СЯТН становила  $1,26 \pm 0,04 \text{ мм}^2$ , лівого –  $1,32 \pm 0,05 \text{ мм}^2$ , що відповідно на 16,7 % та 17,9 % більше від аналогічних параметрів у плодів людини 28-29 тижнів ( $p < 0,05$ ).

У плодів людини 8-9 тижнів дане ядро представлене кулястими цитохромними нейробластами з інтенсивно базофільним ядром, яке займало майже весь вміст клітини (рис. 8.6).

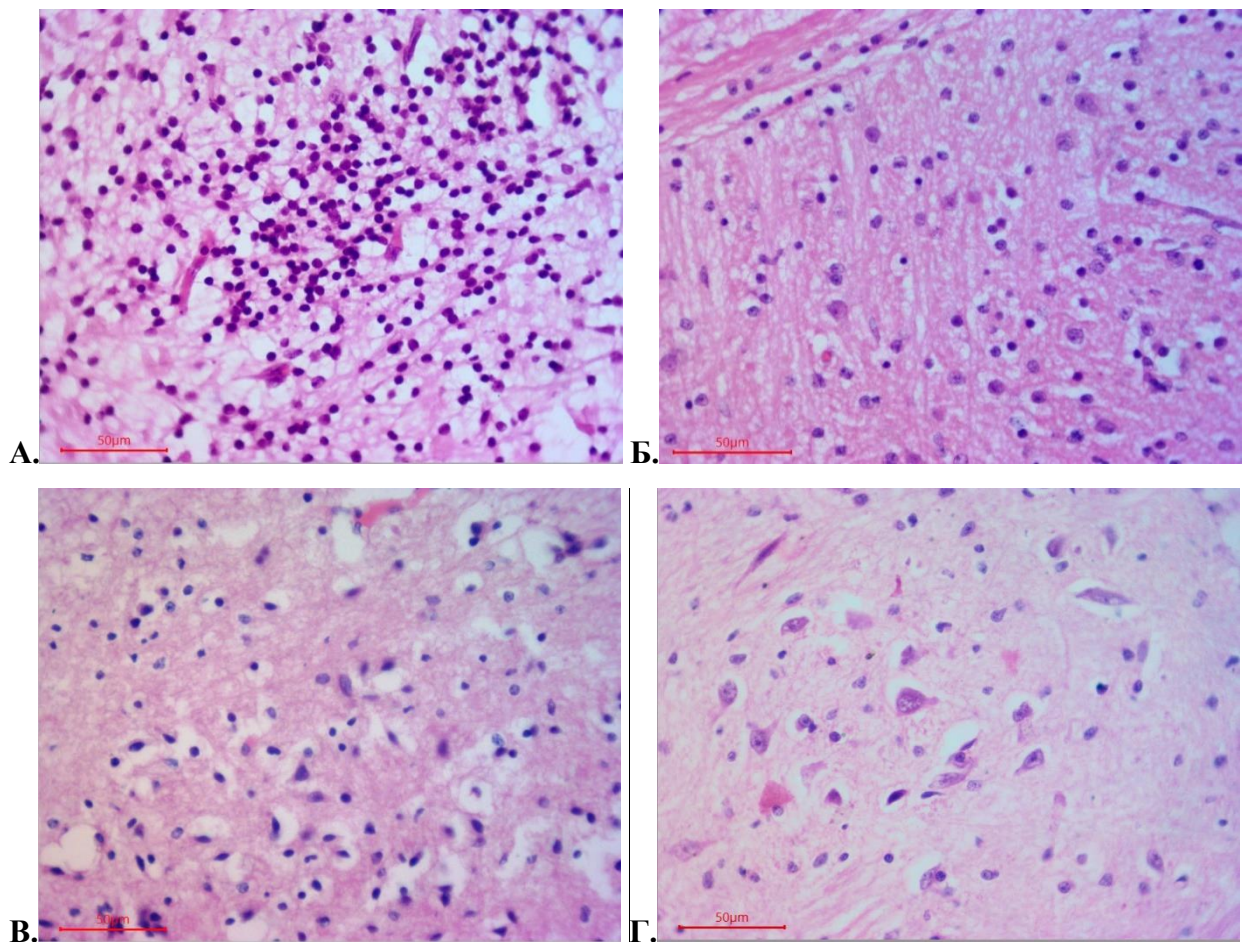


Рис. 8.6. Нейробласти та клітини глії спинномозкового ядра трійчастого нерва у плодів людини. А. У плода людини 8-9 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Б. У плода людини 14-15 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. У плода людини 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . Г. У плода людини 25-26 тижнів. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

З 14-15 тижнів в СЯТН виявлено каріохромні кулястої форми нейробласти з гомогенно забарвленою еозинофільною цитоплазмою (див. рис. 8.6). Вміст каріохромних нейробластів в СЯТН ставав більшим з кожною наступною віковою групою. З 17-18 тижнів виявлені соматохромні нейробласти, змінювалась їх форма на овальну. З 25-26 тижнів були виявлені полігональні клітини (див. рис. 8.6). У плодів людини 25-26 тижнів в ядрі нейробластів СЯТН виявлялось ядрце, а з 34-35 тижнів – гетерохроматин (див. рис. 8.6, рис. 8.7).

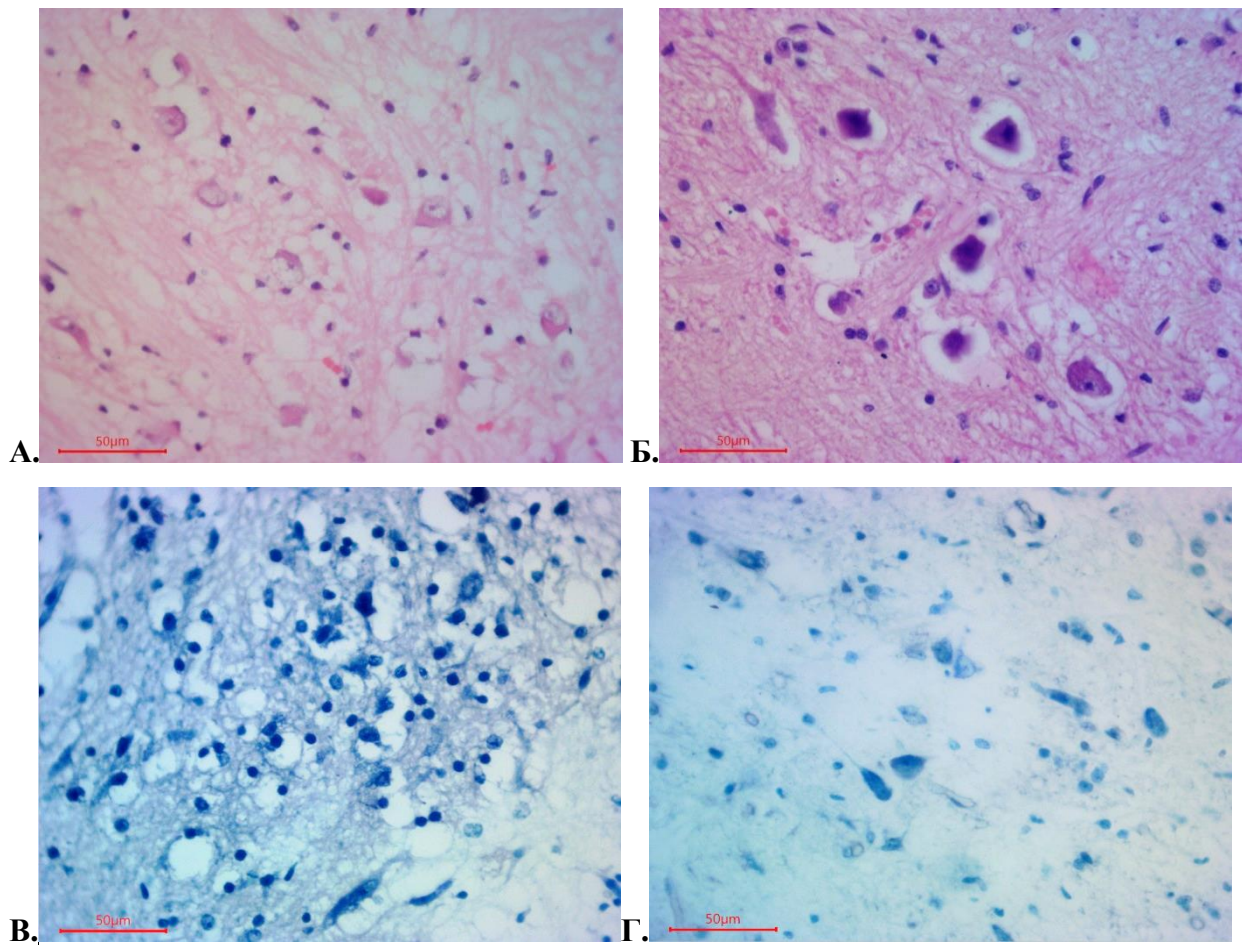


Рис. 8.7. Нейробласти та клітини глії спинномозкового ядра трійчастого нерва у плодів людини. А. У плода людини 34-35 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. Б. У плода людини 39-40 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400. В. У плода людини 17-18 тижнів. (методика по Нісслю); х400. Г. У плода людини 25-26 тижнів. (методика по Нісслю); х400.



У плодів людини 39-40 тижнів дане ядро представлено полігональними нервовими клітинами з гетерогенним ядром, в якому визначається ядерець і гетерохроматин (див. рис. 8.7).

На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до S100 у плодів людини до 34-35 тижнів експресія S100 у нейробластах СЯТН була відсутня. З 34-35 тижня встановлено дифузний характер експресії даного маркера в цитоплазмі нейробластів (рис. 8.8). У плодів людини з 34-35 до 39-40 тижнів встановлено низький рівень експресії S100 у нейробластах СЯТН: у плодів 34-35 тижнів –  $7,2 \pm 0,1$  % S100 позитивних клітин, у плодів людини 37-38 –  $10,2 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин, у плодів людини 39-40 тижнів –  $14,9 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин.

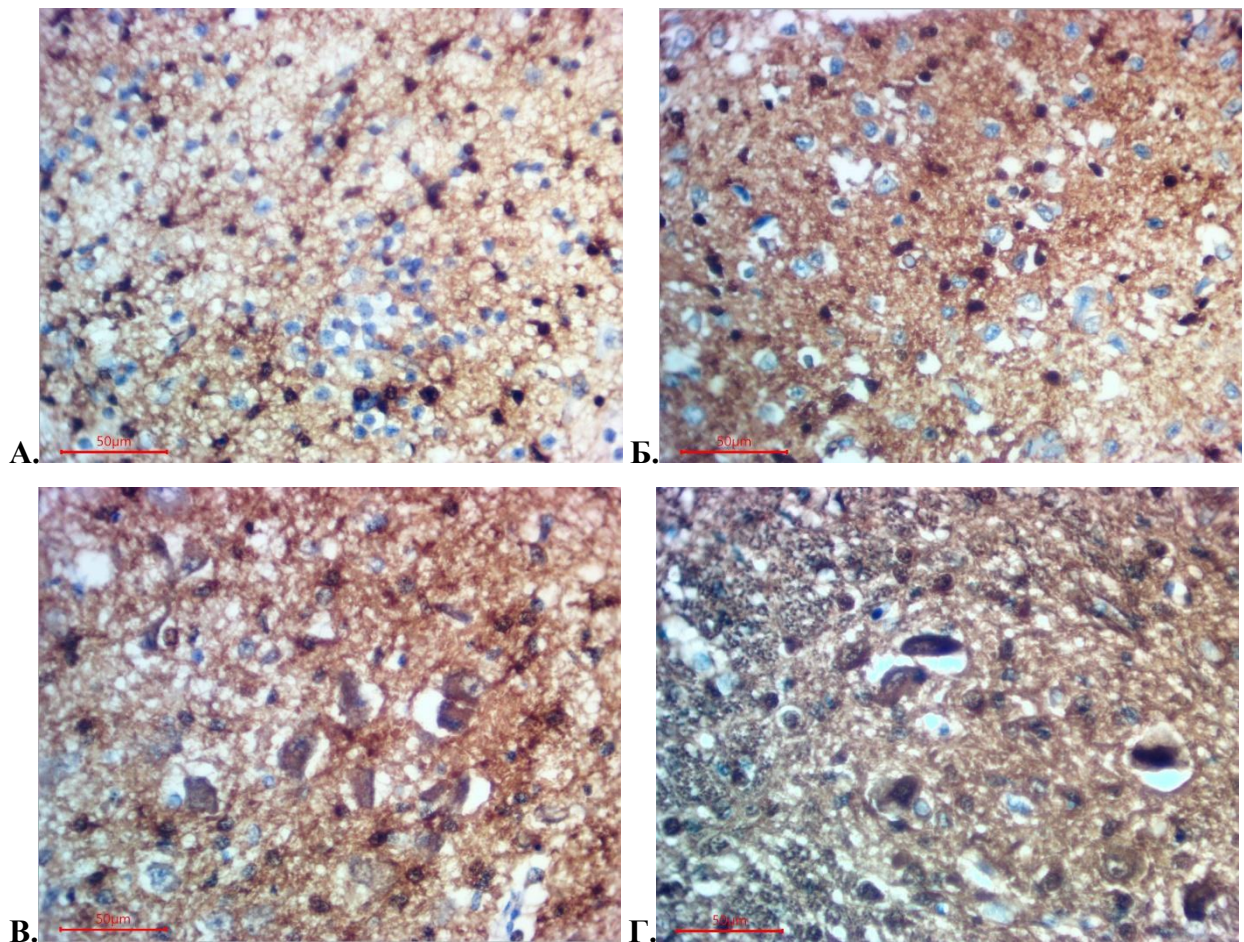


Рис. 8.8. Експресія імуногістохімічних маркерів в спинномозковому ядрі трійчастого нерва у плодів людини. А. У плода людини 14-15 тижнів. S100;  $\times 400$ . Б. У плода людини 25-26 тижнів. S100;  $\times 400$ . В. У плода людини 34-35 тижнів. S100;  $\times 400$ . Г. У плода людини 39-40 тижнів. S100;  $\times 400$ .



Експресія S100 в цитоплазмі нервових клітин мала дифузний характер, тоді як у ядрі клітини – вогнищевий. В ядрах нейробластів експресію S100 виявили в ядерцях, в каріоплазмі вона була відсутньою (див. рис. 8.8).

Встановлено помірну експресію синаптофізину в СЯТН у плодів людини з 12-13 тижнів до 39-40 тижнів (рис. 8.9). Білок синаптофізін було виявлено в нейропілі між нейробластами. Експресії маркерів Vcl-2 та Ki-67 в нейробластах СЯТН не виявлено.

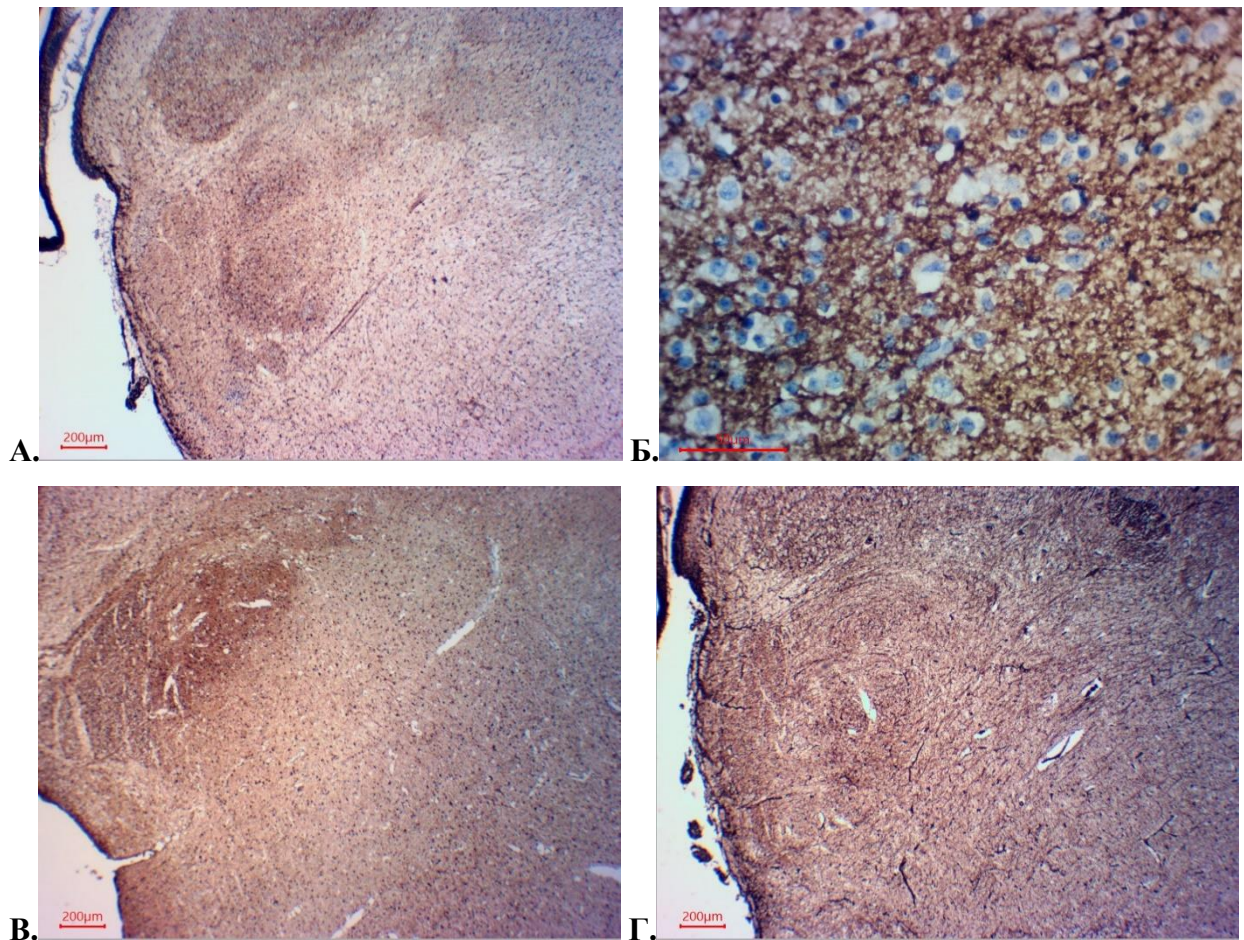


Рис. 8.9. Експресія імуногістохімічних маркерів в спинномозковому ядрі трійчастого нерва у плодів людини. А. У плода людини 12-13 тижнів. Синаптофізін; x40. Б. У плода людини 12-13 тижнів. Синаптофізін; x400. В. У плода людини 34-35 тижнів. Синаптофізін; x40. Г. У плода людини 39-40 тижнів. Синаптофізін; x40.

Середня площа нейробластів СЯТН в процесі плодового періоду пренатального онтогенезу мала тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тиждень (таблиця 8.4).

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі нейробластів СЯТН у плодів людини між віковими групами 14-15, 17-18, 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів та відсутні статистично значущі відмінності даного показника у плодів людини між віковими групами 8-9, 10-11, 12-13 та 34-35, 37-38, 39-40 тижнів.

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 7,0 раз більше значення середньої площі нейробластів СЯТН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Так, у плодів людини 8-9 тижнів середня площа нейробластів СЯТН становила  $32,2 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів -  $227,4 \pm 8,8$  мкм<sup>2</sup>.

Найвищі темпи зростання середньої площі нейробластів СЯТН встановлено у вікових групах плодів людини 22-23, 28-29 та 34-35 тижнів.

У плодів людини 22-23 тижнів середня площа нейробластів СЯТН становила  $75,3 \pm 2,9$  мкм<sup>2</sup>, що на 47,1 % більше від аналогічного показника у плодів людини 20-21 тижнів, у яких середня площа нейробластів СЯТН становила  $51,2 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Середня площа нейробластів СЯТН у плодів людини 28-29 тижнів становила  $125,5 \pm 4,8$  мкм<sup>2</sup>, що на 44,8 % більше від аналогічного показника у плодів людини 25-26 тижнів, у яких середня площа нейробластів СЯТН становила  $86,7 \pm 3,3$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). У плодів людини 34-35 тижнів середня площа нейробластів СЯТН становила  $201,1 \pm 7,7$  мкм<sup>2</sup>, що на 40,4 % більше від аналогічного показника у плодів людини 31-32 тижня, у яких середня площа нейробластів СЯТН становила  $143,2 \pm 5,5$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів СЯТН виявлені у плодів людини 14-15, 17-18, 20-21, 25-26 та 31-32 тижнів, відповідно на 10,7 %, 15,5 %, 12,5 %, 15,1 % та 14,1 %, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ) (див. таблиця 8.4).



Середня площа ядер нейробластів СЯТН в процесі пренатального онтогенезу має тенденцію до збільшення у плодів людини з 8-9 по 39-40 тижень (див. таблиця 8.4).

Таблиця 8.4

**Середня площа нейробластів та ядер нейробластів спинномозкового  
ядра трійчастого нерва у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Середня площа, мм <sup>2</sup>	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	32,2±1,2	24,2±0,9
10-11	33,7±1,2	24,4±0,9
12-13	35,6±1,3	26,1±1,1
14-15	39,4±1,5*	26,3±1,2
17-18	45,5±1,7*	27,5±0,9
20-21	51,2±1,9*	31,2±1,2*
22-23	75,3±2,9**	44,6±1,7**
25-26	86,7±3,3*	51,9±1,9*
28-29	125,5±4,8**	58,6±2,2*
31-32	143,2±5,5*	65,5±2,5*
34-35	201,1±7,7**	75,2±2,9*
37-38	213,3±8,2	79,1±3,1
39-40	227,4±8,8	81,2±3,3

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Виявлені статистично значущі відмінності середньої площі ядер нейробластів СЯТН у плодів людини між віковими групами 17-18, 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32, 34-35 тижнів та відсутні статистично значущі відмінності у плодів людини між віковими групами 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 17-18 та 34-35, 37-38, 39-40 тижнів.

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 3,3 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів СЯТН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Так, у плодів людини 8-9 тижнів середня площа ядер нейробластів СЯТН становила  $24,2 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>, а у плодів людини 39-40 тижнів -  $81,2 \pm 3,3$  мкм<sup>2</sup>.

Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів СЯТН, на 42,9 % встановлено у плодів людини 22-23 тижнів, в яких даний показник становив  $44,6 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, порівняно з  $31,2 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup> у плодів людини 20-21 тижнів ( $p < 0,01$ ).

Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів СЯТН виявлені у плодів людини 20-21, 25-26, 28-29, 31-32 та 34-35 тижнів, відповідно на 13,5 %, 16,4 %, 12,9 %, 11,8 % та 14,8 %, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ) (див. таблиця 8.4).

### 8.3 Структура та морфометричні параметри чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку у плодів людини з вадами розвитку

ЯОШ і СЯТН у сіамських близнюків 17-18 тижнів не мали чітких меж (рис. 8.10). Площа ЯОШ у правого торакоомфалопага становила: праого ядра –  $0,37$  мм<sup>2</sup>, лівого ядра –  $0,41$  мм<sup>2</sup>. Площа ЯОШ у лівого торакоомфалопага становила: праого ядра –  $0,36$  мм<sup>2</sup>, лівого ядра –  $0,39$  мм<sup>2</sup>. Дане ядро представлене кулястими цитохромними нейробластами (див. рис. 8.10). Середня площа нейробластів ЯОШ у правого торакоомфалопага становила  $45,7 \pm 1,2$  мкм<sup>2</sup>, у лівого торакоомфалопага –  $47,6 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>. Площа ядер нейробластів у правого торакоомфалопага становила  $19,1 \pm 0,5$  мкм<sup>2</sup>, у лівого торакоомфалопага –  $18,2 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>. Площа СЯТН у правого торакоомфалопага становила: праого ядра –  $0,55$  мм<sup>2</sup>, лівого ядра –  $0,57$  мм<sup>2</sup>. Площа СЯТН у лівого торакоомфалопага становила: праого ядра –  $0,52$  мм<sup>2</sup>, лівого ядра –  $0,53$

мм<sup>2</sup>. Дане ядро представлене кулястими цитохромними нейробластами (див. рис. 8.10).

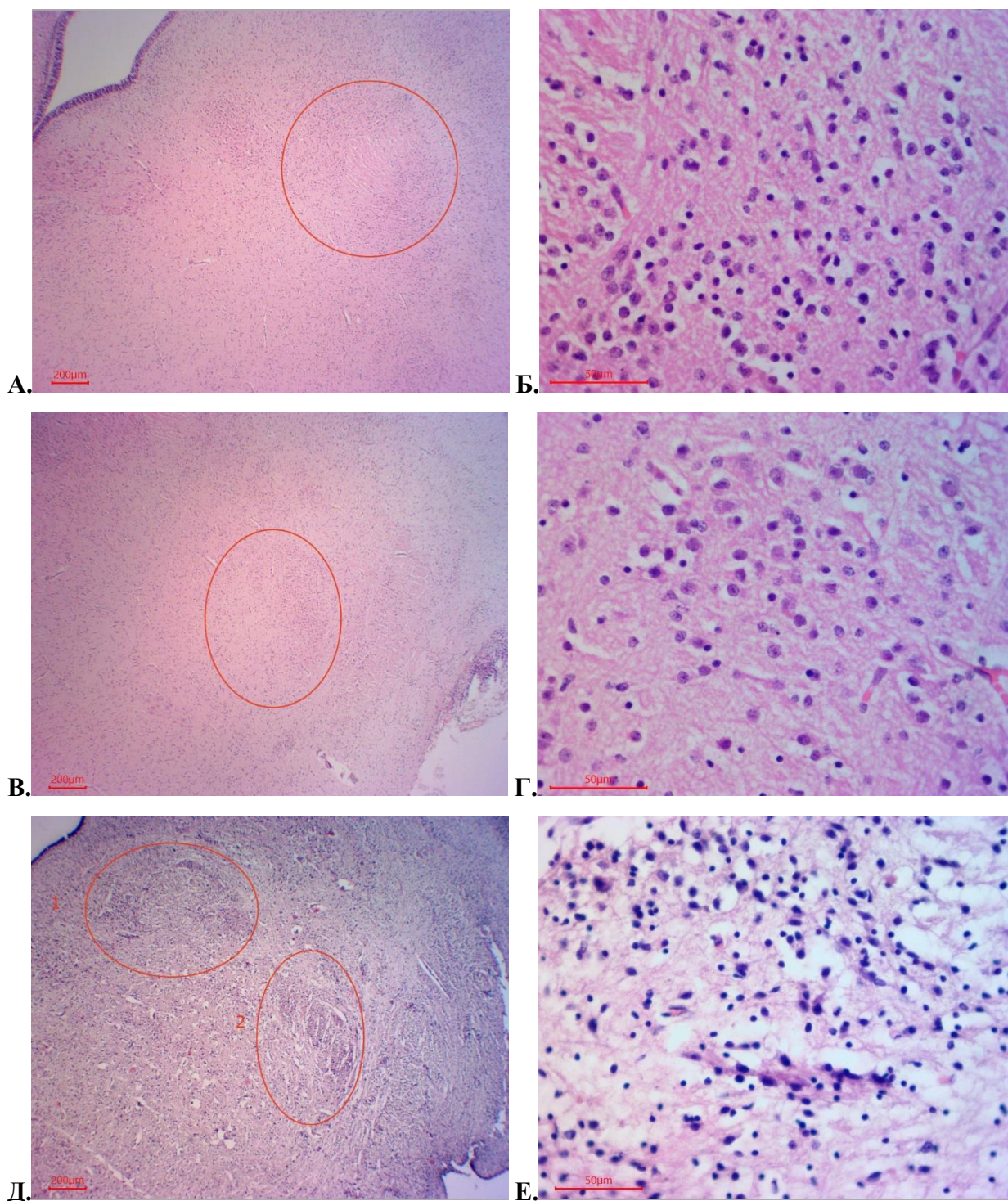


Рис. 8.10. Чутливі ядра черепних нервів у плодів людини з мальформаціями.  
 А. ЯОШ у правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40.  
 Б. ЯОШ у правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.  
 В. СЯТН у правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х40.  
 Г. СЯТН у правого торакоомфалопага 17-18 тижнів. Гематоксилін-еозин; х400.

Д. У плода людини 20-21 тижнів з баштовим черепом. 1. ЯОШ. 2. СЯТН. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . Е. Нейробласти та клітини глії ЯОШ у плода людини 20-21 тижнів з баштовим черепом. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

Середня площа нейробластів СЯТН у правого торакоомфалопага становила  $48,2 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $47,7 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>. Площа ядер нейробластів СЯТН у правого торакоомфалопага становила  $29,2 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>, у лівого –  $28,8 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>.

При дослідженні рівня та характеру експресії імуногістохімічних маркерів в ЯОШ у торакоомфалопогів 17-18 тижнів встановлено високий рівень експресії синаптофізину у вентролатеральному суб'ядрі ЯОШ. Реакція на маркери S100, Ki-67, Vcl-2 була відсутня. В СЯТН виявлено помірну експресію синаптофізину, а експресія S100, Ki-67, Vcl-2 була відсутня.

Таким чином, у сіамських близнюків 17-18 тижнів середня площа нейробластів та їх ядер ядра одинокого шляху відповідала аналогічному параметру у плодів людини 14-15 тижнів без вад розвитку.

Межі ЯОШ і СЯТН у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом відносно чітко виражені (див. рис. 8.10).

Середня площа правого ЯОШ у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом становила  $0,47$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,45$  мм<sup>2</sup>. Нейробласти ЯОШ неправильної овальної форми, середня площа нейробластів становила  $102,5 \pm 3,1$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів –  $27,2 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>.

У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом середня площа правого СЯТН становила  $0,55$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,52$  мм<sup>2</sup>. Нейробласти СЯТН полігональної та овальної форми (див. рис. 8.10). В даному ядрі у плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом присутні нейробласти з різним ступенем диференціювання. Середня площа найбільших за розміром нейробластів становила  $118,2$  мкм<sup>2</sup>, середні значення площі нейробластів становили  $80,1 \pm 3,1$  мкм<sup>2</sup>, а їх ядер –  $31,8 \pm 0,8$  мкм<sup>2</sup>.



У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом встановлено високий рівень експресії синаптофізину у вентролатеральному суб'ядрі ЯОШ. В СЯТН виявлено помірну експресію синаптофізину. Експресія S100, Ki-67, Vcl-2 в нейробластах ЯОШ та СЯТН була відсутня.

Таким чином, у плода людини з баштовим черепом встановлено в 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 ( $p < 0,01$ ).

ЯОШ і СЯТН у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою не мали чітких меж (рис. 8.11).

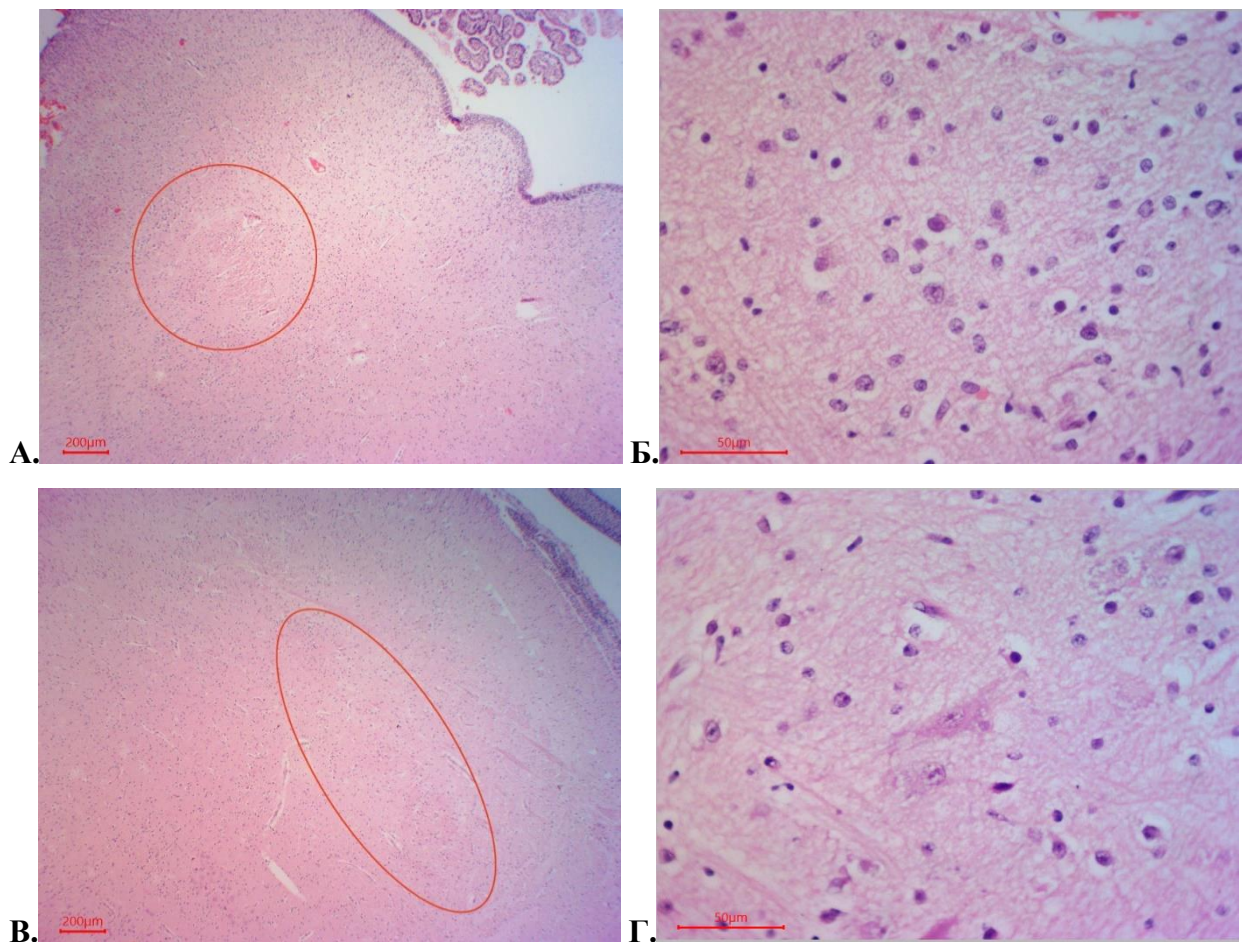


Рис. 8.11. Чутливі ядра черепних нервів у плодів людини з мальформаціями. А. ЯОШ у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . Б. Нейробласти та клітини глії ЯОШ у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ . В. СЯТН у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою.

Гематоксилін-еозин;  $\times 40$ . Г. Нейробласти та клітини глії СЯТН у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Гематоксилін-еозин;  $\times 400$ .

Середня площа правого ЯОШ у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою становила  $0,34 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,35 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>. Дані ядра представлені нейробластами кулястої та овальної форми (див. рис. 8.11).

Середня площа нейробластів ЯОШ у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою становила  $59,7 \pm 1,5$  мкм<sup>2</sup>, площа ядер нейробластів –  $21,1 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>.

У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою площа правого СЯТН становила  $0,38 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,41 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>. Середня площа нейробластів СЯТН становила  $86,2 \pm 2,2$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів –  $23,4 \pm 0,5$  мкм<sup>2</sup>. В СЯТН у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою виявлені поодинокі великі нервові клітини, площа яких становила до  $720 \pm 22,4$  мкм<sup>2</sup> (див. рис. 8.11).

У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою в експресію S100 маркера в нейробластах СЯТН та ЯОШ не виявлена (рис. 8.12). Встановлено високий рівень експресії синаптофізину в нейропілі вентролатерального суб'ядра ЯОШ та помірну в СЯТН (див. рис. 8.12). У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою виявлено дифузну цитоплазматичну експресію Vcl-2 у нейробластах СЯТН, рівень якої становив –  $78,7 \pm 8,1$  % (див. рис. 8.12). У нейробластах ЯОШ плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою експресію Vcl-2 не встановлено. Відсутня експресія Ki-67 в нейробластах ЯОШ та СЯТН.

Таким чином, у плодів людини з крижово-куприковою тератомою у спинномозковому ядрі трійчастого нерва виявлено поодинокі великі нервові клітини, площа яких становила до  $720 \pm 22,4$  мкм<sup>2</sup>. Середнє значення площі нейробластів даного ядра в 1,9 рази більше, ніж у плодів відповідної гестаційної групи без вад розвитку. У нейробластах спинномозкового ядра



трійчастого нерва виявлено дифузну цитоплазматичну експресію Vcl-2, рівень якої становив –  $78,7 \pm 8,1$  %. Встановлено, що середня площа ядер нейробластів ядра одинокого шляху відповідає аналогічному параметру у плодів людини без вад розвитку 14-15 тижнів.

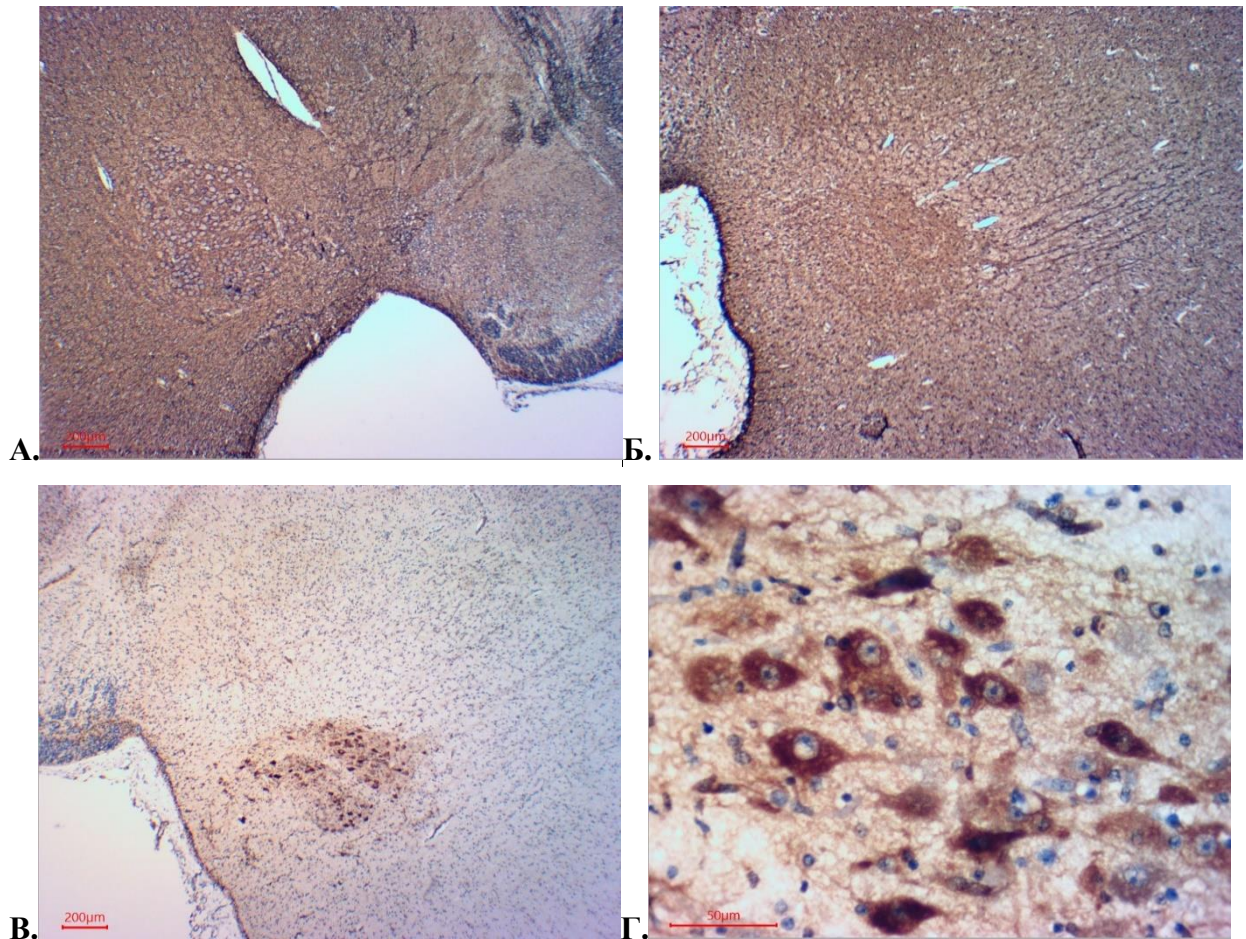


Рис. 8.12. Чутливі ядра черепних нервів у плодів людини з мальформаціями. А. Експресія S100 в СЯТН у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. S100; x40. Б. Експресія синаптофізину в СЯТН у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Синаптофізин; x40. В. Експресія Vcl-2 в СЯТН у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Vcl-2; x40. Г. Експресія Vcl-2 в нейробластах СЯТН у плода людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою. Vcl-2; x400.

Середня площа правого ЯОШ у плодів 17-18 тижнів зі *spina bifida* становила  $0,37 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,39 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>. Дані ядра були представлені кулястими та овальними нейробластами (рис. 8.13). Середня площа



нейробластів ЯОШ у плодів у плодів 17-18 тижнів зі *spina bifida* становила  $61,1 \pm 1,7$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів ЯОШ у плодів людини зі *spina bifida* становила  $28,7 \pm 0,7$  мкм<sup>2</sup>.

У плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* середня площа правого СЯТН становила  $0,48 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>, лівого –  $0,52 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>. Середня площа нейробластів СЯТН у плодів людини зі *spina bifida* складала  $46,4 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>, середня площа ядер нейробластів у плодів людини зі *spina bifida* становила  $27,9 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>.

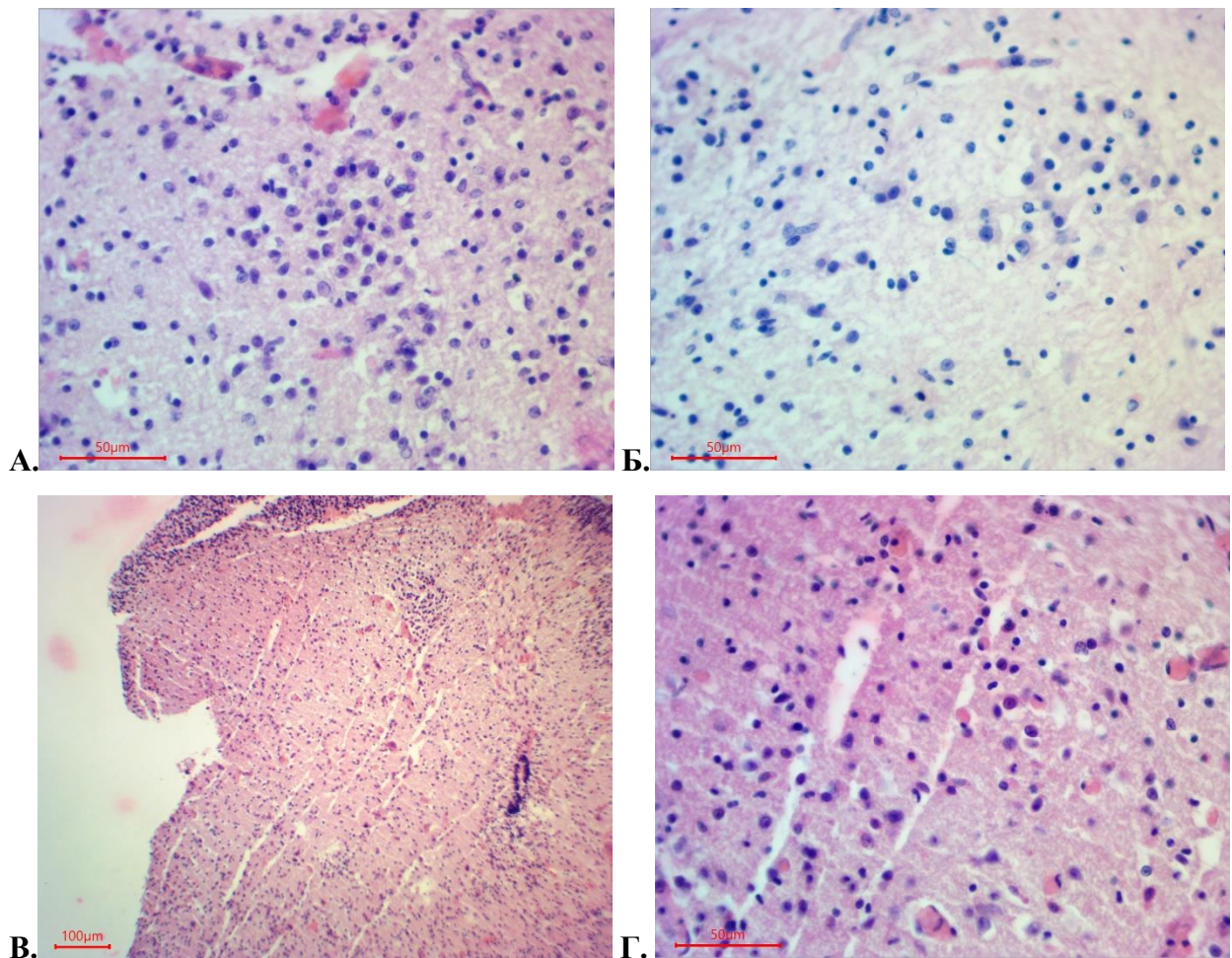


Рис. 8.13. Чутливі ядра черепних нервів у плодів людини з мальформаціями. А. Нейробласти ЯОШ у плода людини 17-18 тижнів з зі *spina bifida*. Гематоксилін-еозин; х400. Б. Нейробласти СЯТН у плода людини 17-18 тижнів зі *spina bifida*. Гематоксилін-еозин; х400. В. Відсутні ЯОШ та СЯТН у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією. Гематоксилін-еозин; х100. Г.

Нейробласти ЯОШ у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією. Гематоксилін-еозин; x400.

При дослідженні рівня та характеру експресії імуногістохімічних маркерів в ЯОШ у плодів людини 17-18 тижнів зі *spina bifida* встановлено високий рівень експресії синаптофізину у вентролатеральному суб'ядрі ЯОШ. Реакція на маркери S100, Ki-67, Vcl-2 була відсутня. В СЯТН виявлено помірну експресію синаптофізину, а експресія S100, Ki-67, Vcl-2 була відсутня.

У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією на гістологічних препаратах довгастого мозку сформованих чутливих ядер черепних нервів не виявлено, також не виявлено волокон одинокого шляху та волокон СЯТН (див. рис. 8.13). В місці типової локалізації даних ядер виявлені нервові клітини, середня площа яких становила  $31,2 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>, а площа їх ядер –  $19,2 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>. Експресія всіх досліджуваних маркерів у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією була відсутньою.

### **Висновки:**

1. Найбільш інтенсивний ріст ядра одинокого шляху встановлено у плодів людини 17-18 тижнів. Остаточна структура нервових клітин ядра одинокого шляху встановлена у плодів людини до 34-35 тижнів, остаточна форма нервових клітин – до 20-21 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів ядра одинокого шляху встановлено у плодів людини 17-18 тижнів, а ядер нейробластів – у плодів людини 17-18 та 34-35 тижнів. Експресія S100 в нейробластах ЯОШ у ембріонів та плодів людини різного гестаційного терміну була відсутня. З 14-15 до 39-40 тижнів визначали сильну експресію синаптофізину у вентролатеральному суб'ядрі та відсутню експресію в інших суб'ядрах ядра одинокого шляху.

2. Найбільш інтенсивний ріст спинномозкового ядра трійчастого нерва встановлено у плодів людини 10-11 та 14-15 тижнів. Остаточна структура нервових клітин спинномозкового ядра трійчастого нерва встановлена у плодів людини до 34-35 тижнів, остаточна форма нервових

клітин – до 25-26 тижнів. Більш інтенсивний ріст нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва встановлено у плодів людини 22-23, 28-29 та 34-35 тижнів, а ядер нейробластів – у плодів людини 22-23 тижнів. У плодів людини з 34-35 до 39-40 тижнів встановлено низький рівень експресії S100 у нейробластах СЯТН. Встановлено помірну експресію синаптофізину в СЯТН у плодів людини з 12-13 тижнів до 39-40 тижнів.

3. У сіамських близнюків середня площа нейробластів та їх ядер ядра одинокого шляху відповідала аналогічному параметру у плодів людини 14-15 тижнів без вад розвитку. У плода людини 20-21 тижнів з баштовим черепом встановлено в 1,7 рази більше значення середньої площі нейробластів ядра одинокого шляху та в 1,6 рази – середньої площі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва порівняно з аналогічним показником у плодів людини 20-21 тижнів без вад розвитку. У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою у спинномозковому ядрі трійчастого нерва виявлені поодинокі великі нервові клітини, площа яких становить до  $720 \pm 22,4$  мкм<sup>2</sup>. Середнє значення площі нейробластів даного ядра в 1,9 рази більше, ніж у плодів відповідної гестаційної групи без вад розвитку. У нейробластах спинномозкового ядра трійчастого нерва у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою виявлено дифузну цитоплазматичну експресію Vcl-2, рівень якої становив –  $78,7 \pm 8,1$  %. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією сформованих чутливих ядер черепних нервів не виявлено, також не виявлено волокон одинокого шляху та волокон спинномозкового ядра трійчастого нерва. В місці типової локалізації даних ядер виявлені малодиференційовані цитохромні нейробласти. Експресія всіх досліджуваних маркерів в чутливих ядрах довгастого мозку у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією була відсутньою.

Результати дослідження викладені у даному розділі оприлюднені у наступних друкованих роботах: [52, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 82, 342].

## РОЗДІЛ 9

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Асинхронність диференціювання різних відділів ЦНС є однією з найважливіших нейрогістологічних характеристик нервової системи. Процеси диференціювання нейронів різних відділів ЦНС і навіть нейронів в межах одного центру відбувається асинхронно [30]. В довгастому мозку зосередженні життєво важливі центри, такі як судиноруховий центр, центр серцевої діяльності, дихальний центр, а також центри багатьох травних (слинновиділення, виділення шлункового і підшлункового соків, ковтання) і захисних (кашель, блювання) рефлексів [94]. Дослідження процесів диференціювання нейронних комплексів допоможе глибше розуміння становлення морфології та функцій довгастого мозку під час пренатального періоду онтогенезу людини.

Довгастий мозок розвивається з однойменного мозкового міхура. У ембріонів 6-7 тижнів кінцевий, проміжний, середній мозок представлений нервовою трубкою, яка розташовується навколо майбутніх бічних шлуночків, третього шлуночка та середньомозкового міхура. Задній же мозок у ембріонів 6-7 тижнів на поперечному зрізі голови в краніальному напрямку представлений базальною та крилоподібною пластинкою, тоді як в каудальному напрямку структурою, яка за формою нагадує міст та довгастий мозок дорослої людини. З крилоподібної пластинки формується мозочок, таламус, передній мозок, чутливі та асоціативні нейрони, з базальної – рухові нейрони [105]. Важливим для розкриття механізмів нейрогенезу є дослідження розмірів базальної та крилоподібної пластинок в ділянках головного кінця нервової трубки, а також співвідношення шарів нервової трубки на різних її рівнях.

Встановлено, що у ембріонів 6-7 тижнів найбільші розміри базальна та крилоподібна пластинки мають на рівні вентральної частини з'єднання середнього та заднього мозку. Так, встановлено, що довжина базальної

пластинки в 3,2 рази більша, товщина в 1,6 рази більша та площа в 3,5 рази більша від аналогічних параметрів виміряних на рівні середини з'єднання середнього та заднього мозку ( $p < 0,001$ ). Довжина крилоподібної пластинки на 28,5 % більша ( $p < 0,05$ ), товщина на 15,9 % більша ( $p < 0,05$ ), площа на 66,7 % ( $p < 0,01$ ) більша від аналогічних параметрів виміряних на рівні середини з'єднання середнього та заднього мозку.

Встановлену закономірність можна пояснити уже сформованим довгастим мозком в каудальному відділі головного кінця нервової трубки та продовженням процесів формоутворення заднього мозку, які відбувається в вище розташованих відділах нервової трубки. Виявлена закономірність підтверджує положення про каудо-краніальний градієнт розвитку ЦНС [85].

Встановлено, що в ділянці базальної пластинки заднього мозку в краніо-каудальному напрямку у ембріонів 6-7 тижнів в 1,6 рази стає меншою товщина нейроепітеліального шару та в 4,7 рази стає більшою товщина мантийного шару нервової трубки при майже однаковій товщині крайового шару ( $p < 0,001$ ) (рис. 9.1).

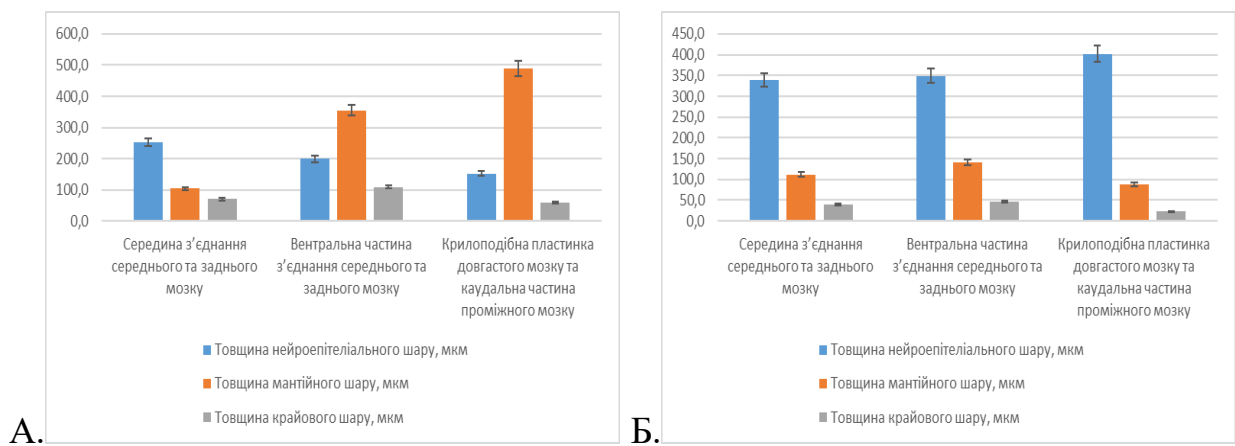


Рис. 9.1. А. Діаграма розподілу шарів нервової трубки на рівні базальної пластинки заднього мозку у ембріона 6-7 тижнів. Б. Діаграма розподілу шарів нервової трубки на рівні крилоподібної пластинки заднього мозку у ембріона 6-7 тижнів.



В крилоподібній пластинці заднього мозку в краніо-каудальному напрямку в 1,2 рази стає більшою товщина нейроепітеліального шару, в 1,6 рази стає меншою товщина мантийного шару та в 1,7 рази стає меншою товщина крайового шару нервової трубки ( $p < 0,01$ ) (див. рис. 9.1).

Виявленні різні співвідношення розмірів даних шарів нервової трубки на рівні базальної та крилоподібної пластинок в краніальному та каудальному відділах заднього мозку свідчать, ймовірно, про різну швидкість процесів нейрогенезу в 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 в краніо-каудальному напрямку можна припустити, що процеси міграції і, як наслідок, утворення рухових нейронів відбуваються швидше в каудальному відділі головного кінця нервової трубки, тобто на рівні довгастого мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів. Зміни розмірів шарів нервової трубки в межах крилоподібної пластинки мають меншу статистичну значимість та менші показники в мантийному шарі, тому можна припустити, що процеси міграції прогеніторних клітин і утворення чутливих нейронів в крилоподібній пластинці відбуваються повільніше та в різних сегментах головного кінця нервової трубки на майже однаковому рівні.

Всі макрометричні параметри довгастого мозку у плодів людини з 8-9 по 39-40 тиждень мали тенденцію до збільшення. Так, протягом плодового періоду пренатального онтогенезу людини довжина довгастого мозку ставала більшою в 3,2 рази, поперечний краніальний розмір довгастого мозку в 2,4 рази, поперечний каудальний – в 2,5 рази, передньо-задній розмір довгастого мозку – також в 2,5 рази ( $p < 0,01$ ) (рис. 9.2).

Під час проведеного статистичного аналізу виявлені нерівномірні темпи 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 тижнів: відповідно довжина довгастого мозку на 27,7 % та 24,1 % ( $p < 0,01$ ), поперечний

краніальний розмір на 26,2 % ( $p<0,01$ ) та 14,3 % ( $p<0,05$ ), поперечний каудальний розмір на 22,8 % та 27,9 % ( $p<0,01$ ). Крім того, темпи зростання довжини довгастого мозку були більшими на 25 % і у плодів людини 12-13 тижнів ( $p<0,01$ ) (рис. 9.3).

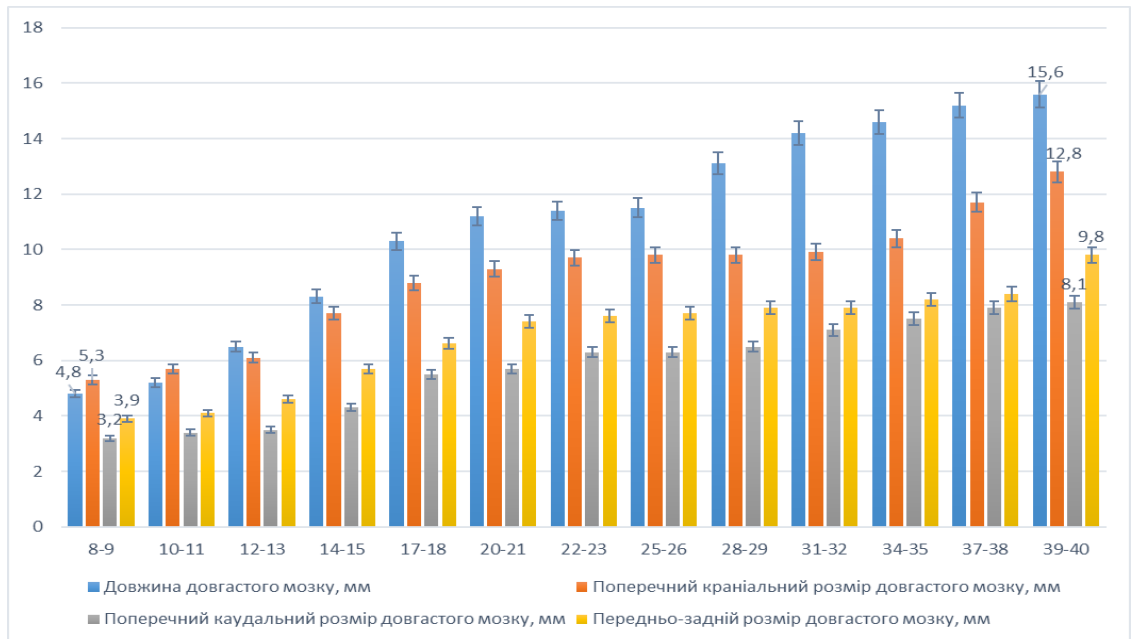


Рис. 9.2. Діаграма зміни макрометричних параметрів довгастого мозку у плодів людини різного гестаційного віку.

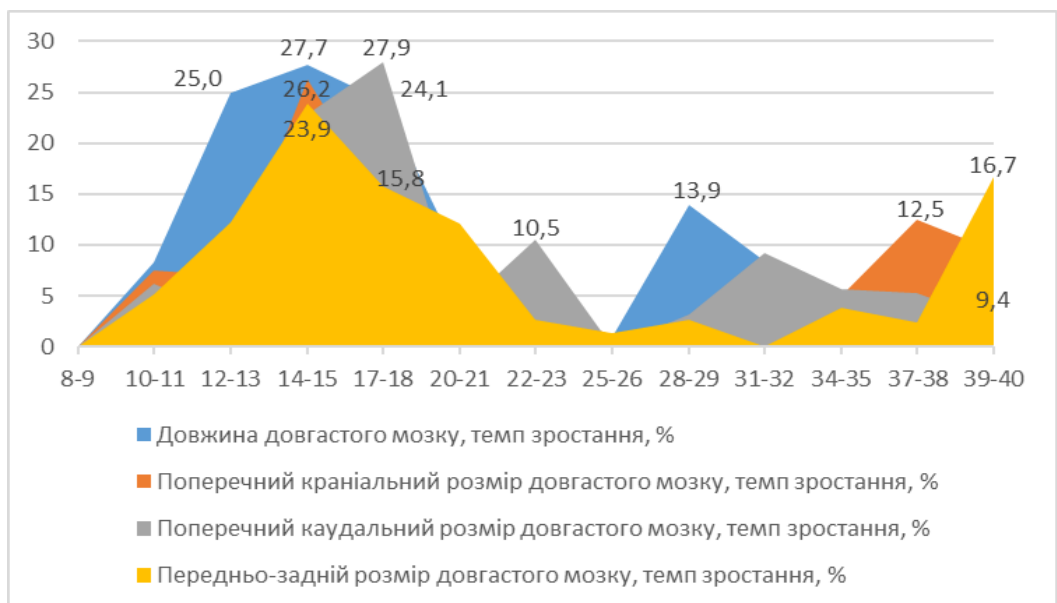


Рис. 9.3. Графік зміни темпів зростання макрометричних параметрів довгастого мозку.

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. Школьніков (2016) досліджуючи макрометричні параметри спинного мозку плодів людини виявив періоди його інтенсивного та уповільненого росту. Інтенсивний ріст було виявлено у плодів людини з 14 по 18 тиждень (що характерно і для довгастого мозку за результатами нашого дослідження) та з 32 тижня і до народження дитини.

У проведеному дослідженні виявлено закономірності зміни поздовжніх та поперечних розмірів довгастого мозку у плодів людини. Так, встановлено, що у плодів людини до 10-11 тижнів поперечний краніальний розмір довгастого мозку більший, ніж його довжина, а з 12-13 тижня довжина довгастого мозку стає більшою від поперечного краніального розміру і, з кожною наступною гестаційною групою стає більшим до 34-35 тижня: у плодів людини 17-18 тижнів – на 17 % ( $p < 0,05$ ), 28-29 тижнів – на 33,7 %, з 31-32 по 34-35 тижні – на 43,4 % ( $p < 0,01$ ) (див. рис. 9.2). У плодів людини з 37-38 тижнів різниця між вищевказаними розмірами ставала меншою і становила 29,9 %, а у плодів 39-40 тижнів – 21,8 % ( $p < 0,01$ ). Довжина довгастого мозку по відношенню до його передньо-заднього розміру мала найбільш прискоренні темпи зростання у плодів людини 28-29 тижнів.

Довжина та ширина олив також ставали більшими протягом плодового періоду пренатального онтогенезу людини. З 8-9 по 39-40 тиждень довжина правої оливи стала більшою в 6,3 рази, а лівої оливи – в 6,5 раз, ширина правої оливи – в 8,4 рази, а лівої оливи – в 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 тижнів, а довжина правої та лівої оливи – і у плодів людини 28-29 тижнів. Більшу статистичну значимість даних розмірів олив виявлено у плодів людини 10-11, 12-13 та 17-18 тижнів. Так, у плодів 10-11 тижнів довжина правої оливи

була більшою на 31,2 % ( $p < 0,01$ ), лівої оливи – на 40 % ( $p < 0,01$ ), ширина правої оливи більша на 80 %, лівої – на 60 % порівняно з показниками плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). У плодів людини 12-13 тижнів виявлено наступні темпи зростання розмірів олив: довжина правої оливи – на 33,3 %, лівої оливи – на 28,7 %, ширина правої оливи – на 44,4 %, лівої – на 75 % ( $p < 0,01$ ). В 17-18 тижнів темпи зростання довжини правої оливи становили 27,3 %, лівої оливи – 41,9 %, ширини правої оливи – 53,3 %, лівої оливи – 50,0 % ( $p < 0,01$ ).

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

У плодів людини 17-18 тижнів з щілиною хребта, а також у сіамських близнюків виявлено менші значення всіх розміри довгастого мозку, які відповідали аналогічним розмірам у плодів людини без вад розвитку 14-15 тижнів (таблиця 9.1).

Всі розміри довгастого мозку у плода людини з аненцефалією були меншими і відповідали аналогічним розмірам у плодів людини 10-11 тижнів. У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою всі розміри довгастого мозку відповідали гестаційному терміну, крім поперечного каудального, який на 17,0 % менший, ніж у плодів людини 17-18 тижнів.

У плода людини 20-21 тижня з баштовим черепом всі розміри довгастого мозку відповідали гестаційному терміну, крім поперечного краніального, який на 18,2 % більший, ніж у плодів людини 20-21 тижнів (див. таблиця 9.1).

Отже, враховуючи вищенаведене можна припустити, що при мальформаціях незалежно від етіології та патогенетичних механізмів їх розвитку відбуваються порушення процесів формоутворення довгастого мозку, які у більшості випадків, проявляються меншими значеннями розмірів довгастого мозку, ніж у плодів людини без вад розвитку.

Таблиця 9.1

Макрометричні параметри довгастого мозку у плодів людини з  
мальформаціями і без вад розвитку

Категорія	Вік, тиж.	Розміри довгастого мозку, мм:			
		Довжина	Поперечний краніальний	Поперечний каудальний	Передньо- задній
Без вад розвитку	17-18	10,3±0,3	8,8±0,3	5,5±0,2	6,6±0,2
Правий торакоомфалопаг	17-18	8,0	8,0	4,5	6,0
Лівий торакоомфалопаг	17-18	8,0	8,5	5,0	6,0
Крижово- куприкова тератома	17-18	10,0±0,2	8,8±0,1	4,7±0,2	6,7±0,3
Щілина хребта	17-18	10,1±0,2	8,7±0,2	5,3±0,2	6,5±0,3
Аненцефалія	17-18	5,5	5,8	3,5	4,2
Без вад розвитку	20-21	11,2±0,4	9,3±0,3	5,7±0,2	7,4±0,3
Баштовий череп	20-21	10,0	11,0	5,7	7,0

Стінка щойно сформованої нервової трубки складається з нейроепітеліальних клітин. Ці клітини утворюють товстий шар псевдобагатошарового епітелію, який називається нейроепітеліальним. Після закриття нервової трубки із нейроепітеліальних клітин, або як їх називають, прогеніторних клітин або радіальних гліоцитів починають утворюватись нейробласти та гліобласти. З припиненням утворення нейробластів та гліобластів нейроепітеліальні клітини остаточно диференціюються в епендимоцити, тому у новонародженого і в наступних вікових групах даний шар називають епендимним [48]. Клітинний склад епендимного шару є

предметом дискусії серед науковців, крім того наукові праці які б стосувались дослідження епендимного шару четвертого шлуночка у ембріонів та плодів людини відсутні [339].

У ембріонів людини 6-7 тижнів в епендимному шарі на рівні довгастого мозку були виявлені видовжені клітини з різною інтенсивністю забарвлення ядер. Так, відомо, що до закриття каудального та краніального нейропор нейральні стовбурові клітини активно діляться, утворюючи нові популяції, тому різна інтенсивність забарвлення ядер може вказувати на те, що клітини знаходяться в різних фазах клітинного циклу. На нашу думку, у ембріонів 6-7 тижнів в нейроепітеліальному шарі присутні два різні типи клітин, оскільки встановлені статистично значущі відмінності в їх розмірах та площі. Так, середня площа клітин, ядра яких інтенсивно забарвленні була в 2,9 рази більше значення середньої площі клітини з помірно забарвленими ядрами ( $p < 0.001$ ). З вищевказаного можна зробити припущення, що у ембріонів 6-7 тижнів в нейроепітеліальному шарі містились два типи нейральних стовбурових клітин.

У плодів людини 8-9 тижнів в епендимному шарі виявлені кулясті нервові клітини, які за різною інтенсивністю забарвлення ядер нами були розділені на три типи: з слабким, помірним та інтенсивним забарвленням ядер. Оскільки статистично значущих відмінностей у розмірах описаних клітин в епендимному шарі у плодів людини 8-9 тижнів не виявлено, то можна припустити, що в даному гестаційному терміні епендимний шар представлений одним типом клітин – прогеніторними клітинами.

У плодів людини з 10 по 18 тижнів в епендимному шарі виявлені різні за формою клітини (кулясті та овальні), розміри яких статистично значимо не відрізнялись. Площа даних клітин в процесі плодового періоду пренатального онтогенезу людини з кожним наступним гестаційним терміном ставала меншою, і в період з 10 по 17 тижнів стала меншою в 1,4 рази ( $p < 0,01$ ). Так, в науковій літературі у плодів людини в епендимному шарі 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 [85].

В епендимному шарі плодів людини з 20-21 тижня розташованих на рівні трикутника під'язикового нерва та трикутника блукаючого нерва виявлені клітини видовженої форми, в яких визначався апікальний та базальний відростки. В кожній наступній віковій групі виявлені статистично значущі відмінності в розмірах біполярних видовжених клітин та овальних (кулястих) клітин епендими ( $p < 0,05$ ). З 31 по 38 тижень на рівні серединної борозни виявлені овальні та кулясті клітини, а видовжені біполярні клітини – в інших ділянках епендимного шару, 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 тижнів епендимний шар був представлений одношаровою смужкою видовжених біполярних клітин, в якому на рівні трикутника блукаючого нерва та позаднього поля містились поодинокі клітини овальної (кулястої) форми.

Питання походження таніцитів на сьогодні є дискусійним, 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 [172].

У дослідженнях Cloud (1990) в епендимному шарі третього шлуночка виявлено інтенсивно GFAP-позитивні клітини, які за морфологією відрізнялись від прогеніторних клітин з 20 тижня гестації. Автор, використовуючи методи електронної мікроскопії довів, що дані клітин є таніцитами. З 38 тижня у плодів людини в епендимному шарі Cloud (1990) описав клітини, які морфологічно відрізнялись від таніцитів і були GFAP-негативними, тобто епендимоцитами [172]. У нашому дослідженні підтверджено морфометричні та морфологічні відмінності між клітинами епендимного шару, які за термінами їх зміни відповідають дослідженню Cloud (1990). Отримані дані стосовно різних типів клітин підтверджені і

імуногістохімічним дослідженням, так експресію маркера S100 виявлена з 20 тижня лише в біполярних клітинах видовженої форми, тоді як в інших клітинах ЕШ вона відсутня. Рівень експресії даного маркера був відносно високим до 40 тижня гестації. Оскільки білок S100 залучений в процеси транскрипції, фосфорилування білків, диференціювання, та інших енергетичних та метаболічних процесів в клітині то можна припустити, що поява сильної експресії даного білка свідчить про процеси подальшого диференціювання, які відбуваються в таніцитах та з 38 тижня в епендимоцитах. Таким чином, за характером експресії маркера S100 можна припустити, що таніцит в процесі диференціювання перетворюється в епендимоцит.

Морфологічні, імуногістохімічні дані та морфометричні показники дозволили нам виявити наступні хронологічні закономірності зміни клітинного складу епендимного (нейроепітеліального) шару у ембріонів та плодів людини: в 6-7 тижнів в нейроепітеліальному шарі присутні два типи нейральних стовбурових клітин, з 8 по 20 тиждень лише одна популяція клітин, які відрізняються за формою – прогеніторні клітини, з 20 по 38 тиждень знову дві популяції клітин – прогеніторні клітини та таніцити, з 38 тижня – лише епендимоцити. Таким чином, з 8 по 20 тиждень 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 таніцита.

Маркером радіальної глії є антитіла до білка віментину. Під час проведеного дослідження за допомогою даного маркера встановлено, що у плодів людини до 14-15 тижнів базальний відросток волокон РГ пронизував наскрізь всю речовину довгастого мозку і досягав його піальної поверхні, в 17-18 тижнів – розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром, в 25-26 тижня не виходив за межі субвентрикулярної зони. З 31 по 40 тиждень розташовувались лише залишки

РГ в речовині довгастого мозку. Також, встановлено поперечний напрямок волокон РГ в ділянці серединного шва довгастого мозку у плодів людини до 10-11 тижнів, особливо виражений поперечний напрямок волокон виявлений між серединним швом та нижнім оливним комплексом.

У дослідженнях характеру експресії віментину в спинному мозку ембріонів та плодів людини Школьніков (2016) виявив відносно високу його експресію в 6-7 та 8-9 тижнів, а в 11-12 тижнів волокна радіальної глії простежувались тільки на деякій відстані від центрального каналу, з 22-23 тижня у нейроепітелії. Якщо у вищенаведеному дослідженні укорочення волокон радіальної глії спинного мозку виявлено у плодів людини 11-12 тижнів, то в нашому дослідженні воно зафіксовано в 17-18 тижнів, що свідчить про більш пізні терміни завершення міграції клітин в довгастому мозку.

Низький рівень експресії маркера Ki-67 в ЕШ виявлено 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. Протягом всього пренатального онтогенезу нижчий рівень експресії Ki-67 встановлено в ділянці серединної борозни, ніж в інших ділянках епендимного шару. До 17-18 тижнів рівень експресії Ki-67 був більшим в ділянці позаднього поля порівняно з іншими ділянками ЕШ, а з 17-18 по 39-40 тиждень вищий рівень експресії даного маркера встановлено в ділянці трикутника під'язикового нерва, що свідчить про неоднакову проліферативну активність прогеніторних клітин різних ділянок епендимного шару під час пренатального онтогенезу. Рівень експресії статистично значимо стає меншим в кожній наступній віковій групі у всіх ділянках ЕШ з 31-32 по 39-40 тиждень. Встановлено сильну експресію антиапоптичного 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.

Аналізуючи результати морфометричного дослідження епендимного шару, який межує з дорсальною поверхнею довгастого мозку у ембріонів та плодів людини виявлені наступні загальні закономірності: з 6 по 40 тиждень

довжина епендимного шару на рівні довгастого мозку стала більшою в 2,4 рази, його товщина на рівні серединної борозни меншою в 2,7 рази, товщина на рівні трикутника під'язикового нерва меншою в 4,2 рази, на рівні трикутника блукаючого нерва меншою в 9,9 раз і на рівні позаднього поля стала меншою в 12,6 рази ( $p < 0,001$ ).

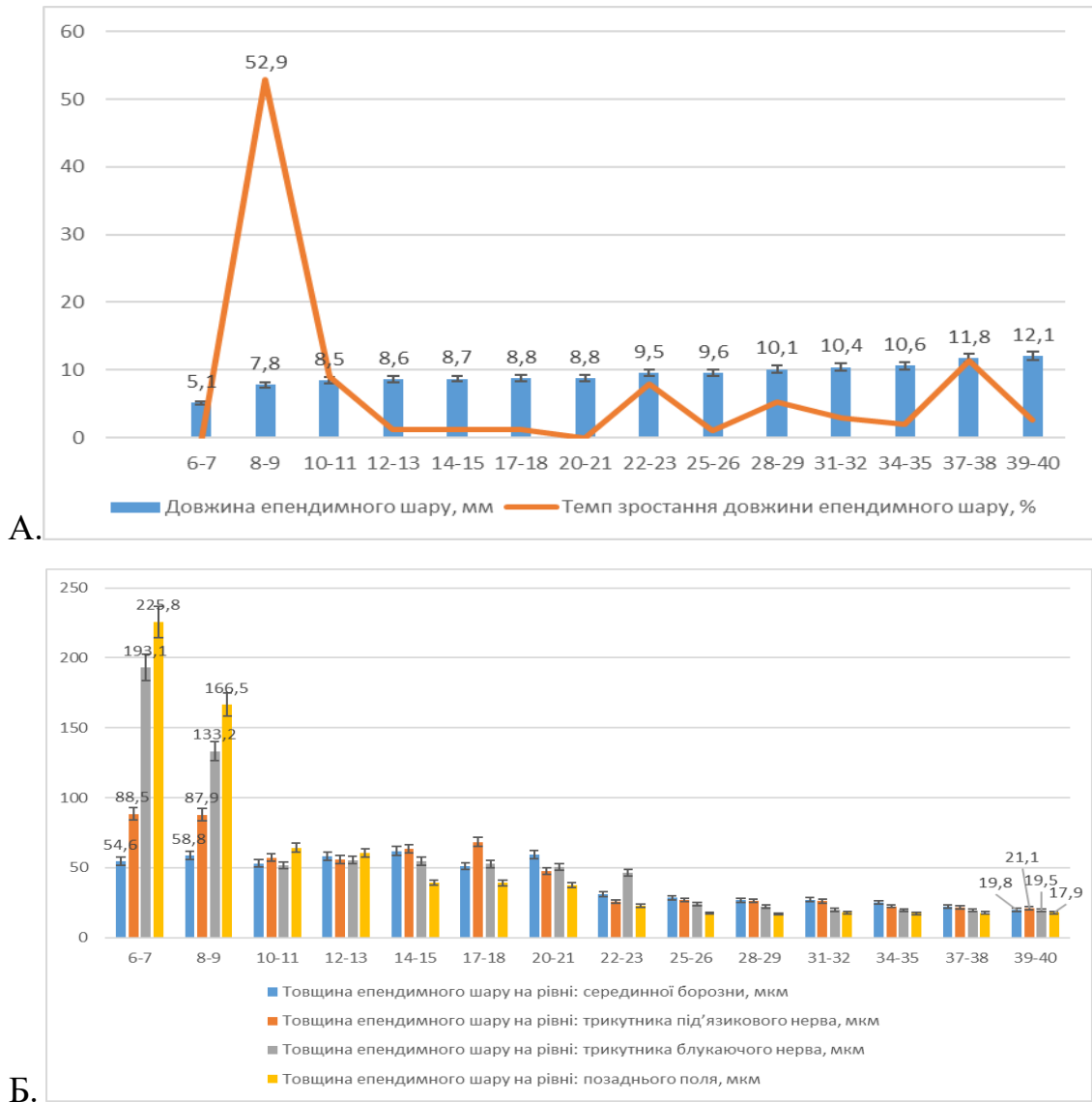


Рис. 9.4 Гістограми зміни морфометричних параметрів довгастого мозку протягом пренатального періоду онтогенезу людини. А. Довжина довгастого мозку. Б. Товщина епендимного шару, який вкриває дорсальну поверхню довгастого мозку

Найвидші темпи зростання довжини епендимного шару виявлені у плодів людини 8-9 тижнів на 52,9 % ( $p < 0,01$ ). Найвищі темпи зменшення

товщини ЕШ на рівні позаднього поля та трикутника під'язикового нерва в 2,6 рази виявлені у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ). 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 тижнів ( $p < 0,01$ ).

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 тижнів.

Встановлені закономірності зміни товщини ЕШ в різних ділянках довгастого мозку можуть вказувати на різну послідовність міграції попередників нейро- та гліобластів з різних частин епендимного шару під час внутрішньоутробного періоду розвитку. Оскільки товщина ЕШ в ділянці позаднього поля та трикутника під'язикового нерва з 6 по 11 тиждень стає меншою відповідно в 3,7 та 3,5 рази ( $p < 0,001$ ) при значно меншій зміні товщини ЕШ в ділянці трикутника під'язикового нерва і серединної борозни відповідно на 35,3 % ( $p < 0,01$ ) і 3,1 % ( $p > 0,05$ ), то можна зробити припущення про швидші темпи міграції клітин з 6 по 11 тиждень в дорсальних відділах епендимного шару довгастого мозку ембріонів та плодів людини порівняно з його вентральними відділами. У плодів людини з 25-26 тижня і в наступних вікових групах статистично значущих відмінностей товщини ЕШ в різних його ділянках не виявлено, що ймовірно вказує на завершення міграційних процесів у довгастому мозку до даного терміну гестації.

У сіамських близнюків 17-18 тижнів встановлено, що довжина ЕШ на 13,6 % більша довжини у відповідній гестаційній групі ( $p < 0,05$ ). У плодів людини 17-18 тижнів 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 ( $p < 0,05$ ). У плода людини 20-21 тижнів з баштовим черепом встановлено на 25,5 % більше значення товщини ЕШ в ділянці трикутника під'язикового нерва ( $p < 0,01$ ). У плода

людини з аненцефалією морфометричні параметри епендимного шару відповідають аналогічним параметрам плодів людини 8-9 тижнів.

Таблиця 9.2

Морфометричні параметри довгастого мозку у плодів людини з мальформаціями і без вад розвитку

Категорія	Вік, тиж.	Товщина епендимного шару на рівні:				Довжина епендимного шару, мм
		серединної борозни, мкм	трикутника під'язикового нерва, мкм	трикутника блукаючого нерва, мкм	позаднього поля, мкм	
Без вад розвитку	17-18	51,1±1,5	68,4±1,9	52,6±1,9	39,1±1,4	8,8±0,2
Правий торако-омфалопаг	17-18	52,2±1,7	67,2±2,1	52,1±1,7	40,2±1,3	9,3±0,2
Лівий торако-омфалопаг	17-18	52,1±1,7	59,9±1,8	51,7±1,5	38,4±1,2	9,3±0,2
Крижово-куприкова тератома	17-18	52,2±1,8	45,9±1,6	63,8±2,2	43,1±1,9	7,6±0,2
Щілина хребта	17-18	52,4±1,9	67,5±2,2	51,3±1,9	38,2±1,5	8,6±0,2
Без вад розвитку	20-21	59,2±1,6	47,8±1,4	50,5±1,5	37,7±1,2	8,8±0,2
Баштовий череп	20-21	60,4±2,1	64,2±1,9	49,1±1,3	37,7±1,2	8,5±0,3



У плодів людини з досліджуваними вадами розвитку імуногістохімічні показники відповідали їх гестаційному терміну, крім експресії маркера проліферації Ki-67 у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією, рівень експресії якого був значно нижчим, ніж у відповідній гестаційній групі і становив  $1,65 \pm 0,12$  %.

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.

Основна структурна організація рухових ядер довгастого мозку встановлюється у плодів 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку [94].

Структура подвійного ядра в ранньому пренатальному періоді розвитку людини (до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку) була описана в наукових працях Brown (1990) [121]. В нашому дослідженні встановлено появу чітко відмежованого подвійного ядра у плодів людини 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку, що підтверджується і в роботах Brown (1990), який встановив формування ростральної частини ядра у плодів людини 8 тижнів і каудальної його частини у плодів людини 9 тижнів внутрішньоутробного розвитку. До 14-15 тижнів встановлено звужену ростральну та розширену каудальну частину ПЯ, з 14-15 тижнів і до кінця пренатального періоду онтогенезу дана закономірність втрачалась. Погоджується і дослідженнями Brown (1990) ростро-каудальний градієнт розвитку ядра.

Встановлено в 21,0 раз більше значення середньої площі правого ПЯ та в 18,0 раз більше значення середньої площі лівого ПЯ у плодів людини 31-32 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ПЯ встановлено у віковій групі 10-11 тижнів порівняно з віковою групою 8-9 тижнів – в 2,0 рази правого та лівого ПЯ ( $p < 0,001$ ). Нижчі темпи зростання середньої площі ПЯ виявлені у вікових групах 22-23 тижнів – на 60 % правого і на 51,2 % лівого

ПЯ, 12-13 тижнів - на 50,5 % правого та на 50,9 % лівого ПЯ, 31-32 тижнів - на 40,7 % правого і на 50,8 % лівого ПЯ ( $p < 0,001$ ), 28-29 тижнів - на 32,7 % правого і на 44,5 % лівого ПЯ, 25-26 тижнів - на 28,4 % правого і на 33,8 % лівого ПЯ та 14-15 тижнів - на 26,6% правого і на 35,0 % ( $p < 0,01$ ) лівого ПЯ порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп. Таким чином, більш інтенсивний ріст даного ядра встановлено з 8-9 по 14-15 тиждень і з 22-23 по 31-32 тиждень, повільний ріст – з 17-18 по 20-21 тиждень.

Каріохромні нейробласти в ПЯ були виявлені у плодів людини 8-9 тижнів, соматохромні – 12-13 тижнів, ядерце в ядрах нейробластів – з 14-15 тижнів, речовина Ніссля в цитоплазмі та гетерохроматин в ядерці нейробластів – з 20-21 тижнів. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів ПЯ: в 8-9 тижнів – куляста форма, 14-15 тижнів – овальна форма, 20-21 тижнів – полігональна форма, 34-35 тижнів – зірчаста мультиполярна форма. Поява експресії і дифузний її характер маркера S100 було встановлено в нейробластах ПЯ у плодів людини з 17-18 тижнів Рівень експресії даного маркера був низьким з 17-18 тижнів ( $5,1 \pm 0,1$  % S100 позитивних клітин), помірним з 31-32 тижнів ( $32,4 \pm 0,9$  % S100 позитивних клітин) та сильним з 34-35 тижнів ( $61,3 \pm 1,8$  % S100 позитивних клітин). Найбільш інтенсивні темпи зростання експресії S100 виявлені у плодів людини 22-23, 25-26 та 34-35 тижнів ( $p < 0,001$ ). Виявлено позаклітинну експресію синаптофізину по периметру нейробластів ПЯ у плодів людини з 25-26 тижнів, та сильну експресію – з 25-26 по 39-40 тижнів

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

Встановлено в 4,7 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ПЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Середня площа ядер нейробластів ПЯ найбільші темпи зростання на 55,2 % мала у віковій групі 14-15 тижнів ( $p < 0,001$ ). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ПЯ на 26,6 % виявлено у плодів людини 12-13 тижнів, а також у плодів людини 25-26 тижнів на 23,6 % ( $p < 0,01$ ). 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 тижнів ( $p < 0,05$ ).

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

Сформоване ядро під'язикового нерва, яке локалізоване в типовому місці розташування у довгастому мозку виявлено у плодів людини з 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку, що узгоджується з дослідженнями Pearson (1939) [285]. Як і в дослідженнях Pearson (1939), в нашому дослідженні встановлено, що у плодів 8-9 тижнів дане ядро представлене бічною та присередньою групою нервових клітин, а з 10-11 тижнів вентральною та дорсальною групами клітин.

Встановлено в 38,3 рази більше значення середньої площі правого ЯПН та в 35,3 рази більше значення середньої площі лівого ЯПН у плодів людини 39-41 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ЯПН встановлений у віковій групі 10-11 тижнів - в 3,0 рази правого та лівого ЯПН ( $p < 0,001$ ). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЯПН зафіксовані у вікових групах 12-13 тижнів - на 83,0 % правого ядра та на 82,3 % лівого ядра, 37-38 тижнів - на 70,0 % правого ядра та на 56,2 % лівого ядра, 39-40 тижнів - на 60,8 % правого і на 56,0 % лівого ЯПН порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,001$ ). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ЯПН встановлені у вікових групах 22-23 тижнів - на 43,1% правого і на 48,7 %

лівого ЯПН, 20-21 тижнів - на 40,3 % правого і на 31,7 % лівого ЯПН ( $p < 0,01$ ). Таким чином, більш інтенсивний ріст даного ядра встановлено з 8-9 по 12-13 тиждень і з 17-18 по 22-23 тиждень та з 34-35 по 39-40 тиждень, повільний ріст – з 14-15 по 17-18 тиждень та з 25-26 по 34-35 тиждень.

Каріохромні нейробласти в ЯПН були виявлені у плодів людини 8-9 тижнів, соматохромні – 17-18 тижнів, ядерце в ядрах нейробластів – з 20-21 тижнів, речовина Ніссля в цитоплазмі та гетерохроматин в ядерці нейробластів – з 22-23 тижнів. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів ЯПН: в 8-9 тижнів – куляста форма, 17-18 тижнів – овальна форма, 25-26 тижнів – полігональна форма, 37-38 тижнів – зірчаста мультиполярна форма. Поява полігональних нейробластів у плодів після 20 тижнів вагітності в ЯПН встановлена в дослідженнях Lavezzi (2010) [223] і підтверджена у нашому дослідженні. Поява експресії і дифузний її характер в цитоплазмі та вогнищевий у ядрі маркера S100 було встановлено в нейробластах ЯПН у плодів людини з 22-23 тижнів Рівень експресії даного маркера був низьким з 22-23 тижнів ( $9,4 \pm 0,3$  % S100 позитивних клітин), помірним з 34-35 тижнів ( $35,1 \pm 1,0$  % S100 позитивних клітин) та сильним з 37-38 тижнів ( $67,2 \pm 2,0$  % S100 позитивних клітин). Найбільш інтенсивні темпи зростання експресії S100 виявлені у плодів людини 25-26 та 37-38 тижнів ( $p < 0,001$ ). Встановлено позаклітинну експресію синаптофізину в ЯПН у плодів людини з 20-21 тижнів, помірну – з 34-35 тижнів та сильну – з 37-38 тижнів

Встановлено в 4,8 раз більше значення середньої площі нейробластів ЯПН у плодів людини 34-35 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). В 1,4 раз менше значення середньої площі нейробластів ЯПН встановлено у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 34-35 тижнів ( $p < 0,05$ ). Підтвердження отриманих результатів ми знайшли в дослідженні Lavezzi (2010), в якому було встановлено, що відразу ж після народження в ЯПН збільшується вміст мілких інтернейронів [223]. Найвищий темп зростання середньої площі нейробластів ЯПН встановлений у віковій групі 17-18 тижнів порівняно з віковою групою

14-15 тижнів - на 93,7% ( $p < 0,001$ ). Нижчі темпи зростання середньої площі нейробластів ЯПН зафіксовані у віковій групі 10-11 тижнів порівняно з віковою групою 8-9 тижнів - на 67,1% ( $p < 0,001$ ), а також у віковій групі 14-15 тижнів, порівняно з віковою групою 12-13 тижнів - на 15,0 % ( $p < 0,05$ ).

Встановлено в 4,5 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЯПН у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Середня площа ядер нейробластів ЯПН найбільші темпи зростання, на 76,7 %, має у віковій групі 14-15 тижнів порівняно з показниками у плодів людини 12-13 тижнів ( $p < 0,001$ ). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯПН, на 24,6 % виявлено у плодів людини 39-40 тижнів, а також у плодів людини 34-35 тижнів на 18,4 % ( $p < 0,05$ ). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯПН на 14,9 %, 13,7 %, 11,3 % виявлено у плодів людини 10-11, 37-38, 22-23 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ).

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

У сіамських близнюків встановлено більшу площу нейробластів подвійного ядра (в 1,5 рази у правого плода і в 1,3 рази у лівого плода), а також більшу площу ядер нейробластів подвійного ядра (в 1,5 рази у правого та лівого плода) порівняно з плодами людини без вад розвитку. У плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою середнє значення площі нейробластів ядра під'язикового нерва ядра в 2,4 рази більше, а середнє значення площі ядер нейробластів ядра під'язикового нерва в 1,6 рази більше, ніж у плодів без вад розвитку. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією подвійне ядро не виявлено, а розміри нейробластів ядра під'язикового нерва відповідали аналогічним розмірам у плодів людини 10-11 тижнів.

Ядра нижнього оливного комплексу (НОК) у пренатальному періоді онтогенезу людини виявлені у ембріонів та плодів людини в наступній

послідовності: 6-7 тижнів – головне оливне ядро (ГОЯ), 8-9 тижнів – ГОЯ та присереднє додаткове оливне ядро (ПДОЯ), 10-11 тижнів – ГОЯ, ПДОЯ та заднє додаткове оливне ядро (ЗДОЯ). ГОЯ з 6-7 по 14-15 тижнів мало вигляд U-подібної пластинки, з 17-18 тижнів в ГОЯ виявлено 1-2 зубці, з 20-21 по 39-40 тижнів все ядро мало вигляд звивистої зубчастої пластинки.

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

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

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



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

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

Каріохромні нейробласти в ядрах НОК були виявлені у плодів людини 14-15 тижнів, соматохромні – 20-21 тижнів, ядерце в ядрах нейробластів – з 26-28 тижнів, речовина Ніссля в цитоплазмі та гетерохроматин в ядерці нейробластів – з 31-32 тижнів. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів НОК: в 8-9 тижнів – куляста форма, 17-18 тижнів – овальна форма, 37-38 тижнів – полігональна форма. Слабкий рівень експресії S100 встановлено в цитоплазмі нейробластів НОК у плодів людини з 37-38 тижнів (4,8±0,2 % S100 позитивних клітин в ГОЯ, 5,2±0,2 % S100 позитивних клітин в ПДОЯ та 4,9±0,2 % S100 позитивних клітин в ЗДОЯ) та у плодів людини 39-40 тижнів (5,1±0,2 % S100 позитивних клітин в ГОЯ, 4,9±0,2 % S100 позитивних клітин в ПДОЯ та 5,3±0,2 % S100 позитивних клітин в ЗДОЯ). В ядрах нейробластів білок S100 не виявлений. Експресія синаптофізину в ядрах НОК з 6-7 по 39-40 тижень не виявлена. З 8-9 тижнів на гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до синаптофізину всі ядра НОК чітко відмежовувались від оточуючої речовини довгастого мозку. З 10-11 тижнів в 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 Старличанової (1979) були спроби встановити подібність розвитку ядер нижнього оливного комплексу та зубчастого ядра мозочка [50]. 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 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 тижнів гестації представлені округлими недиференційованими нейронами [267]. В нашому дослідженні встановлено, що процеси диференціювання нейронів починаються з 10-11 тижня 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 тижня гестації, в нашому дослідженні встановлено терміни появи овальних (17-18 тижнів) та мультиполярних (37-38 тижнів) нейробластів.

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

31-32 тижнів, 34-35 тижнів - відповідно на 14,6 %, 9,8 %, 10,9 % порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ).

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

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

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

Встановлено в 4,3 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ГОЯ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними

показниками у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ). Середня площа ядер нейробластів ГОЯ найбільші темпи зростання, на 36,6 %, мала у віковій групі 25-26 та на 28,8 % у віковій групі 17-18 тижнів порівняно з показниками у попередніх вікових групах плодів людини ( $p < 0,01$ ). Нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ГОЯ виявлено у вікових групах 14-15 тижнів, 20-21 тижнів, 28-29 тижнів, 34-35 тижнів, 37-38 тижнів, 39-40 тижнів - відповідно на 19,7 %, 9,2 %, 17,1 %, 11,9 %, 14,4 %, 12,0 % порівняно з показниками у попередніх вікових групах ( $p < 0,05$ ).

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

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

Таким чином, більш інтенсивний ріст ядер нейробластів головного і присереднього додаткового оливних ядер встановлено у плодів людини 17-18

та 25-26 тижнів, нейробластів заднього додаткового оливного ядра - у плодів людини 14-15 тижнів.

У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією 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 тижнів, з 14-15 тижнів було представлено двома суб'ядрами (вентральним та дорсальним), а з 17-18 тижнів по 39-40 тижнів – трьома суб'ядрами (вентральним, дорсальним та каудальним).

Ранній ембріогенез заднього ядра блукаючого нерва описаний Cheng (2008) [133]. Дослідження проведено на плодах людини з 9 по 26 тиждень внутрішньоутробного розвитку. Авторами встановлено наявність двох суб'ядерних комплексів даного ядра починаючи з 13 тижнів і трьох – з 15 тижнів пренатального періоду розвитку. Пізній ембріогенез заднього ядра блукаючого нерва описаний Nara (1991) [266]. Дослідження проведено на 10 плодах людини від 16 до 40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Виявлено, що з 16 тижнів дане ядро представлено трьома суб'ядерними комплексами. У нашому дослідженні встановлено, що заднє ядро блукаючого нерва представлено двома суб'ядерними комплексами з 14-15 тижнів, трьома – з 17-18 тижнів пренатального періоду онтогенезу.

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

Найбільш інтенсивний темп зростання середньої площі ЗЯБН, в 2,6 рази правого ядра та в 3,0 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 17-18 тижнів ( $p < 0,001$ ). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЗЯБН зафіксовані у віковій групі 10-11 тижнів, в 2,0 рази правого та лівого ядра ( $p < 0,001$ ).

У вікових групах плодів людини 25-26 та 34-35 тижнів темпи зростання правого ЗЯБН становили відповідно – 37,5 % ( $p < 0,05$ ) та 20,7 % ( $p < 0,05$ ),

лівого ЗЯБН становила відповідно – 50,0 % ( $p < 0,01$ ) та 25,0 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними показниками у попередніх вікових групах.

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

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

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

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 10,2 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів ЗЯБН, на 66,9 %, 61,2 % та 52,0 % встановлено у вікових групах плодів людини відповідно 10-11, 37-38 та 39-40 тижнів



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 тижнів, відповідно на 47,5 % та 33,4 % порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, більш інтенсивний ріст нейробластів заднього ядра блукаючого нерва встановлено у плодів людини 10-11 тижнів, а ядер нейробластів - у плодів людини 10-11, 37-38 та 39-40 тижнів.

Макроструктура заднього ядра блукаючого нерва у плодів людини 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою відповідала макроструктурі плодів людини 14-15 тижнів. У плода людини з баштовим черепом встановлено в 1,9 рази менше значення середньої площі заднього ядра блукаючого нерва порівняно з відповідним показником у плодів людини без вад розвитку. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією сформоване ЗЯБН відсутнє, в типовому місці його розташування виявлено малодиференційовані цитохромні нейробласти.

У людини пренатальний розвиток ядра одинокого шляху досліджував Cheng et al. (2006). В свої науковій праці він детально дослідив і описав розвиток 10 суб'ядер ядра одинокого шляху у плодів людини від 9 до 35 тижнів [132]. 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 в 33,0 рази більше значення середньої площі правого ЯОШ та в 40,3 рази більше значення площі лівого ЯОШ у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Найбільший темп зростання середньої площі ЯОШ, в 5,3 рази правого ядра та в 6,4 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 12-13 тижнів порівняно з показниками у плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ЯОШ виявлені у плодів людини 37-38 тижнів, на

64,1 % правого та на 66,9 % лівого ядра. ( $p < 0,01$ ). Майже однаково швидкі темпи зростання 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 тижнів відповідно для правого та лівого ядра на 29,3 % та 23,5 %, 13,25 % та 22,1 %, 20,1 % та 25,1 %, 34,6 % та 20 %, 30,5 % та 25,5 % ( $p < 0,05$ ).

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

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 5,2 рази більше значення середньої площі нейробластів ЯОШ порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Найшвидший темп зростання середньої площі нейробластів ЯОШ, на 47,3%, встановлено у віковій групі плодів людини 17-18 тижнів 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 тижнів, відповідно на 25,1 % та 27,2 %, 28,7 % та 19,6 %, порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,05$ ).

У плодів людини 39-40 тижнів встановлено в 7,1 рази більше значення середньої площі ядер нейробластів ЯОШ порівняно з даним показником у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Найвищий темп зростання середньої площі ядер нейробластів ЯОШ, на 64,7% встановлено у плодів людини 34-35

тижнів ( $p < 0,001$ ). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів ЯОШ виявлені у плодів людини 17-18 та 39-40 тижнів, відповідно на 51,4 % та 53,9 % порівняно з аналогічними показниками у плодів людини попередніх вікових груп ( $p < 0,001$ ). Ще нижчі темпи зростання середньої площі ядер нейробластів, на 44,2 % виявлені у плодів людини 14-15 тижнів ( $p < 0,01$ ).

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

Пренатальний розвиток спинномозкового ядра трійчастого нерва дослідив Brown (1956) на 10 плодах людини з терміном гестації від 14 до 21 тижнів. Він описав зміни цитоархітектоніки трьох суб'ядер спинномозкового ядра трійчастого нерва у плодів людини від 14 до 21 тижнів гестації, виявив, що у 14 тижневого плода *subnucleus caudalis* і *subnucleus interpolaris* добре диференційовані, тоді як у *subnucleus oralis* добре виражена лише його каудальна частина. З 14 до 18 тижнів відбувається швидке диференціювання *subnucleus oralis*. Brown (1956) продемонстрував каудо-краніальний розвиток суб'ядер спинномозкового ядра трійчастого нерва [120]. Проте не дослідженою залишалась зміна структури клітин та морфометричні параметри даного ядра та його нейробластів під час пренатального періоду онтогенезу людини.

СЯНТ було виявлено у плодів людини з 8-9 тижнів. Встановлено в 25,8 рази більше значення середньої площі правого СЯТН та в 22,0 рази більше значення площі лівого СЯТН у плодів людини 39-40 тижнів порівняно з даними показниками у плодів людини 8-9 тижнів ( $p < 0,001$ ). Найбільший темп зростання середньої площі СЯТН, в 2,0 рази правого ядра та в 3,1 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 12-13 тижнів. Також високі темпи зростання середньої площі СЯТН, в 2,0 рази правого ядра та в 0,5 рази лівого ядра, виявлений у віковій групі плодів людини 10-11 тижнів ( $p < 0,001$ ). Дещо нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН виявлені у плодів людини

14-15 тижнів, на 67,9 % правого та на 32,4 % лівого ядра ( $p < 0,001$ ). Нижчі темпи зростання середньої площі СЯТН встановлені у плодів людини 20-21 та 28-29 тижнів. Так, у плодів людини 20-21 тижня середня площа правого СЯТН на 30,8 %, а лівого СЯТН на 25,5 % більше від аналогічного параметра у плодів людини 17-18 тижнів. У плодів людини 28-29 тижнів середня площа правого та лівого СЯТН відповідно на 36,7 % та 34,9 % більше 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 тижнів, на 16,7 % правого та 17,9 % лівого ядра більше від аналогічних параметрів у плодів людини 28-29 тижнів ( $p < 0,05$ ).

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

Каріохромні нейробласти в СЯТН були виявлені у плодів людини 14-15 тижнів, соматохромні – 17-18 тижнів, ядерце в ядрах нейробластів – з 25-26 тижнів, речовина Ніссля в цитоплазмі та гетерохроматин в ядерці нейробластів – з 34-35 тижнів. Протягом пренатального онтогенезу людини виявлено зміну форми нейробластів СЯТН: в 8-9 тижнів – куляста форма, 17-18 тижнів – овальна форма, 25-26 тижнів – полігональна форма. На гістологічних препаратах довгастого мозку, забарвлених антитілами до S100 у плодів людини до 34-35 тижнів експресія S100 у нейробластах СЯТН була відсутня. З 34-35 тижня встановлено дифузний характер експресії даного маркера в цитоплазмі нейробластів. У плодів людини з 34-35 до 39-40 тижнів встановлено низький рівень експресії S100 у нейробластах СЯТН: у плодів 34-35 тижнів –  $7,2 \pm 0,1$  % S100 позитивних клітин, у плодів людини 37-38 –  $10,2 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин, у плодів людини 39-40 тижнів –  $14,9 \pm 0,2$  % S100 позитивних клітин. Експресія S100 в цитоплазмі нервових клітин мала дифузний характер. В ядрах нейробластів експресію виявили в ядерцях, в каріоплазмі вона була відсутньою. Встановлено помірну експресію

синаптофізину в СЯТН у плодів людини з 12-13 тижнів до 39-40 тижнів. Білок синаптофізін було виявлено в нейропілі між нейробластами.

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

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

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

У сіамських близнюків середня площа нейробластів та їх ядер ядра одинокого шляху відповідала аналогічному параметру у плодів людини 14-15 тижнів. У плода людини з баштовим черепом встановлено в 1,7 рази більше значення середньої площі нейробластів ядра одинокого шляху та в 1,6 рази – середньої площі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва. У плодів людини з крижово-куприковою тератомою у спинномозковому ядрі трійчастого нерва виявлені поодинокі великі нервові клітини, площа яких

становить до  $720 \pm 22,4$  мкм<sup>2</sup>. Середнє значення площі нейробластів даного ядра в 1,9 рази більше, ніж у плодів без вад розвитку. У нейробластах спинномозкового ядра трійчастого нерва виявлено дифузну цитоплазматичну експресію Vcl-2, рівень якої становив –  $78,7 \pm 8,1$  %. Встановлено, що середня площа ядер нейробластів ядра одинокого шляху відповідає аналогічному параметру у плодів людини 14-15 тижнів. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією сформованих чутливих ядер черепних нервів не виявлено, також не виявлено волокон одинокого шляху та волокон СЯТН. В місці типової локалізації даних ядер виявлені нервові клітини, середня площа яких становила  $31,2 \pm 1,1$  мкм<sup>2</sup>, а площа їх ядер –  $19,2 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup>. Експресія всіх досліджуваних маркерів у плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією була відсутньою.

Отже, в проведеному дослідженні встановлено структуру та морфометричні параметри ядер довгастого мозку у ембріонів та плодів людини. Виявлено асинхронний характер росту та диференціювання ядер довгастого мозку та нервових клітин даних ядер в процесі пренатального онтогенезу. Так, встановлено, що інтенсивний ріст подвійного ядра відбувається з 8-9 по 14-15 тиждень і з 22-23 по 31-32 тиждень, ядра під'язикового нерва – з 8-9 по 12-13 тиждень і з 17-18 по 22-23 тиждень та з 34-35 по 39-40 тиждень, заднього ядра блукаючого нерва – у плодів людини 10-11 та 17-18 тижнів, ядра одинокого шляху – 17-18 тижнів, спинномозкового ядра трійчастого нерва – 10-11 та 14-15 тижнів, головного оливного ядра – 10-11 тижнів, присереднього додаткового оливного ядра – 10-11 та 20-21 тижнів, заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів.

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



ядрі трійчастого нерва – відповідно до 34-35 та 25-26 тижнів, в задньому ядрі блукаючого нерва структура та форма нервових клітин встановлюються до 20-21 тижня.

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

В ядрах довгастого мозку встановлено характер та рівень експресії імуногістохімічних маркерів S100 в нейробластах та синаптофізину в нейропілі між нейробластами. Низький дифузний рівень експресії маркера S100 було виявлено в нейробластах подвійного ядра з 17-18 тижнів, помірний з 31-32 тижнів та сильний з 34-35 тижнів. В нейробластах ядра під'язикового нерва низький рівень маркера S100 в цитоплазмі та вогнищевий в ядрі було виявлено з 22-23 тижнів, помірний з 34-35 тижнів та сильний з 37-38 тижнів. Низький рівень експресії S100 встановлено в цитоплазмі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва – з 34-35 по 39-40 тижень, в

цитоплахмі нейробластів нижнього оливного комплексу та заднього ядра блукаючого нерва – з 37-38 по 39-40 тиждень.

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

Виявлено зміни макроструктури ядер довгастого мозку, морфометричних параметрів нейробластів та ядер нейробластів, а також рівня та характеру експресії імуногістохімічних маркерів у плодів людини з мальформаціями.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені нами у наступних роботах [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69].

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене 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 тижнів встановлені на рівні вентральної частини з'єднання середнього та заднього мозку. Виявлено, що в ромбоподібному мозку у краніо-каудальному напрямку товщина мантийного 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 мантийного 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 тижнів, довжини довгастого мозку – і у плодів 12-13 тижнів. До 10-11 тижнів поперечний краніальний розмір довгастого мозку був більшим ніж його довжина, з 12-13 тижнів 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 тижнів 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 тижнів 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 тижнів порівняно з даними показниками у плодів 20-21 тижнів ( $p < 0,01$ ). У ембріонів 6-7 тижнів в епендимному шарі були виявлені нейральні стовбурові клітини, середнє значення площі яких мало статистично значущі відмінності. В епендимному шарі плодів з 20-21 тижнів 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 тижнів і з 22-23 по 31-32 тижнів гестації, ядра під'язикового нерва – з 8-9 по 12-13 тижнів і з 17-18 по 22-23 тижні та з 34-35 по 39-40 тижні, заднього ядра блукаючого нерва – у плодів людини 10-11 та 17-18 тижнів, ядра одинокого шляху – 17-18 тижнів, спинномозкового ядра трійчастого нерва – 10-11 та 14-15 тижнів, головного оливного ядра – 10-11 тижнів, присереднього додаткового оливного ядра – 10-11 та 20-21 тижнів, заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів.

5. Виявлені терміни встановлення остаточної структури та форми нервовими клітинами ядер довгастого мозку. Так, у подвійному ядрі остаточно структура клітин встановлювалася до 20-21 тижня гестації, форма – до 34-35 тижнів, в ядрі під'язикового нерва – до 22-23 та 37-38 тижнів відповідно, в ядрах нижнього оливного комплексу – до 31-32 та 37-38 тижнів відповідно, в ядрі одинокого шляху – до 34-35 та 20-21 тижнів відповідно, у спинномозковому ядрі трійчастого нерва – до 34-35 та 25-26 тижнів 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 тижні гестації, а ядер нейробластів – і у плодів людини 22-23 тижнів; в ядрі під'язикового нерва нейробластів – у 10-11 та 17-18 тижнів, 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 тижнів, присереднього додаткового оливного ядра – 25-26 тижнів, ядер нейробластів головного і присереднього додаткового оливних ядер – 17-18 та 25-26 тижнів, заднього додаткового оливного ядра – 14-15 тижнів. Швидші темпи росту нейробластів заднього ядра блукаючого нерва встановлено у плодів людини 10-11 тижнів 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 тижнів гестації, а ядер нейробластів – 17-18 та 34-35 тижнів; нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва – 22-23, 28-29 та 34-35 тижнів, а ядер нейробластів – 22-23 тижнів.

7. У нейральних стовбурових клітинах епендимного шару рівень експресії білка проліферації Ki-67 до 17-18 тижнів гестації був більшим у ділянці позаднього поля, а з 17-18 по 39-40 тижні вищий рівень його експресії встановлений у ділянці трикутника під'язикового нерва. Виявлено сильну експресію антиапоптотичного білка Bcl-2 по всій довжині епендимного шару у ембріонів та плодів людини з 6-7 по 17-18 тижні. З 20-21 по 39-40 тижні виявлено помірну експресію Bcl-2 у всіх ділянках епендимного шару. З 6-7 по 39-40 тижні відносно висока експресія віментину встановлена в епендимному шарі та низька – у волокнах радіальної глії. У плодів до 14-15 тижнів базальний відросток волокон пронизував наскрізь всю речовину довгастого мозку і досягав його піальної поверхні, з 17-18 тижнів – розташовувався на середині відстані між епендимним шаром та заднім додатковим оливним ядром, з 25-26 тижня – 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 тижнів гестації, помірний – з 31-32 тижнів та сильний – з 34-35 тижня; у нейробластах ядра під'язикового нерва низький рівень – з 22-23 тижня, помірний – з 34-35 тижня та сильний – з 37-38 тижня. У цитоплазмі нейробластів спинномозкового ядра трійчастого нерва низький рівень експресії S100 встановлено з 34-35 по 39-40 тижні гестації; у цитоплазмі нейробластів нижнього оливного комплексу та заднього ядра блукаючого нерва – з 37-38 по 39-40 тижні. Виявлено помірну позаклітинну експресію синаптофізину по периметру нейробластів подвійного ядра у плодів з 25-26 тижня гестації, сильну експресію – з 25-26 по 39-40 тижні. В ядрі під'язикового нерва слабку позаклітинну експресію синаптофізину виявлено з 20-21 тижня, помірну – з 34-35 тижня, сильну – з 37-38 тижня. З 14-15 по 39-40 тижні 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 тижнів з щілиною хребта, а також у сіамських близнюків відповідали аналогічним розмірам у плодів без вад розвитку 14-15 тижнів, а у плода 17-18 тижнів з аненцефалією – відповідали аналогічним розмірам у плодів без вад розвитку 10-11 тижнів. У плодів 17-18 тижнів 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 тижня 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 тижнів встановлено на 13,6 % більшу довжину епендимного шару ( $p < 0,05$ ), у плодів 17-18 тижнів 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 тижнів без вад розвитку ( $p < 0,01$ ). У плода 17-18 тижнів з аненцефалією морфометричні параметри епендимного шару відповідали аналогічним параметрам плодів 8-9 тижнів без вад розвитку.

11. Макроструктура головного оливного ядра у плодів 17-18 тижнів зі щілиною хребта та у сіамських близнюків, а також заднього ядра блукаючого нерва у плодів 17-18 тижнів з крижово-куприковою тератомою відповідала структурі даного ядра у плодів 14-15 тижнів без вад розвитку. У плода людини 17-18 тижнів з аненцефалією було виявлено ядро під'язикового нерва, інші ядра – були відсутні. У плода людини 20-21 тижнів 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 тижнів 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 тижнів без вад розвитку. У плода 20-21 тижнів 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 тижнів без вад розвитку ( $p < 0,01$ ). У плодів 17-18 тижнів 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 тижнів з аненцефалією розміри нейробластів ядра під'язикового нерва відповідали даним розмірам у плодів 10-11 тижнів без вад розвитку.

13. У плодів 17-18 тижнів 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 тижнів 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 тижнів, у плодів 17-18 тижнів зі щілиною хребта та у плода 20-21 тижня 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов, Г. Г. (1990). Медицинская морфометрия. Москва: Изд. Медицина.
2. Автандилов, Г. Г. (2002). Основы количественной патологической анатомии. Москва: Изд. Медицина.
3. Автандилов, Г. Г., Яблучанский Н. И., & Губенко В. Г. (1981). Системная стереометрия в изучении патологического процесса. Москва: Изд. Медицина.
4. Амунц, В. В. (1976). Развитие ретикулярной формации ствола мезга в онтогенезе низшей обезьяны по сравнению с человеком. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 71(7), 25-29.
5. Болгов, Ю. А. (1971). Структура вегетативных ядер черепных нервов ромбовидного мозга человека (в пренатальном периоде развития). (Автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук). Киев. мед. ин-т им. А. А. Богомольца, Киев.
6. Быков, Ю. Н. (2005). Неврология. Иркутск: ИГМУ.
7. Вербицкая, Л. Б. (1973). Развитие ядер вестибулярного комплекса в онтогенезе человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 64(2), 5-13.
8. Власова, О. В. (2006). Анатомічні особливості дванадцятипалої кишки в нижньому поверсі черевної порожнини в ранньому періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук). ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, Тернопіль.
9. Воронцова, Н. В., Клишевский, В. Ф., Упоров, А. В., & Юрин, А. Г. (1996) Меланотическая нейроэктодермальная опухоль у новорожденного. Архив Патологии, 58(1), 58-61.
10. Голичанська, О. М. (2011). Сучасні погляди на становлення топографо-анатомічних взаємовіднощень органів і структур верхнього середостіння

в перинатальному періоді онтогенезу людини. Вісник проблем біології і медицини, 3(87), 6-10.

11. Гордеева, А. В., Лабас, Ю. А., & Звягильская, Р. А. (2004). Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция. Биохимия, 69(10), 1301-1313.
12. Данилова, Р. К. (2011). Руководство по гистологии. (Т. 1-2). Санкт-Петербург: Изд. СпецЛит.
13. Дюбкова, Т. П. (2008). Врожденные и наследственные болезни у детей (причины, проявления, профилактика). Минск: Асобны.
14. Ермохин, П. Н. (1969). Гистопатология центральной нервной системы. Атлас микрофотографий. Москва: Изд. Медицина.
15. Жукова, Г. П. (1953). К вопросу о развитии коркового конца двигательного анализатора. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 30(1), 32-38.
16. Зарицкий, Г. А. (2013). Правові, законодавчі та етичні аспекти при виконанні наукових морфологічних досліджень. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика, 22(2), 526–530.
17. Капустина, Е. В. (1957). Развитие сосудистых сплетений в боковых желудочках мозга. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 34(2), 31-36.
18. Кисели, Д. (1962). Практическая микротехника и гистохимия. Будапешт: Изд. Академии наук венгрии.
19. Кноре, А. Г. (1967). Краткий очерк эмбриологии человека. Ленинград: Изд. Медицина.
20. Кноре, А. Г., & Суворова, Л. В. (1959). Основные этапы дифференцировки нейрона. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 37(7), 3-18.
21. Коваленкова, М. В. (1963). Цитоархитектоническая и цитологическая дифференцировка полосатого тела в эмбриогенезе курицы. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 45(7), 27-33.

22. Коржевский, Д. Э., Кирик, О. В., Карпенко, М. Н. Григорьев, И. П., Сухорукова, Е. Г., Колос, Е. А., & Гиляров А. В. (2014). Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии. Москва: Изд. СпецЛит.
23. Коржевский, Д. Э., Петрова Е. С., Кирик, О. В., Безнин Г. В., & Сухорукова, Е. Г. (2010). Нейральные маркеры, используемые при изучении дифференцировки стволовых клеток. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия, 5(3), 57-63.
24. Коршунов, А. Г., Сычева, З. И., Голанов, А.В. (1997). Иммуногистохимическая характеристика нейроцитом больших полушарий головного мозга. Архив патологии, 59(1), 51-57.
25. Корягина, Ю. В. (2011). Руководство к практическим занятиям по биологической статистике. Омск : Изд-во СибГУФК.
26. Космарская, Е. Н. (1958). Развитие коры 17 поля мозга эмбриона человека во второй половине внутриутробной жизни. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 35(2), 30-37.
27. Коцюба, А. Е., & Черток, В. М. (2010). Пространственная организация серотонинергических и нитроксидаергических нейронов в некоторых ядрах бульбарного отдела сердечно-сосудистого центра человека. Тихоокеанский мед. журн., 42(4), 43-46.
28. Коцюба, А. Е., Черток, В. М. (2013). Гистохимическая и иммуногистохимическая локализация холинацетилтрансфераз в ядрах продолговатого мозга крыс. Цитология, 55(11), 821-827.
29. Кочетов, А. Г., Лянг, О. В., Масенко, В. П., Жиров, И .В., Наконечников, С. Н., & Терещенко, С. Н. (2012). Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. Москва: РКНПК.

30. Кузин, А. В., Васильев, Ю. Г., Чучков, В. М., & Шорохова, Т. Г. (2004). Ансамблевые взаимодействия в центральной нервной системе. Ижевск-Берлин: Изд. АНК.
31. Кулініченко, В. Л., Мішалов, В. Д., & Чайковський, Ю. Б. (2007). Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень (методичні рекомендації). Київ: УЦНМІ та ПЛР.
32. Лапоногов, О. А. (2000). Этапы развития функциональной нейрохирургии в Украине. Український нейрохірургічний журнал, 4, 37-45.
33. Левин, Г. З. (1960). Об основных типах дифференцировки мозговых образований в онтогенезе и о смене их в течении эволюции наземных позвоночных. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 39(8), 46-57.
34. Льюин, Б. (2011). Клетки. Москва: Бином. Лаборатория знаний.
35. Маркеры нейрональных клеток. (2013). The Human Connectome Project. Available from: <http://www.labome.ru/method/Neuronal-Cell-Markers.html>
36. Миллер, I. Д. (1978). О вегетативном отделе ядер глазодвигательного нерва у млекопитающих и в онтогенезе человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 74(1), 76-82.
37. Мішалов, В. Д., Чайковський, Ю. Б., & Твердохліб, I. В. (2007). Про правові, законодавчі та етичні норми і вимоги при виконанні наукових морфологічних досліджень. Морфологія, 1(2), 108–115.
38. Нефедова, Н. А., Харлова, О. А., Мальков, П. Г., & Данилова, Н. В. (2016). Иммуногистохимическая оценка экспрессия маркера musashi-1 в аденокарциноме и доброкачественных новообразованиях толстой кишки. Клиническая морфология, 1, 2016, 4-10.
39. Павлюк, О. В. (2003). Розвиток та становлення топографії бічних шлуночків головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. канд. мед наук). НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ.



40. Пантелеев, С. С. Багаев, В. А., & Ноздачев, А. Д. (2004). Кортикальная модуляция висцеральных рефлексов. Санкт-Петербург: Изд. СПб Университета.
41. Пішак, В. П. (2011). Морфогенез і становлення топографії шлуночків головного мозку у плодів 7-8 місяців. Вісник морфології, 17(1), 11-14.
42. Пэттен, Б. М. (1959). Эмбриология человека. Москва: Изд. Медгиз.
43. Репин, В. С., & Ржанинова, А. А. (2002). Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. Москва: Изд. РеМеТэкс.
44. Решетілова, Н. Б. (2000). Розвиток та становлення топографії третього шлуночка головного мозку в ранньому періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. канд. мед наук). НМУ ім. О.О. Богомольця, Київ.
45. Ромейс, Б. (1953). Микроскопическая техника. Москва: Издательство иностранной литературы.
46. Савельев С. В. (2012). Патология эмбрионального морфогенеза головного мозга человека. Вестник РАМН, 8, 40-46.
47. Савельев, С. В. (1998) Нейруляционные формы патологии нервной системы человека. Архив патологии, 5, 13-18.
48. Садлер, Т. В. (2001). Медична ембріологія за Лангманом. Львів: Вид. Наутілус.
49. Самуилов, В. Д. (2010). Биохимия программируемой клеточной смерти (апоптоза) у животных. Соросовский образовательный журнал, 7(10), 18-25.
50. Старлычанова, Л. Д. (1979). Сравнительная характеристика цито- и ангиоархитектоники нижних оливо и зубчатых ядер мозжечка в пренатальном онтогенезе человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 76(2), 5-9.
51. Стеценко, Т. І. (2007). Вроджені вади розвитку головного мозку як фактор виникнення епілепсії у дітей раннього віку. (Автореф. дис. канд. мед. наук). Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л.Шупика, Київ.

52. Тихолаз, В. А., Школьников, В. С., & Гуминський, Ю. Й. (2014). Морфологія довгастого та спинного мозку плода людини з баштовим черепом. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 82(3), 31-35.
53. Тихолаз, В. О. (2012). Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 16(2), 542-546.
54. Тихолаз, В. О. (2013). Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур стовбура мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 17(1), 240-243.
55. Тихолаз, В. О. (2014). Морфологічні та гістологічні особливості подвійного ядра у торакоомфалопага. Тези доповіді. Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини. Чернівці, Листопад 26–27. 2014. (с. 37–38).
56. Тихолаз, В. О. (2015). Гістоструктура та гістометрія довгастого мозку плодів людини 14-15 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Biomedical and biosocial anthropology*, 25, 42-45.
57. Тихолаз, В. О. (2015). Морфогістологічні особливості організації ядра під'язикового нерву у плодів людини в пренатальному онтогенезі. Тези доповіді. Актуальні наукові дослідження в сучасному світі. Переяслав-Хмельницький, Грудень 22-23. 2015. (с. 126–128).
58. Тихолаз, В. О. (2015). Структурна організація чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку в пренатальному онтогенезі людини. Тези доповіді. Сучасні наукові дослідження. Чернівці, Грудень 30-31. 2015. (с. 28–29).
59. Тихолаз, В. О. (2016). Закономірності морфогенезу подвійного ядра в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Biomedical and biosocial anthropology*, 27, 40-45.

60. Тихолаз, В. О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. *Львівський медичний часопис*, 22(4), 4-12.
61. Тихолаз, В. О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. *Патологія*, 38(3), 85-91.
62. Тихолаз, В. О. (2016). Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Одеський медичний журнал*, 157(5), 39-43.
63. Тихолаз, В. О. (2016). Морфометричні параметри структур головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник проблем біології та медицини*, 1(133), 313-317.
64. Тихолаз, В. О. (2016). Особливості структурної організації подвійного ядра у плодів людини в пренатальному онтогенезі. Тези доповіді. Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя. Запоріжжя, Грудень-січень 29-05. 2016. (с. 9–11).
65. Тихолаз, В. О. (2016). 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. *Перинатологія і педіатрія*, 67(3), 85-88.
66. Тихолаз, В. О. (2016). Структура рухових ядер черепних нервів довгастого мозку у ранньому пренатальному періоді онтогенезу людини. Тези доповіді. Потенціал сучасної науки. Київ, Листопад 08-09. 2016. (с. 19–20).
67. Тихолаз, В. О. (2016). Структурна організація ядер довгастого мозку плодів людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник морфології*, 22(1), 50-53.

68. Тихолаз, В. О., & Кривко Ю. Я. (2016). Морфометричні параметри структур довгастого мозку плодів людини 22-23 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник Вінницького національного медичного університету, 20(1), 6-9.
69. Тихолаз, В. О., Гумінський, Ю. Й., & Коньков Д. Г. (2017). Структура та морфоцитометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини. Вісник проблем біології та медицини, 1(135), 314-318.
70. Тихолаз, В. О., Школьніков, В. С., & Гумінський, Ю. Й. (2016). Морфометричні особливості довгастого мозку у сіамських близнюків. Вісник вінницького національного медичного університету, 20(2), 333-337.
71. Тихолаз, В. О., Школьніков, В. С., & Гумінський, Ю. Й. (2016). Структурна організація стовбура головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Буковинський медичний вісник, 80(4), 193-197.
72. Тихолаз, В. О., Школьніков, В. С., & Гумінський, Ю. Й. (2016). Структурні та морфометричні особливості довгастого мозку у плодів людини з крижово-куприковою тератомою. Вісник морфології, 22(2), 225-229.
73. Троицкая, С. А. (1953). Пренатальный онтогенез коркового конца двигательного анализатора у кролика. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 30(1), 21-31.
74. Трыкова, О. В. (1972). Развитие коркового конца слухового анализатора в пренатальном онтогенезе низшей обезьяны. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 63(7), 12-19.
75. Туркевич, Н. Г. (1957). Еще об одном эмбриональном органе головного мозга человека (орган IV мозгового желудочка). Архива натомии, гистологии и эмбриологии, 34(6), 45-50.

76. Туркевич, Н. Г. (1963). Эмбриональное развитие сосудистого сплетения IV мозгового желудочка и “губчатого органа” у человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 44(4), 81-93.
77. Филимонов, И. Н. (1955). Строение ограда большого мозга человека и ее изменения в процессе онто- и филогенеза. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 32(1), 3-10.
78. Хожай, Л. И. (2008). Клеточные и тканевые реакции развивающегося головного мозга млекопитающих на воздействие неблагоприятных факторов среды. (Автореф. дис. докт. биол. наук). Ин-т физиологии им. И.П. Павлова, Ст-Петербург.
79. Цинда, Н. И. (1966). Развитие коры лимбической области мозга человека в пренатальном онтогенезе. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 51(8), 73-82.
80. Цымбалюк, В. И., & Медведев, В. В. (2010). Спинной мозг. Элегия надежды. Винница: Нова Книга.
81. Шатманов, С. Т. (2004). Возрастные особенности структурных преобразований коры островковой доли (полей 13, 14) головного мозга человека. (Автореф. дис. докт. мед наук). Ошский государственный университет, Ош-Андижан.
82. Школьников, В. С., Тихолаз, В. А., & Гуминський, Ю. Й. (2014). Структурная организация продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов. Проблемы здоровья и экологии, 40(2), 129-136.
83. Школьников, В. С. (2012). Сучасний стан розвитку досліджень ембріо- та органогенезу людини в Україні, 18(2), 426-430.
84. Школьников, В. С. (2015) Макро- та мікроструктура спинного мозку плодів із тератомами. Вісник морфології, 21(1), 117-122.
85. Школьников, В. С. (2016). Закономірності розвитку структур спинного мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях. (Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук). ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Вінниця.

86. Школьніков, В. С., Гумінський, Ю. Й., & Тихолаз, В. О. (2012). Випадок макроскопічного дослідження плоду людини з аненцефалією. Вісник проблем біології і медицини, 97(2), 206-209.
87. Школьніков, В. С., Гумінський, Ю. Й., Тихолаз, В. О., Холод, Л. П., & Стельмашук, П. О. (2014). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2013 рік. Вісник Вінницького національного медичного університету, 18(1), 27-30.
88. Школьніков, В. С., Тихолаз, В. О., Холод, Л. П., Стельмашук, П. О., & Галунко, Г. М. (2015). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2014 рік. Вісник Вінницького національного медичного університету, 19(1), 59-62.
89. Школьніков, В. С., Тихолаз, В. О., Холод, Л. П., Стельмашук, П. О., & Галунко, Г. М. (2015). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2010-2014 роки. Актуальні питання медичної науки та практики, 2(82), 211-220.
90. Шмидт, Г. А. (1972). Периодизация эмбриогенеза и послезародышевого онтогенеза у человека и животных. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 8, 17-28.
91. Щеголев, А. И., Подгорнова, М. Н., Дубова, Е. А., Павлов, К. А., & Кучеров, Ю. И. (2011) Клинико-морфологическая характеристика крестцово-копчиковых тератом у новорожденных. Акушерство и гинекология, 1, 42-46.
92. Alonso, G. (1999). Neuronal progenitor-like cells expressing polysialylated neural cell adhesion molecule are present on the ventricular surface of the adult rat brain and spinal cord. J. Comp. Neurol., 414(2), 149-166.
93. Altman, J., & Bayer, S. A. (1978). Development of the diencephalon in the rat III Ontogeny of the specialized ventricular lining of the hypothalamic third ventricle. J. Comp. Neurol., 182, 995-1016.



94. Altman, J., & Bayer, S. A. (1980). Development of the brain stem in the rat. I. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons of the lower medulla. *J. Comp. Neurol.*, 194, 1-35.
95. Altman, R. P., Randolph, J. G., & Lilly, J. R. (1974). Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J. Pediatr. Surg.*, 9(3), 389-398.
96. Altmannsberger, M., Osborn, M., Hölscher, A., Schauer A., & Weber K. (1981). The distribution of keratin type intermediate filaments in human breast cancer. *Virchows Archiv B. Cell Pathol.*, 37, 277-284.
97. Antanitus, D. S., Choi, B. H., & Lapham, L. W. (1976). The demonstration of glia fibrillary acidic protein in the cerebrum of the human fetus by indirect immunofluorescence. *Brain Res.*, 103, 613-616.
98. Apps, R., & Lee, S. (2002). Central regulation of cerebellar climbing fibre input during motor learning. *J. Physiol.*, 541(1), 301-317.
99. Ariens Kappers, C. U., Huber, G. C., & Crosby, E. C. (1936). *The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, Including Man*. Macmillan, New York.
100. Aubert, I., Ridet, J. L., Schachner, M., Rougon, G., & Gage, F. H. (1998). Expression of L1 and PSA during sprouting and regeneration in the adult hippocampal formation. *J. Comp. Neurol.*, 399(1), 1-19.
101. Bannink, N., Nout, E., Wolvius, E. B., Hoeve, H. L., Joosten, K. F., & Mathijssen, I. M. (2010). Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 39(2), 115-121.
102. Bao, H., Bradley, R. M., & Mistretta, C. M. (1995). Development of intrinsic electrophysiological properties in neurons from the gustatory region of rat nucleus of solitary tract. *Developmental Brain Research*, 86(1-2), 143-154.
103. Barbas-Henry, H. A., & Lohman, A.H.M. (1984). The motor nuclei and primary projections of the IXth, Xth, XIth, and XIIth cranial nerves in the monitor lizard. *Varanus exanthematicus*. *J. Comp. Neurol.*, 226, 565-579.

104. Bates, S., & Vousden, K. H. (1999). Mechanisms of p53-mediated apoptosis. *Cell Mol. Life. Sci.*, 55(1), 28-37.
105. Bayer, Sh. A., & Altman, J. (2007). *Atlas of Human Central Nervous System Development (Vol. 5)*. CRC Press.
106. Bennett, J. A., Kidd C., Latif, A. B., & McWilliam, P. N. (1979). The brain stem locations of cell bodies of vagal efferent fibres in cardiac and pulmonary branches in the cat. *J. Physiol.*, 290(2), 42P.
107. Bereiter, D. A., Hirata, H., & Hu, J. W. (2000) Trigeminal subnucleus caudalis: beyond homologies with the spinal dorsal horn., 88, 221–224.
108. Berger, A. J. (1980). The distribution of the cat's carotid sinus nerve afferent and efferent cell bodies using the horseradish peroxidase technique. *Brain Res.*, 190, 309-320.
109. Bergquist, H. (1953). Notes on the early histogenesis and morphogenesis of the central nervous system in vertebrates. *Journal of Comparative Neurology*, 100, 627-659.
110. Bernhardt, R., & Matus, A. (1984) Light and electron microscopic studies of the distribution of microtubule-associated protein 2 in rat brain: a difference between dendritic and axonal cytoskeletons. *J. Comp. Neurol.*, 226(2), 203-221.
111. Bieger, D., & Hopkins, D. A. (1987). Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the medulla oblongata in the rat: The nucleus ambiguus. *J. Comp. Neurol.*, 262, 546-562.
112. Birkholz, J. C. (1986). Ultrasomic studies of human fetal brain development. *Trends in Neurosciences*, 9(7), 329 -333.
113. Bonfanti, L. (2006). PSA-NCAM in mammalian structural plasticity and neurogenesis. *Prog. Neurobiol.*, 80(3), 129-64.
114. Boone, T., & Aldes L. D. (1984). The ultrastructure of two distinct neuron populations in the hypoglossal nucleus of the rat. *Exp Brain Res.*, 54, 326.
115. Botto, L.D., Moore, C.A., Khoury, M.J., & Erickson, J.D. (1999). Neural-tube defects. *N. Engl. J. Med.*, 341(20), 1509-1519.

116. Boulder Committee: Embryonic vertebrate central nervous system: Revised Terminology. (1970). *Anat. Rec.*, 166, 257-262.
117. Bozhilova-Pastirova, A., & Ovtcharoff, W. A. (2000). *The Inferior Olivary Complex*. Springer.
118. Bradley, R. M. (2007). *The Role of the Nucleus of the Solitary Tract in Gustatory Processing*. CRC Press/Taylor & Francis.
119. Broadbelt, K. G., Paterson, D. S., Belliveau, R. A., Trachtenberg, F. L., Haas, E. A., Stanley, C., Krous, H. F., Kinney, H. C. (2011). Decreased GABAA receptor binding in the medullary serotonergic system in the sudden infant death syndrome. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 70(9), 799-810.
120. Brown J. W. (1956). The development of the nucleus of the spinal tract of V in human fetuses of 14 to 21 weeks of menstrual age. *J. Comp. Neurol.*, 106(2), 393-423.
121. Brown, J. W. (1990). Prenatal development of the human nucleus ambiguus during the embryonic and early fetal periods. *Am. J. Anat.*, 189, 267–283.
122. Bruni, J. E., Del Bigio, M. R., & Clattenburg, R. E. (1985) Ependyma: normal and pathological. A review of the literature, *Brain Res. Rev.*, 9, 1-19.
123. Buckley, C. D., Pilling, D., Henriquez, N. V., Parsonage, G., Threlfall, K., Scheel-Toellner, D., Simmons, D. L., Akbar, A. N., Lord, J. M., Salmon, M. (1999). RGD peptides induce apoptosis by direct caspase-3 activation. *Nature.*, 397(6719), 534-539.
124. Bystron, I., Blakemore, C., & Rakic, P. (2008). Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9, 110-122.
125. Bystron, I., Molnar, Z., Otellin, V., & Blakemore, C. (2005). Tangential networks of precocious neurons and early axonal outgrowth in the embryonic human forebrain. *J. Neurosci.*, 25(11), 2781-2792.
126. Campbell, K., & Gotz, M. (2002). Radial glia: multi-purpose cells for vertebrate brain development. *Trends Neurosci.*, 25, 235-238.

127. Carnevale, F. C., Borges, M. V., Affonso, B. B., Pinto, R. A., Tannuri, U., & Maksoud, J. G. (2006). Importance of angiographic study in preoperative planning of conjoined twins: case report. *Clinics (Sao Paulo)*., 61(2), 167-170.
128. Carpenter, M. B., & Sutin, J. (1983). *Human Neuroanatomy*. 8th Ed. Williams and Wilkins, Baltimore.
129. Chanas-Sacre, G., Rogister, B., Moonen, G., & Leprince, P. (2000). Radial glia phenotype: origin, regulation, and transdifferentiation. *J.Neurosci.Res.*, 61, 357-363.
130. Charriere-Bertrand, C., Garner, C., Tardy, M., & Nunez, J. (1991). Expression of various microtubule-associated protein 2 forms in the developing mouse brain and in cultured neurons and astrocytes. *J. Neurochem.*, 56(2), 385-391.
131. Chen, Y. Y., Zhang, W., Chen, Y. L. Chen, S. J., Dong, H., & Zeng, Y. S. (2008) Electro-acupuncture improves survival and migration of transplanted neural stem cells in injured spinal cord in rats. *Acupunct. Electrother. Res.*, 33(1-2), 19-31.
132. Cheng G., Zhu H., Zhou X., Qu J., Ashwell Ken W. S., & Paxinos G. (2006). Development of the human nucleus of the solitary tract: A cyto- and chemoarchitectural study. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 128, 76-95.
133. Cheng, G., Zhu, H., Zhou, X., Qu, J., Ashwell, K. W., & Paxinos, G. (2008). Development of the human dorsal nucleus of the vagus. *Early Human Development*, 84, 15-27.
134. Choi, B. H. (1981). Radial glia of developing human fetal spinal cord: Golgi, immunohistochemical and electron microscopic study. *Brain Res.*, 227, 249-267.
135. Choi, B. H. (1986). Glial fibrillary acidic protein in radial glia of the early human fetal cerebrum: a light and electron microscopic immunoperoxidase study, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 45, 408-418.
136. Cîrstoiu, M. M., Filipoiu, F. M., Brătîlă, E., Berceanu, C., Cîrstoiu, F. C., Budu, V. A., Bulescu, I. A., Munteanu, O. (2016). Morphological study of

- cephalothoracopagus deradelphus type conjoined twins. A case report. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 57(1), 249-252.
137. Coil, J. D., & Norgren, R. (1979). Cells of origin of motor axons in the subdiaphragmatic vagus of the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1, 203-210.
138. Contreras, R. J., Gomez, M. M., & Norgren, R. (1980). Central origins of cranial nerve parasympathetic neurons in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 190, 373-394.
139. Corson, S. L., Kim, M., Mistretta, C. M., & Bradley, R. M. (2013). Gustatory solitary tract development: a role for neuropilins. *Neuroscience*, 252, 35-44.
140. Cossiman, D., van Pelt, J., De Vos, R., Van Lommel, F., Desmet, V., Yap, S. H., Roskams, T. (1999). Synaptophysin - a novel marker for human and rat hepatic stellate cells. *Am. J. Pathol.*, 155(6), 1831-1839.
141. Crosby, E. C., Humphrey, T., & Lauer E. W. (1962). *Correlative Anatomy of the Nervous System*. Macmillan, New York.
142. Davidoff, M. S., Middendorff, R., Pusch, W., Müller, D., Wichers, S., & Holstein, A. F. (1999). Sertoli and Leydig cells of the human testis express neurofilament triplet proteins. *Histochem. Cell. Biol.*, 111(3), 173-187.
143. Davis, P. J., & Nail, B. S. (1984). On the location and size of laryngeal motoneurons in the cat and rabbit. *J. Comp. Neurol.*, 230, 13-32.
144. De Ugarte, D. A., Boechat, M. I., Shaw, W. W., Laks, H., Williams, H., & Atkinson, J. B. (2002). Parasitic omphalopagus complicated by omphalocele and congenital heart disease. *J. Pediatr. Surg.*, 37(9), 1357-1358.
145. De Zeeuw, C. I., Simpson, J. I., Hoogenraad, C. C., Galjart, N., Koekkoek, S. K., & Ruigrok, T. J. (1998). Microcircuitry and function of the inferior olive. *Trends Neurosci.*, 21(9), 391-400.
146. Dehay, C., & Kennedy, H. (2007). Cell-cycle control and cortical development. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8(6), 438-450.
147. Delgada-Garcia, J. M., Lopez-Barneo, J., Serra, R., & GonzBlez-Baron, S. (1983). Electrophysiological and functional identification of different neuronal types within the nucleus ambiguus in the cat. *Brain Res.*, 277, 231-240.

148. Deloulme, J. C., Lucas, M., Gaber, C., Bouillon, P., Keller, A., Eclancher, F., Sensenbrenner, M. (1996). Expression of the neuron-specific enolase gene by rat oligodendroglia cells during their differentiation. *J. Neurochem.*, 66(3), 936-945.
149. Dhillon, A. P., Rode, J., Dhillon, D. P., Moss, E., Thompson, R. J., Spiro, S. G., Corrin, B. (1985). Neural markers in carcinoma of the lung. *Br. J. Cancer.*, 51(5), 645-652.
150. Di Stefano, G., Casoli, T., Fattoretti, P., Gracciotti, N., Solazzi, M., & Bertoni-Freddari, C. (2001). Distribution of map2 in hippocampus and cerebellum of young and old rats by quantitative immunohistochemistry. *J. Histochem. Cytochem.*, 49(8), 1065-1066.
151. DiMicco, J. A., Gale, K., Hamilton, B., & Gillis, R. A. (1979). GABA receptor control of parasympathetic outflow to heart: Characterization and brainstem localization. *Science*, 204, 1106-1109.
152. Dityatev, A., Dityateva, G., Sytnyk, V., Delling, M., Toni, N., Nikonenko, I., Muller, D., Schachner, M. (2004). Polysialylated Neural Cell Adhesion Molecule Promotes Remodeling and Formation of Hippocampal Synapses. *J. Neurosci.*, 24(42), 9372-9382.
153. Doetsch, F., Caille, I., & Lim, D. A. (1999). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 96, 703-716.
154. Doetsch, F., Garcia-Verduno, J. M. & Alvarez-Buylla, A. (1997). Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J. Neurosci.*, 17, 5046-5961.
155. Draberova, E., Del Valle, L., Gordon, J., Marková, V., Smejkalová, B., Bertrand, L., de Chadarévian, J. P., Agamanolis, D. P., Legido, A., Khalili, K., Dráber, P., Katsetos, C. D. (2008). Class III beta-tubulin is constitutively coexpressed with glial fibrillary acidic protein and nestin in midgestational human fetal astrocytes: implications for phenotypic identity. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 67(4), 341-354.



156. Duckett, S., & Pearse A. G. (1966). The chemo-architectonic patterns of the cerebral cortex of the embryonic and foetal human brain. Proc. 5 th Intern. Congr. of Neuropatol. Amsterdam.: Exepta med. pub I.
157. Duffy, P. E., Graf, L., Huang, Y. Y. & Rapport, M. M. (1979). Glial fibrillary acidic protein in ependymomas and other brain tumors: distribution, diagnostic criteria, and relation to formation of processes, *J. Neurol. Sci.*, 40, 133-146.
158. Duncan, J. R., Paterson, D. S., & Kinney, H. C. (2008). The development of nicotinic receptors in the human medulla oblongata: inter-relationship with the serotonergic system. *Auton. Neurosci.*, 144(1-2), 61-75.
159. Ellenberger, H., Haselton, J. R., Liskowsky, D. R., & Schneiderman, N. (1983). The location of chronotropic cardioinhibitory vagal motoneurons in the medulla of the rabbit. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 9, 513-529.
160. Ewart, W. R., Jones, M. V., & King, B. F. (1988). Central origin of vagal nerve fibres innervating the fundus and corpus of the stomach in rat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 25, 219-231.
161. Fanarraga, M. L., Avila, J. & Zabala, J. C. (1999). Expression of unphosphorylated class III beta-tubulin isotype in neuroepithelial cells demonstrates neuroblast commitment and differentiation. *Eur. J. Neurosci.*, 11(2), 516-527.
162. Ferhat, L., Bernard, A., Ribas de Pouplana, L., Ben-Ari, Y., & Khrestchatisky, M. (1994). Structure, regional and developmental expression of rat MAP2d, a MAP2 splice variant encoding four microtubule-binding domains. *Neurochem. Int.*, 25(4), 327-38.
163. Gacek, R. R. (1975). Localization of laryngeal motor neurons in the kitten. *Laryngoscope*, 85, 1841-1861.
164. Gal, J. S., Morozov, Y. M., Ayoub, A. E., Chatterjee, M., Rakic, P., & Haydar, T. F. (2006). Molecular and morphological heterogeneity of neural precursors in the mouse neocortical proliferative zones. *J Neurosci*, 26, 1045–1056.

165. Garcia-Verdugo, J. M., Doetsch, F., Wichterle, H., Lim D. A., & Alvarez-Buylla A. (1998). Architecture and cell type of adult subventricular zone: a search of the stem cells. *J. Neurobiol.*, 36, 234-248.
166. Gehrman, J., Matsumoto, Y., & Kreutzberg, G. W. (1995). Microglia: intrinsic immuneffector cell of the brain. *Brain Res Rev.*, 20 (3), 269-287.
167. Geis, G. S., & Wurster, R. D. (1980). Horseradish peroxidase localization of cardiac vagal preganglionic somata. *Brain Res.*, 182, 19-30.
168. Georgatos, S. D., & Maison, C. (1996). Integration of intermediate filaments into cellular organelles. *Int. Rev. Cytol.*, 164, 91–138.
169. Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H., Wacker, H. H., Schwab, U., & Stein, H. (1984). Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology*, 133(4), 1710–1715.
170. Goedert, M., Crowther, R. A., & Garner, C. C. (1991). Molecular characterization of microtubule-associated proteins tau and MAP2. *Trends. Neurosci.*, 14(5), 193-199.
171. Gorkem, S. B., Kutuk, M. S., Doganay, S., Gunes, T., Yildiz, K., & Kucukaydin, M. (2016). Decreased Brain and Placental Perfusion in Omphalopagus Conjoined Twins on Fetal MRI. *Radiol. Res. Pract.*, 1(1), 1–4.
172. Gould, S. J., Howard, S., & Papadaki, L. (1990). The development of ependyma in the human fetal brain: an immunohistological and electron microscopic study. *Brain Res. Dev.*, 55(2), 255-67.
173. Greenwood, L. F., & Sessle, B. J. (1976). Inputs to trigeminal brain stem neurones from facial, oral, tooth pulp and pharyngolaryngeal tissues: II. Role of trigeminal nucleus caudalis in modulating responses to innocuous and noxious stimuli. *Brain Res.*, 117, 227–238.
174. Gregor V., Sipak A., & Gorachek J. (2012). Prenatal diagnostics of birth defects in the Czech Republic – a fifteen-year period. *Ceska Gynekol.*, 5, 437–444.

175. Grill, H. J., & Hayes, M. R. (2009). The nucleus tractus solitarius: a portal for visceral afferent signal processing, energy status assessment and integration of their combined effects on food intake. *Int. J. Obes.* 33(1), 11–15.
176. Ha, Y., Choi, J. U., Yoon, D. H., Yeon, D. S., Lee, J. J., Kim, H. O., Cho, Y. E. (2001). Neural phenotype expression of cultured human cord blood cells in vitro. *Neuroreport.*, 12(16), 3523-3527.
177. Haeuv, J. J. Berger, B., & Escourolle, R. (1975). Electron microscopic study of the developing capillaries of human brain. *J. Acta Neuropatologica*, 31, 229-242.
178. Hamilton, R. B. Pritchard, T. C., & Norgren, R. J. (1987). Central distribution of the cervical vagus nerve in Old and New World primates. *Auton Nerv Syst.*, 19(2), 153-169.
179. Hamilton, R. B., Pritchard, T. C., & Norgren, R. (1987). Central distribution of the cervical vagus nerve in Old and New World primates. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 19, 153-169.
180. Hanamori, T., & Smith, D. V. (1986). Central projections of the hamster superior laryngeal nerve, *Brain Res. Bull.*, 16, 271-279.
181. Hartfuss, E., Galli, R., Heins, & N. Götz, M. (2001). Characterization of CNS precursor subtypes and radial glia. *Dev. Biol.*, 229, 15-30.
182. Heitz, P. U., Komminoth, P., Lackie P. M., Zuber, C., & Roth, J. (1990). Demonstration of polysialic acid and N-CAM in neuroendocrine tumors. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*, 74, 376-377.
183. Hess, D. C., Hill, W. D., Martin-Studdard, A., Carroll, J., Brailer, J., & Carothers, J. (2002). Bone marrow as a source of endothelial cells and Neu N-expressing cells after stroke. *Stroke*, 33(5): 1362-1368.
184. Hinrichsen, C. F. L., & Ryan, A. T. (1981). Localization of laryngeal motoneurons in the rat: Morphological evidence for dual innervation? *Exp. Neurol.*, 74, 341-355.
185. Hirokawa, N., Hisanaga, S.I., & Shiomura, Y. (1988). MAP2 is a Component of Crossbridges Between Microtubules and Neurofilaments in the Neuronal

- Cytoskeleton: Quick-Freeze, Deep- Etch Immunoelectron Microscopy and Reconstitution Studies. *J. Neurosci.*, 8(8), 2769-2779.
186. Hoffman, P. N., Lasek, R. J. (1975). The slow component of axonal transport. Identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. *J.Cell.Biol.*, 66(2), 351-366.
187. Holstege, G., Graveland, G., Bijker-Biemon, C., & Schuddeboom, I. (1983). Location of motoneurons innervating soft palate, pharynx and upper esophagus. Anatomical evidence for a possible swallowing center in the pontine reticular formation. An HRP and autoradiographical tracing study. *Brain Behav. Evol.*, 23, 47-62.
188. Hopkins, D. A., & Armour, J. A. (1982). Medullary cells of origin of physiologically identified cardiac nerves in the dog. *Brain Res. Bull*, 8, 359-365.
189. Huang, H., Xue, R., Zhang, J., Ren, T., Richards, L. J., Yarowsky, P., Miller, M. I., Mori, S. J. (2010). Anatomical characterization of human fetal brain development with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neurosci*, 29(13), 263-267.
190. Hudson, L. C. (1986). The origins of innervation of the canine caudal pharyngeal muscles: an HRP study. *Brain Res.*, 374, 413-418.
191. Hudson, L. C. (1989). The location of extrinsic efferent and afferent nerve cell bodies of the normal canine stomach. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 28, 1-14.
192. Huges, A.(1957). Development of the primary sensory system in *Xenopus laevis* (Daudin). *J. Anat.*, 91, 323-328.
193. Hyde, T. M., & Miselis, R. R., (1992). Subnuclear organization of the human caudal nucleus of the solitary tract. *Brain Res. Bull.*, 29, 95-109.
194. Ikonomidou, C., Bittigau, P., Koch, C., Genz, K., Hoerster, F., Felderhoff-Mueser, U., Tenkova, T., Dikranian, K., Olney, J. W. (2001). Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem. Pharmacol*, 62(4), 401-405.

195. Janus, F., Albrechtsen, N., Dornreiter, I., Wiesmüller, L., Grosse, F., & Deppert, W. (1999). The dual role model for p53 in maintaining genomic integrity. *Cell Mol. Life. Sci.*, 55(1), 12-27.
196. Jean, A. (1991). Le noyau du faisceau solitaire: aspects neuroanatomiques, neurochimiques et fonctionnels. *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.*, 99, 3-52.
197. Joh, T., Shikimi, T., Pickel, V., & Reis D. (1975). Brain tryptophan hydroxylase: purification of, production of antibodies to, and cellular and ultrastructural localization in serotonergic neurons of rat midbrain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 72, 3575-3579.
198. Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L., Risling, M, Lendahl, U, & Frisén, J. (1999). Identification of a neural stem cells in the adult mammalian central nervous system. *Cell*, 96, 25-34.
199. Jouhilahti, E. M., Peltonen, S., & Peltonen, J. (2008). Class III beta-tubulin is a component of the mitotic spindle in multiple cell types. *J. Histochem. Cytochem.*, 56(12), 1113-1119.
200. Kabbani, H., & Raghuvver, T. S. (2004). Craniosynostosis. *Am Fam Physician.*, 69(12), 2863-2870.
201. Kalia, M. & Fuxe, K. (1985). Rat medulla oblongata. I. cytoarchitectonic considerations. *J. Comp. Neurol.*, 233, 285-307.
202. Kalia, M. & Mesulam, M. M. (1980a). Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *J. Comp. Neurol.*, 193, 467-508.
203. Kalia, M., & Mesulam M. M. (1980b). Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: The cervical vagus and nodose ganglion. *J. Comp. Neurol.*, 193, 435-465.
204. Kalia, M., & Sullivan, J. M. (1982). Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 211, 248–265.

205. Karim, M. A., Leong, S. K., & Perwaiz, S. A. (1981). On the anatomical organization of the vagal nuclei. *Am. J. Primatol.*, 1, 227-292.
206. Katsetos, C. D., Del Valle, L., Geddes, J. F., Assimakopoulou, M., Legido, A., Boyd, J. C., Balin, B., Parikh, N. A., Maraziotis, T., de Chadarevian, J. P., Varakis, J. N., Matsas, R., Spano, A., Frankfurter, A., Herman, M. M., Khalili, K. (2001). Aberrant localization of the neuronal class III beta-tubulin in astrocytomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 125(5), 613-624.
207. Katsetos, C. D., Del Valle, L., Geddes, J. F., Aldape, K., Boyd, J. C., Legido, A., Khalili, K., Perentes, E., Mörk, S. J. (2002) Localization of the neuronal class III beta-tubulin in oligodendrogliomas: comparison with Ki-67 proliferative index and 1p/19q status. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 61(4), 307-320.
208. Kaufman, M. H. (2004). The embryology of conjoined twins *Childs. Nerv Syst.*, 20 (8-9), 508–525.
209. Keslar, P. J., Buck, J. L., & Suarez, E. S. (1994). Germ cell tumors of the sacrococcygeal region: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 14(3), 607-622.
210. Kido, M., Ueno, M., Onodera, M., Matsumoto, K., Imai, T., Haba, R., Tamiya, T., Huang, C. L., Sakamoto H. (2009). Medulloblastoma with myogenic differentiation showing double immunopositivity for synaptophysin and myoglobin. *Pathol. Int.*, 59(4), 255-260.
211. Kim, H., Binder, L. I., & Rosenbaum, J. L. (1979). The periodic association of MAP2 with brain microtubules in vitro. *J. Cell Biol.*, 80(2), 266-276.
212. Kimmel, D. L. (1940). Differentiation of the bulbar motor nuclei and the coincident development of associated root fibers in the rabbit. *J. Comp. Neurol.*, 72, 83-148.
213. Kimonis, V., Gold, J. A., Hoffman, T. L., Panchal, J., & Boyadjiev, S. A. (2007). Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol.*, 14(3), 150–161.



214. Kinney, H. C., Belliveau, R. A., Trachtenberg, F. L., Rava, L. A., & Paterson, D. S. (2007). The development of the medullary serotonergic system in early human life. *Auton Neurosci.*, 132(1-2), 81-102.
215. Kinney, H. C., Richerson, G. B., Dymecki, S. M., Darnall, R. A., & Nattie, E. E. (2009). The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. *An. Rev. Pathol.*, 4, 517-550.
216. Kinsman, S. L., & Johnston, M. V. (2007). *Congenital anomalies of the central nervous system*. Philadelphia.
217. Kleindienst, A., Hesse, F., Bullock, M. R., & Buchfelder M. (2007). The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Prog. Brain Res.*, 161, 317-325.
218. Konkov D., & Tikholaz V. (2017). The features of expression of S-100 in the formation of the medial longitudinal fasciculus at utero development of the fetus. *Abstracts of Papers. 17-th World Congress the Academy of Human Reproduction*. Rome, March 15-18. 2017.
219. Koutcherov, Y., Huang, X.-F., Halliday, G., & Paxinos, G. (2004). Organization of the human brain stem nuclei, In: Paxinos, G., Mai, J.K. (Eds.), *The Human Nervous System*, 2nd edition. (pp. 273–321). Academic, San Diego.
220. Kroemer, G. (1997). The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nat Med*, 3(6), 614–620.
221. Kumar A. Gupta, A. K., & Bhatnagar, V. (2004). Low anorectal malformation associated with sacrococcygeal teratoma. *Trop. Gastroenterol.*, 25(2), 101-102.
222. Laughton, W. B., & Powley, T. L. (1987). Localization of efferent function in the dorsal motor nucleus of the vagus. *Am. J. Physiol.*, 252, 13-25.
223. Lavezzi, A. M., Corna, M., Mingrone, R., & Maturri, L. (2010). Study of the human hypoglossal nucleus: normal development and morpho-functional alterations in sudden unexplained late fetal and infant death. *Brain & Development*, 32, 275–284.

224. Lavezzi, A. M., Ottaviani, G., Mauri, M., & Maturri, L. (2007). Biopathology of the dentate-olivary complex in sudden unexplained perinatal death and sudden infant death syndrome related to maternal cigarette smoking. *Neurol Res.*, 29(6), 525–532.
225. Le Gal La Salle, G., Rougon, G., & Valin, A. (1992) The embryonic form of neural cell surface molecule (E-NCAM) in the rat hippocampus and its reexpression on glial cells following kainic acid-induced status epilepticus. *J. Neurosci.*, 12(3), 872-882.
226. Levin, D. S., Bai, W., Yao, N., & O'Donnell, M. (1997). Tomkinson A.E. An interaction between DNA ligase I and proliferating cell nuclear antigen: implications for Okazaki fragment synthesis and joining. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 94(24), 12863-12868.
227. Levitt, P. & Rakic, P. (1980). Immunoperoxidase localization of glial fibrillary acidic protein in radial glial cells and astrocytes of the developing rhesus monkey brain. *J. Comp. Neurol.*, 193, 815-840.
228. Levitt, P., Cooper, M. L. & Rakic, P. (1981). Coexistence of neuronal and glial precursor cells in the cerebral ventricular zone of the fetal monkey: an ultrastructural immunoperoxidase analysis., *J. Neurosci.* 1, 27-39.
229. Li, M., Zhang, B., Sun, B., Wang, X., Ban, X., Sun, T., Liu, Z., Zhao, X. (2010). A novel function for vimentin: the potential biomarker for predicting melanoma hematogenous metastasis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 29(1), 109.
230. Lin, R. S., & Matesic, D. F. (1994). Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase and microtubule-associated protein 2 in reactive astrocytes after injury in the adult forebrain. *Neurosci.*, 60(1), 11-16.
231. Liu S. Y., Chen Y. T., Tseng M. Y., Hung, C. C., Chiang, W. F., Chen, H. R., Shieh, T. Y., Chen, C. H., Jou, Y. S., Chen, J. Y. (2008). Involvement of microtubule-associated protein 2 (MAP2) in oral cancer cell motility: a novel biological function of MAP2 in non-neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 366(2), 520-525.

232. Liu, L., Geisert, E. E., Frankfurter, A. Spano, A. J., Jiang, Ch X., Yue, J., Dragatsis, I., Goldowitz, D. (2007). A transgenic mouse class-III beta tubulin reporter using yellow fluorescent protein. *Genesis.*, 45(9), 560-9.
233. Lobera, B., Pasaro R., Gonzalez-Barh, S., & Delgado-Garcia, J. M. (1981). A morphological study of ambiguous nucleus motoneurons innervating the laryngeal muscles in the rat and cat. *Neurosci. Lett.*, 23, 125-130.
234. Loewy A D. (1990). Central autonomic pathways. In *Central Regulation of Autonomic Functions*, ed. A.D. Loewy, K.M. Speyer, New York, Oxford: Oxford University Press.
235. Loewy, A. D. & Burton, H. (1978) Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brainstem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 181, 421-450.
236. Loewy, A. D., & Spyer, K. M. (1990). Vagal preganglionic neurons. In *central regulation of autonomic functions*. Oxford University Press.
237. Lorke, D. E., Kwong, W. H., Chan, W. Y., & Yew, D. T. (2003). Development of catecholaminergic neurons in the human medulla oblongata. *Life Sci.*, 73(10), 1315-1331.
238. Lowe A. A. (1978). Excitatory and inhibitory input to hypoglossal motoneurons and adjacent reticular formation neurons in cat. *Exp. Neurol.*, 62, 30-47.
239. Lundy, R. F., & Norgren, R. (2004). Gustatory system, In: Paxinos, G. (Ed.), *The Rat Nervous System*, 3rd edition. Academic, Press, San Diego, pp. 891-921.
240. Luo, L. (2007) Fly MARCM and mouse MADM: genetic methods of labeling and manipulating single neurons. *Brain Res Rev.*, 55, 220-227.
241. Luskin, M. B. (1993). Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain sub-ventricular zone. *Neuron*, 11, 173-189.
242. Maga, G., Villani, G., Tillement, V., Stucki, M., Locatelli, G. A., Frouin, I., Spadari, S., Hübscher, U. (2001). Okazaki fragment processing: modulation of

- the strand displacement activity of DNA polymerase delta by the concerted action of replication protein A, proliferating cell nuclear antigen, and flap endonuclease-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 98(25), 14298-14303.
243. Malatesta, P, Hartfuss, E, & Götz, M. (2000). Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage. *Development*, 127(24), 5253-5263.
244. Maley, B. E. (1996). Immunohistochemical localization of neuropeptides and neurotransmitters in the nucleus solitaries. *Chem. Senses.*, 21(3), 367-376.
245. Maley, B. E., Newton, B. W., Howes, K. A., Herman, L. M., Oloff, C. M., Smith, K. C., Elde, R. P. (1987). Immunohistochemical localization of substance P and enkephalin in the nucleus tractus solitarii of the Rhesus monkey, *Macaca mulatta*. *J. Comp. Neurol.*, 260, 483-490.
246. Marangos, P. J., & Schmechel, D. E (1980). The neurobiology of the brain enolases. *Essays. Neurochem. Neuropharmacol.*, 4, 211-247.
247. Martin, T. A, Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996). Throwing while looking through prisms. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain.*, 119(4), 1183–1198.
248. Maturri, L., Minoli, I., Lavezzi, A. M., Cappellini, A., Ramos, S., & Rossi, L. (2002). Hypoplasia of medullary arcuate nucleus in unexpected late fetal death (stillborn infants): a pathologic study. *Pediatrics*, 109(3), 43.
249. McConnell, J. A. (1981). Identification of early neurons in the brainstem and spinal cord. An autoradiographic study in the mouse. *J. Comp. Neural.*, 200, 273-288.
250. McKay R. D. G. (1989). The origins of cellular diversity in the mammalian central nervous system. *Cell*, 58, 815-821.
251. McRitchie, D. A., & Törk, I. (1993). The internal organization of the human solitary nucleus. *Brain Res. Bull.* 31, 171–193.
252. McRitchie, D. A., & Törk, I. (1994). Distribution of substance P-like immunoreactive neurons and terminals throughout the nucleus of the solitary tract in the human brainstem. *J. Comp. Neurol.* 343, 83–101.

253. McRitchie, D. A., & Törk, I., (1994). Distribution of substance P-like immunoreactive neurons and terminals throughout the nucleus of the solitary tract in the human brainstem. *J. Comp. Neurol.*, 343, 83–101.
254. Miceli, M. O., & Malsbury, C. W. (1985). Brainstem origins and projections of the cervical and abdominal vagus in the golden hamster: A horseradish peroxidase study. *J. Comp. Neuro.*, 237, 65-76.
255. Miragall, F., Kadmon, G., Faissner, A., Antonicek, H., & Schachner, M. (1990). Retention of J1/tenascin and the polysialylated form of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) in the adult olfactory bulb. *J. Neurocytol.*, 19(6), 899-914.
256. Mitchell, K. E., Weiss, M. L., Mitchell, B. M., Martin, P., Davis, D., Morales, L., Helwig, B., Beerenstrauch, M., Abou-Easa, K., Hildreth, T., Troyer, D., Medicetty, S. (2003). Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem. Cells.*, 21(1), 50-60.
257. Mizutani, K., Yoon, K., Dang, L., Tokunaga, A., & Gaiano N. (2007). Differential Notch signaling distinguishes neural stem cells from intermediate progenitors. *Nature*, 449, 351–355.
258. Molenaar, W. M., Baker, D. L., Pleasure, D., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (1990). The neuroendocrine and neural profiles of neuroblastomas, ganglioneuroblastomas and ganglioneuromas. *Am.J.Pathol.*, 136(2), 375-382.
259. Muller F., O’Rahilly R. (1983). The first appearance of the major divisions of the human brain at stage 9. *Anat. Embryol.*, 168, 419–432.
260. Murofushi, K. (1974). Normal development and dysgenesias of the dentate nucleus and inferior olive. *Acta Neuropathol.*, 27(4), 317–328.
261. Mussa, B. M., & Verberne, A. J. (2013). The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. *Exp. Physiol.*, 98 (1)., 25-37.
262. Nadarajah, B., & Parnavelas, J. G. (2002). Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, 423-432.

263. Nag, T. S., & Wadhwa, S. (2001) Differential expression of syntaxin-1 and synaptophysin in the developing and adult human retina. *J. Biosci.*, 26(2), 179-191.
264. Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., Li, E., Xu, J., Yankner, B. A., Yuan, J. (2000). Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*, 403(6765), 98-103.
265. Nara, T. Goto, N., & Yamaguchi, K. (1989). Development of the human hypoglossal nucleus: a morphometric study. *Dev. Neurosci.*, 11, 212–220.
266. Nara, T., Goto, N., & Hamano, S. (1991). Development of the human dorsal nucleus of vagus nerve: a morphometric study. *Journal of the Autonomic Nervous System.*, 33, 267-275.
267. Narasinga Rao, B., & Pramila Padmini, M. (2013). A study of neuronal profile of inferior olivary nuclear complex in foetal and adult human medulla. *International Journal of Anatomy and Research*, 1(2), 36–39.
268. Navone F., Jahn R., Di Gioia G., Stukenbrok, H., Greengard, P., & De Camilli, P. (1986). Protein p38: An integral membrane protein specific for small vesicles of neurons and neuroendocrine cells. *J. Cell Biology.*, 103(6), 2511-2527.
269. Nishiyama, H. Knopfel, T., Endo, S., & Itohara, S. (2002). Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 99, 4037-4042.
270. Noctor, S. C., Flint, A. C., Weissman, T. A., Dammerman, R. S., & Kriegstein, A. R. (2001). Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature*, 229, 714-720.
271. Noctor, S. C., Flint, A. C., Weissman, T. A., Wong, W. S., Clinton, B. K., & Kriegstein, A. R. (2002). Dividing precursor cells of the embryonic cortical ventricular zone have morphological and molecular characteristics of radial glia. *J. Neurosci.*, 22, 3161-3173.

272. Noctor, S. C., Martinez-Cerdeno, V., Ivic, L., & Kriegstein, A. R. (2004). Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nat. Neurosci.*, 7, 136-144.
273. Norgren, R., & Smith, G. P. (1988). Central distribution of subdiaphragmatic vagal branches in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 273, 207-223.
274. O'Kusky J. R., & Norman, M. G. (1995). Sudden infant death syndrome: increased number of synapses in the hypoglossal nucleus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 542, 627-634.
275. Olszewski, J. (1950). On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 92, 401-413.
276. O'Rahilly, R., & Muller, F. (2010). Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*, 192(2), 73-84.
277. Pagani, F. D., Norman, W. P., Kasbekar, D. K., & Gillis R. A. (1984). Effects of stimulation of nucleus ambiguus complex on gastroduodenal function. *Am. J. Physiol.*, 246, G253-G262.
278. Panigrahy, A., Filiano, J., Sleeper, L. A., Mandell, F., Valdes-Dapena, M., Krous, H. F., Rava, L. A., Foley, E., White, W. F., Kinney, H. C. (2000). Decreased serotonergic receptor binding in rhombic lip-derived regions of the medulla oblongata in the sudden infant death syndrome. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 59(5), 377-384.
279. Papasozomenos, S. C., Binder, L. I., Bender, P. K., & Payne, M. R. (1985). Microtubule-associated protein 2 within axons of spinal motor neurons: associations with microtubules and neurofilaments in normal and beta, beta-aminodipropionitrile-treated axons. *J. Cell Biol.*, 100(1), 74-85.
280. Pasternak, J., & Woolsey T. (1975). On the "selectivity" of the Golgi-Cox method. *J. Comp. Neurol.*, 160, 307-312.
281. Paterson, D. S., Trachtenberg, F. L., Thompson, E. G., Belliveau, R. A., Beggs, A. H., Darnall, R., Chadwick, A. E., Krous, H. F., Kinney, H. C. (2006). Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA*, 296(17), 2124-2132.



282. Paxinos G, & Watson G. (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York: Academic Press.
283. Paxinos, G., & Juergen, M. K. (2011). *The Human Nervous System*. 3rd Edition. Academic Press.
284. Paxinos, G., Huang, X., Sengul, G., & Watson, C. (2012). Organization of brainstem nuclei. *The Human Nervous System* (pp. 260-327). Amsterdam: Elsevier Academic Press.
285. Pearson, A. (1939). The hypoglossal nerve in human embryos. *Comp. Neurology.*, 71, 21–39.
286. Peretto, P., Merighi, A., Fasolo, A., & Bonfanti, L. (1999). The subventricular layer in rodents: a site of structural plasticity and cell migration in the adult mammalian brain. *Brain Res. Bull.*, 49, 221-243.
287. Pickel, V. (1979). Immunocytochemical localization of neuronal antigens: tyrosine hydroxylase, substance P, [Met<sup>5</sup>]-enkephalin. *Fed Proc.*, 38, 2374-2380.
288. Pickel, V. M., Reis, D. J., Maragos, P. J., & Zomzely-Neurath, C. (1976). Immunocytochemical localization of nervous system specific protein (NSP-R) in rat brain. *Brain Res.*, 105(1), 184-187.
289. Pinto, L., & Cotz, M. (2007). Radial glial cell heterogeneity – the source of diverse progeny in the CNS. *Progr. Neurobiol.*, 83, 2-23.
290. Pollard, T. D., Selden, S. C., & Maupin, P. (1984). Interaction of actin filaments with microtubules. *J. Cell Biol.*, 99(1-2), 33-37.
291. Portillo, F., & Pasaro, R. (1988). Location of bulbospinal neurons and of laryngeal motoneurons within the nucleus ambiguus of the rat and cat by means of retrograde fluorescent labelling. *J. Anat.*, 159,11-18.
292. Prevot, V., Bellefontaine, N., Baroncini, M., Sharif, A., Hanchate, N. K., Parkash, J., Campagne, C., de Seranno, S. (2010). Gonadotrophin-releasing hormone nerve terminals, tanycytes and neurohaemal junction remodelling in the adult median eminence: functional consequences for reproduction and

- dynamic role of vascular endothelial cells. *Journal of neuroendocrinology*, 22(7), 639–649.
293. Price, J., & Williams, B. (2001). Neural stem cells. *Curr. Opinion Neurobiol.*, 11, 564-587.
294. Pritchard, T. C., & Norgren, R. (2004). Gustatory system, In: Paxinos, G., Mai, J. K. (Eds.), *The Human Nervous System*, 2nd edition. (pp. 1171–1197). Academic, San Diego.
295. Rakic, C. (2000). Clonal expansion of cells in cerebral cortex. *Novartis Found Symp.*, 228, 30-42.
296. Ray, B., Bailey, J. A., Sarkar, S., & Lahiri, D .K. (2009). Molecular and immunocytochemical characterization of primary neuronal cultures from adult rat brain: Differential expression of neuronal and glial protein markers. *J. Neurosci. Methods.*, 184(2), 294-302.
297. Richter-Landsberg, C., & Gorath, M. (1999). Developmental regulation of alternatively spliced isoforms of mRNA encoding MAP2 and tau in rat brain oligodendrocytes during culture maturation. *J. Neurosci. Res.*, 56(3), 259-270.
298. Rodríguez, E. M., Blázquez, J. L., Pastor, F. E., Peláez, B., Peña, P., Peruzzo, B., Amat, P. (2005). Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction. *International review of cytology*. 247, 89–164.
299. Roessmann, U., Velasco, M. E., Sindely, S. D. & Gambetti, P. (1980). Glial fibrillary acidic protein in ependymal cells during development. An immunocytochemical study, *Brain Res.*, 200, 13-21.
300. Rogers, R. C., & Hermann, G. E. (1983). Central connections of the hepatic branch of the vagus nerve: A horseradish peroxidase histochemical study. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 7, 165-174.
301. Roudenok, V., & Kuhnel, W. (2001). The development of synaptophysin immunoreactivity in the human sympathetic ganglia. *Ann. Anat.*, 183(4), 345-351.
302. Sakatani, S., Seto-Ohshima, A., Shinohara, Y., Yamamoto, Y., Yamamoto, H., Itohara, S., Hirase, H. (2008). Neural-activity-dependent release of S100B from

- astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo. *J. Neurosci.*, 28(43), 10928-10936.
303. Sandi, C., Cordero, M. I., Merino, J. J., Kruyt, N. D., Regan, C. M., & Murphy, K. J. (2004). Neurobiological and endocrine correlates of individual differences in spatial learning ability. *Learn. Mem.*, 11(3), 244-52.
304. Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., & Auer, R. N. (2013). Sequence of synaptogenesis in the fetal and neonatal cerebellar system - part 1: Guillain-Mollaret triangle (dentato-rubro-olivo-cerebellar circuit). *Dev Neurosci.*, 35(1), 69–81.
305. Sawamoto, K., Yamamoto, A., Kawaguchi, A., Yamaguchi, M., Mori, K., Goldman, S. A., Okano, H. (2001) Direct isolation of committed neuronal progenitor cells from transgenic mice coexpressing spectrally distinct fluorescent proteins regulated by stage-specific neural promoters. *Neurosci Res.*, 65, 220-227.
306. Sawant, L. A., Hasgekar, N. N., & Vyasrayani, L. S. (1994). Developmental expression of neurofilament and glial filament proteins in rat cerebellum. *Int. J. Dev. Biol.*, 38(3), 429-437.
307. Schachner, M., Hedley-Whyte, E. T., Hsu, D. W., Schoonmaker, G., & Bignami, A. (1977). Ultrastructural localization of glial fibrillary acidic protein in mouse cerebellum by immunoperoxidase labeling. *Cell Biol.*, 75(1), 67-73.
308. Schmechel, D., Marangos, P., Zis, A., Brightman, M., & Goodwin, F. (1978). Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science.*, 199, 313-315.
309. Schweizer, H., Ruebsamen, R., & Ruehle, C. (1981). Localization of brain stem motoneurons innervating the laryngeal muscles in the rufous horseshoe bat. *Brain Res.*, 230, 41-50.
310. Seigneurin, D., & Guillaud, P. (1991). Ki-67 antigen, a cell cycle and tumor growth marker. *Pathol. Biol.*, 39(10), 1020 -1028.
311. Seki, T., & Arai, Y. (1991). The persistent expression of a highly polysialylated NCAM in the dentate gyrus of the adult rat. *Neurosci. Res.*, 12(4), 503-513.

312. Sensenbrenner, M., Lucas, M., & Deloume, J.C. (1997). Expression of two neuronal markers, growth-associated protein 43 and neuron-specific enolase, in rat glial cells. *J. Mol. Med.*, 75(9), 653-663.
313. Sessle, B. J. (2000). Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit.Rev.OralBiol. Med.*, 11, 57–91.
314. Shaw, M. D., & Alley, K. E. (1982). Generation of motoneurons in the rabbit brainstem. *J. Comp. Neurol.*, 207, 203-207.
315. Shen, H., Glass, J. D., Seki, T., & Watanabe, M. (1999). Ultrastructural analysis of polysialylated neural cell adhesion molecule in the suprachiasmatic nuclei of the adult mouse. *Anat. Rec.*, 256(4), 448-457.
316. Shen, H., Watanabe, M., Tomasiewicz, H., Rutishauser, U., Magnuson, T., & Glass J. D. (1997). Role of neural cell adhesion molecule and polysialic acid in mouse circadian clock function. *J. Neurosci.*, 17(13), 5221-5229.
317. Shimono, M., & Tsuji, N. (1987). Study of the selectivity of the impregnation of neurons by the Golgi method. *J. Comp. Neurol.*, 259, 122-130.
318. Shiomura, Y., & Flirokawa, N. (1987). Colocalization of microtubule-associated protein 1A and microtubule-associated protein 2 on neuronal microtubules in situ revealed with double-label immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.*, 104(6), 1575-1578.
319. Simon, E. M., & Barkovich, A. J. (2001). Holoprosencephaly: new concepts. *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am.*, 9(1), 149–164.
320. Slapnickova K., Kolarova P., & Kynclova K. (2007). Labelling of the anti-III-neurotubulin monoclonal antibody by <sup>99m</sup>Tc and its binding to responsible antigen. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.*, 10(1), 1-5.
321. Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Tubaro, C., Bianchi, R., Giambanco, I., Donato, R. (2013). S100B protein in tissue development, repair and regeneration. *World J. Biol. Chem.*, 4(1), 1-12.

322. Spalice, A., Parisi, P., Nicita, P., Pizzardi, G., Del Balzo, F., & Lannetti, P. (2008). Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetic aspects. *Acta Paediatrica*, 98, 421-433.
323. Srivastava, A., Jaiswal, A. K., Jain, K., & Behari, S. (2010). Sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Neurosci.*, 5(1), 30-31.
324. Steindler, D. (2012). Neurogenic astrocytes and their glycoconjugates: not just "glue" anymore. *Methods Mol Biol.*, 814, 9-22.
325. Steiner, J., Bernstein, H. G., Bogerts, B., & Gos, T., Richter-Landsberg, C., Wunderlich, M.T., Keilhoff, G. (2008). S100B is expressed in, and released from, OLN-93 oligodendrocytes: Influence of serum and glucose deprivation. *Neuroscience.*, 154(2), 496-503.
326. Stiles, J., & Terry, L. J. (2010). The basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev.*, 20, 327-348
327. Stuesse, S. L. (1982). Origins of cardiac vagal preganglionic fibers: A retrograde transport study. *Brain Res.*, 236, 15-25.
328. Suon, S., Jin, H., Donaldson, A. E., Caterson, E. J. Tuan, R. S., Deschenes, G., Marshall, C., Iacovitti, L. (2004). Transient differentiation of adult human bone marrow cells into neuron-like cells in culture: development of morphological and biochemical traits is mediated by different molecular mechanisms. *Stern. Cells Dev.*, 13(6), 625-635.
329. Swamy, R., Embleton, N., & Hale, J. (2008). Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat. Diagn.*, 28(11), 1048-1051.
330. Sweazey, R. D., & Bradley, R. M. (1986). Central connections of the lingual-tonsillar branch of the glossopharyngeal nerve and the superior laryngeal nerve in lamb. *J. Comp. Neurol.*, 245, 471-482.
331. Taber, E. (1961). The cytoarchitecture of the brain stem of the cat: I. Brain stem nuclei of cat. *J. Comp. Neurol.* 116, 27-69.

332. Takashima, S., Mito, T., & Becker, L. E. (1985). Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. *Neuropediatrics*, 16(2), 76-79.
333. Tan, K., & Le Douarin, N. M. (1991). Development of the nuclei and cell migration in the medulla oblongata. Application of the quail-chick chimera system. *Anat. Embryol.*, 183(4), 321-343.
334. Tanaka, D. J., Bursian, S. J. (1989). Degeneration patterns in the chicken central nervous system induced by ingestion of the organophosphorus delayed neurotoxin 3-orthototolylphosphate. A silver impregnation study. *Brain Res.*, 484, 240–256.
335. Tanvig, M., Blaabjerg, M., Andersen, R. K., Villa, A., Rosager, A. M., Poulsen, F. R., Martinez-Serrano, A., Zimmer, J., Meyer, M. (2009). A brain slice culture model for studies of endogenous and exogenous precursor cell migration in the rostral migratory stream. *Brain Res.*, 2009, 1295, 1-12.
336. Tarsa, L., & Balkowiec, A. (2009). Nerve growth factor regulates synaptophysin expressing in developing trigeminal ganglion neurons in vitro. *Neuropeptides.*, 43(1), 47-52.
337. Theodosis, D. T., Rougon, G., & Poulain, D. A. (1991). Retention of embryonic features by an adult neuronal system capable of plasticity: polysialylated neural cell adhesion molecule in the hypothalamo-neurohypophysial system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88(13), 5494-5498.
338. Torvik, A. (1956). Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures; an experimental study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 106, 51–141.
339. Tramontin, A.D., García-Verdugo, J.M., Lim, D.A., & Alvarez-Buylla, A. (2003). Postnatal development of radial glia and the ventricular zone (VZ): a continuum of the neural stem cell compartment. *Cerebral Cortex*, 13, 580-587.
340. Travers, J.B., & Norgren, R. (1983). Afferent projections to the oral motor nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 220, 280–298.

341. Trinká, E., Rauscher, C., Nagler, M., Moroder, T., Ladurner, G., Irnberger, E., Sperl, W., Pilz, P (2001). A case of Ohtahara syndrome with olivary-dentate dysplasia and agenesis of mamillary bodies. *Epilepsia*, 42(7), 950–953.
342. Tykholaz, V. O. (2016). Morphometric parameters of the structures of the medulla oblongata of human fetuses with sacrococcygeal teratoma at 17-18 weeks of prenatal development. *Deutscher Wissenschaftsherold*, 4, 19-23.
343. Uchida, K., Murakami, T., Tometsuka, T., Iwakiri, A., Yamaguchi, R., & Tateyama, S. (1998). Peripheral neuroblastoma and primitive neuroectodermal tumor in Japanese black cattle. *J.Vet.Med.Sci.*, 60(7), 871-875.
344. Uhlén, M. (2015) The Human Protein Atlas. URL <http://www.proteinatlas.org/>
345. Vaux, D. L., & Korsmeyer, S. J. (1999). Cell death in development. *Cell.*, 96(2), 245-54.
346. Vinores S. A., Herman M. M., Rubinstein L. J., & Marangos P. J. (1984). Electron Microscopic Localization of neuron-specific enolase in rat and mouse brain. *J. Histochem. Cytochem.*, 32(12), 1295-1302.
347. Wake, H., Moorhouse, A. J., & Jinno Sh. (2009). Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *Journal of Neuroscience*, 29 (13), 3974-3980.
348. Waldherr, R., & Schwechheimer, K. (1985). Co-expression of cytokeratin and vimentin intermediatesized filaments in renal cell carcinomas. *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 408, 15 – 27.
349. Wallach, J. H., Rybicki, K. J., & Kaufman, M. P. (1983). Anatomical location of the cells of origin of efferent fibers in the superior laryngeal and recurrent laryngeal nerves of dogs. *Brain Res.*, 261, 307-311.
350. Weaver, C. (1980). Localization of parasympathetic preganglionic cell bodies innervating the pancreas within the vagal nucleus and nucleus ambiguus of the rat brain stem: Evidence of dual innervation based on the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 2, 61-69.
351. Whitehead, M. C. (1988). Neuronal architecture of the nucleus of the solitary tract in the hamster. *J. Comp. Neurol.* 276, 547–572.



352. Whitehead, M. C. (1990). Subdivisions and neuron types of the nucleus of the solitary tract that project to the parabrachial nucleus in the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 301, 554-574.
353. Wiche, G., Briones, E., Koszka, C., Artlieb, U., & Krepler, R. (1984). Widespread occurrence of polypeptides related to neurotubule-associated proteins (MAP-1 and MAP-2) in non-neuronal cells and tissues. *J. EMBO.*, 3(5), 991-998.
354. Windle, W. F. (1932). The neurofibrillar structure of the five & one half millimeter cat embryo. *J. Comp. Neurol.*, 55, 315-331.
355. Windle, W. F. (1970). Development of neural elements in human embryos of four to seven weeks gestation. *Exp. Neurol. Suppl.*, 5, 44-83
356. Windle, W. F., & Baxter, R. E. (1936). The first neurofibrillar development in albino rat embryos. *J. Comp. Neurol.*, 63, 173-187.
357. Withington-Wray, D. J. Mifflin, S. W., & Spyer, K. M. (1988). Intracellular analysis of respiratory-modulated hypoglossal motoneurons in the cat. *Neuroscience.*, 25, 1041-1051.
358. Wolf, H. K., Buslei, R., Schmidt-Kastner, R., Schmidt-Kastner, P. K., Pietsch, T., Wiestler, O. D., Blümcke, I. (1996). Neu N: a useful neuronal marker for diagnostic histopathology. *J. Histochem. Cytochem.*, 44(10): 1167-1171.
359. Yajima, Y., & Hayashi, Y. (1983). Identification of motoneurons in the nucleus ambiguus by antidromic stimulation of the superior and the recurrent laryngeal nerves in rats. *Brain Res.*, 288, 302-306.
360. Yoshida, Y., Mitsumasu, T., Miyazaki, T., Hirano, M., & Kanaseki, T. (1984). Distribution of motoneurons in the brain stem of monkeys, innervating the larynx. *Brain Res. Bull.*, 13, 413-419.
361. Yoshida, Y., Miyazaki, T., Hirano, M., Shin, T., & Kanaseki, T. (1982). Arrangement of motoneurons innervating the intrinsic laryngeal muscles of cats as demonstrated by horseradish peroxidase. *Acta Otolaryngol.*, 94, 329-334.

362. Yoshida, Y., Miyazaki, T., Hirano, M., Shin, T., Totok,i T., & Kaneseke, T. (1980). Location of motoneurons supplying the cricopharyngeal muscle in the cat studied by means of the horseradish peroxidase method. *Neurosci. Lett.*, 18, 1-4.
363. Yu, C. C., & Filipe, M. I. (1993). Update on proliferation-associated antibodies applicable to formalin-fixed paraffin-embedded tissue and their clinical applications. *Histochem J.*, 25(12), 843-853.
364. Zhong, W., & Chia, W. (2008). Neurogenesis and asymmetric cell division. *Current Opinion In Neurobiology*, 18, 4–11.

**ДОДАТОК А**  
**МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ЯДЕР ДОВГАСТОГО МОЗКУ У**  
**ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ**

*Таблиця А.1*

**Розміри нейробластів та ядер нейробластів подвійного ядра у плодів  
людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Розміри, мкм	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	4,6±0,1×4,4±0,1	4,6±0,1×4,4±0,1
10-11	7,8±0,2×7,6±0,2	5,0±0,1×4,9±0,1
12-13	12,2±0,3×11,7±0,3	6,1±0,1×5,2±0,1
14-15	17,1±0,5×13,3±0,3	8,1±0,2×6,3±0,2
17-18	18,1±0,7×16,8±0,5	7,8±0,2×7,6±0,2
20-21	21,3±0,7×15,7±0,5	7,9±0,2×7,8±0,2
22-23	19,1±0,6×15,2±0,5	7,8±0,1×7,8±0,1
25-26	20,8±0,6×17,1±0,5	8,5±0,1×8,9±0,1
28-29	22,3±0,7×16,8±0,5	8,1±0,1×8,5±0,1
31-32	24,1±0,7×17,2±0,6	8,4±0,2×8,7±0,2
34-35	27,2±0,5×13,9±0,3	9,2±0,3×9,9±0,3
37-38	28,8±0,8×14,1±0,3	10,6±0,4×10,9±0,4
39-40	28,3±0,5×16,2±0,3	13,6±0,4×11,9±0,4

*Таблиця А.2*

**Розміри нейробластів та ядер нейробластів ядра під'язикового нерва у  
плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Розміри, мкм	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	9,8±0,3×9,2±0,3	4,9±0,1×4,6±0,1
10-11	11,1±0,4×8,6±0,3	5,1±0,1×4,8±0,1

Продовження табл. А.2

12-13	13,3±0,5×10,2±0,3	6,2±0,1×5,4±0,1
14-15	14,7±0,3×13,3±0,3	8,1±0,2×7,4±0,2
17-18	19,7±0,5×15,3±0,5	7,9±0,2×7,6±0,2
20-21	20,8±0,5×14,9±0,4	7,7±0,2×7,4±0,2
22-23	20,7±0,5×15,3±0,4	8,1±0,2×7,3±0,2
25-26	20,1±0,5×13,9±0,4	9,1±0,2×7,8±0,2
28-29	20,8±0,5×14,5±0,4	8,9±0,2×8,1±0,2
31-32	20,1±0,5×15,1±0,4	9,1±0,2×8,9±0,2
34-35	19,9±0,5×15,7±0,5	9,1±0,2×7,9±0,2
37-38	17,7±0,5×14,9±0,5	11,3±0,2×8,2±0,2
39-40	17,4±0,5×14,6±0,4	11,1±0,2×9,8±0,2

Таблиця А.3

**Розміри нейробластів ядер нижнього оливного комплексу у плодів  
людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Головного оливного ядра, мкм	Присереднього додаткового оливного ядра, мкм	Заднього додаткового оливного ядра, мкм
10-11	6,2±0,2×5,9±0,2	6,4±0,2×5,9±0,2	5,5±0,1×4,8±0,1
12-13	6,1±0,1×5,1±0,1	6,3±0,1×5,9±0,1	5,9±0,1×5,2±0,1
14-15	5,7±0,1×5,8±0,1	5,7±0,1×5,8±0,1	5,7±0,1×5,8±0,1
17-18	8,8±0,3×8,0±0,2	7,9±0,3×6,1±0,2	8,2±0,3×7,8±0,2
20-21	11,9±0,3×8,5±0,2	8,3±0,3×6,4±0,2	9,9±0,3×8,6±0,2
22-23	13,1±0,3×8,1±0,2	8,6±0,3×6,8±0,2	10,1±0,3×8,9±0,2
25-26	13,8±0,4×8,7±0,2	8,4±0,3×6,9±0,3	10,6±0,3×8,8±0,2
28-29	14,1±0,3×8,3±0,3	14,2±0,3×7,9±0,3	12,3±0,3×8,9±0,3
31-32	13,1±0,3×8,1±0,2	8,6±0,3×7,8±0,2	10,1±0,3×9,1±0,2
34-35	15,4±0,4×11,2±0,3	15,6±0,4×9,8±0,3	13,2±0,3×11,2±0,3

Продовження табл. А.3

37-38	14,9±0,4×12,1±0,4	15,2±0,4×11,4±0,4	14,9±0,4×11,7±0,4
39-40	15,4±0,4×13,7±0,3	15,4±0,4×13,7±0,3	15,4±0,4×13,7±0,3

Таблиця А.4

**Розміри ядер нейробластів нижнього оливного комплексу у плодів  
людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Головного оливного ядра, мкм <sup>2</sup>	Присереднього додаткового оливного ядра, мкм <sup>2</sup>	Заднього додаткового оливного ядра, мкм <sup>2</sup>
10-11	4,1±0,1×4,2±0,1	4,4±0,1×4,0±0,1	4,2±0,1×3,9±0,1
12-13	4,4±0,1×4,3±0,1	4,5±0,1×4,4±0,1	4,9±0,1×3,8±0,1
14-15	4,6±0,1×4,4±0,1	4,6±0,1×4,4±0,1	4,6±0,1×4,4±0,1
17-18	5,5±0,1×4,4±0,1	5,9±0,1×4,8±0,1	4,9±0,1×4,9±0,1
20-21	6,9±0,1×4,2±0,1	6,8±0,2×5,1±0,1	5,8±0,2×4,9±0,1
22-23	6,3±0,1×4,5±0,1	6,7±0,2×5,4±0,1	6,5±0,2×5,1±0,1
25-26	6,7±0,1×4,8±0,1	6,4±0,2×5,2±0,1	6,4±0,2×5,1±0,1
28-29	6,8±0,1×4,9±0,1	6,8±0,2×5,4±0,1	6,7±0,2×5,5±0,1
30-31	6,9±0,1×5,1±0,1	7,2±0,2×5,3±0,1	7,1±0,2×5,3±0,1
33-34	7,9±0,1×5,4±0,1	7,6±0,2×6,3±0,1	7,9±0,1×6,2±0,1
37-38	8,8±0,1×6,4±0,1	8,6±0,2×6,3±0,2	8,5±0,1×6,4±0,1
39-40	10,4±0,3×8,1±0,1	10,2±0,3×7,9±0,1	10,1±0,3×7,5±0,1

Таблиця А.5

**Розміри нейробластів та ядер нейробластів заднього ядра блукаючого  
нерва у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Розміри, мкм	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	6,1±0,2×5,4±0,2	4,3±0,1×4,1±0,1

Продовження табл. А.5

10-11	8,4±0,3×7,6±0,3	5,2±0,1×4,6±0,1
12-13	8,9±0,3×7,4±0,3	5,9±0,1×5,3±0,1
14-15	9,8±0,3×7,5±0,2	6,1±0,1×5,1±0,1
17-18	10,8±0,4×8,4±0,4	6,2±0,2×5,4±0,2
20-21	11,2±0,3×9,2±0,4	7,5±0,2×5,3±0,1
22-23	12,8±0,3×10,7±0,4	7,6±0,2×5,5±0,1
25-26	13,8±0,3×11,4±0,4	7,8±0,2×6,4±0,1
28-29	15,3±0,3×12,2±0,4	7,9±0,2×6,6±0,1
31-32	15,9±0,6×13,2±0,3	7,8±0,2×6,6±0,2
34-35	17,3±0,5×14,3±0,3	8,2±0,2×6,7±0,2
37-38	17,4±0,5×14,7±0,3	9,9±0,3×8,2±0,2
39-40	18,2±0,3×15,4±0,4	11,5±0,2×9,3±0,1

Таблиця А.6

**Розміри нейробластів та ядер нейробластів ядра одинокого шляху у  
плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Розміри, мкм	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	6,2±0,2×5,5±0,2	4,9±0,1×3,8±0,1
10-11	6,4±0,2×5,6±0,2	5,1±0,1×4,1±0,1
12-13	6,6±0,3×6,2±0,3	4,8±0,1×4,1±0,1
14-15	7,3±0,3×7,1±0,3	5,3±0,1×5,1±0,1
17-18	8,4±0,4×7,8±0,4	6,1±0,2×5,3±0,2
20-21	8,6±0,3×8,1±0,4	6,0±0,2×5,2±0,1
22-23	9,8±0,3×8,1±0,4	6,4±0,2×5,5±0,1
25-26	9,9±0,3×8,4±0,4	6,7±0,2×5,4±0,1
28-29	10,2±0,3×8,9±0,4	6,9±0,2×5,7±0,1
31-32	10,9±0,6×9,2±0,3	6,8±0,2×5,7±0,1

Продовження табл. А.6

34-35	12,3±0,5×9,3±0,3	8,6±0,2×7,9±0,2
37-38	11,8±0,5×9,6±0,3	8,7±0,2×8,1±0,2
39-40	15,2±0,3×12,4±0,4	11,5±0,2×9,3±0,1

Таблиця А.7

**Розміри нейробластів та ядер нейробластів спинномозкового ядра  
трійчастого нерва у плодів людини різних вікових груп**

Вік, тиж	Розміри, мкм	
	Нейробластів	Ядер нейробластів
8-9	5,9±0,1×5,6±0,1	4,9±0,1×4,8±0,1
10-11	6,4±0,2×5,5±0,2	4,8±0,1×4,9±0,1
12-13	6,7±0,2×5,6±0,2	5,1±0,1×4,9±0,1
14-15	7,7±0,3×7,1±0,2	5,1±0,1×5,1±0,1
17-18	7,8±0,4×7,4±0,4	5,2±0,2×5,1±0,2
20-21	8,2±0,4×7,8±0,4	5,5±0,2×5,4±0,2
22-23	9,2±0,3×8,1±0,3	7,6±0,1×7,1±0,1
25-26	10,1±0,4×8,9±0,4	7,9±0,2×7,2±0,2
28-29	11,3±0,4×9,1±0,4	8,2±0,2×7,2±0,2
31-32	12,1±0,4×10,2±0,4	8,8±0,2×7,6±0,2
34-35	15,1±0,5×14,3±0,5	9,1±0,2×7,7±0,2
37-38	15,6±0,5×14,5±0,5	9,7±0,3×8,2±0,3
39-40	17,1±0,4×15,8±0,4	10,1±0,3×8,9±0,3



**ДОДАТОК Б**  
**АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., проф.  Власенко О. В.

« 06 »  2017 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 15 від 06.05 2017 р

Професор кафедри

анатомії людини Вінницького національного  
медичного університету

ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор



Ю.Й. Гумінський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця  
професор \_\_\_\_\_ Т. М. Черенько  
«19» \_\_\_\_\_ 2017 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кафедра анатомії людини.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

**Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,**  
протокол № 73 від 19 травня 2017 р

Завідувач кафедри анатомії людини  
Національного медичного університету  
імені О. О. Богомольця  
д.мед.н., професор \_\_\_\_\_

В.Г. Черкасов



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з науково-педагогічної  
роботи ВДНЗ України «Буковинський  
державний медичний університет»  
доцент



Геруш І.В.

2017 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз В.О., Школьніков В.С., Гумінський Ю.Й. (2016). Структурна організація стовбура головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Буковинський медичний вісник, 80(4), 193-197.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

**Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича, протокол № 63 від 14 квітня 2017 р**

**Завідувач кафедри анатомії людини**

**ім. М.Г. Туркевича ВДНЗ України**

**«Буковинський державний медичний університет»**

**Доктор медичних наук, професор**

**В.В. Кривецький**





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
д. мед. н., проф. *Т. І. Негрич*

« 22 »

2017 р.




### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».
  2. **Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
  3. **Джерела інформації:**
    - 3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.
    - 3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.
    - 3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.
  4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії.
  5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.
  6. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.
- Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри, протокол № 12 від 19 травня 2017 р.**

Завідувач кафедри нормальної анатомії  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького  
д. мед. н., професор

Л. Р. Матешук-Вацеба

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


 Одеського національного  
 медичного університету,  
 академік НАМН України,  
 проф. Запорожан В. М  
 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Одеський медичний журнал, 157(5), 39-43.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра анатомії людини.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

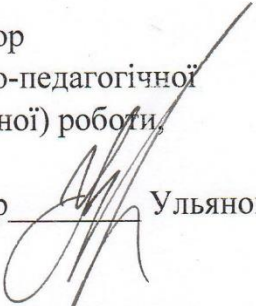


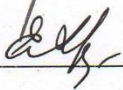
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять.

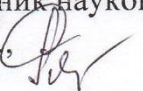
**Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,**

**протокол № 12 від 11.05 2017 р**

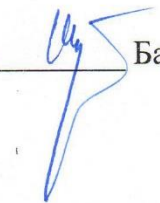
УЗГОДЖЕНО

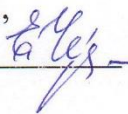
Проректор  
з науково-педагогічної  
(навчальної) роботи,  
д.мед.н.,  
професор  Улянов В.О.

Зав. кафедри анатомії людини,  
д.мед.н.,  
професор  Холодкова О.Л.

Начальник наукового відділу,  
к.мед.н.  
доцент  Романова Н.О.

УЗГОДЖЕНО

Проректор з науково-  
педагогічної роботи,  
д.м.н.,  
професор  Бажора Ю.І

Начальник методичного відділу,  
к.мед.н.,  
доцент  Чернецька О.В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
ВДНЗУ «Українська медична  
стоматологічна академія»

д.мед.н. проф.  Кайдашев І.П.

« 18 »  2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометричні параметри структур головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник проблем біології та медицини, 1(133), 313-317.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра анатомії людини.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 19 від 17.05 2017 р

Завідувач кафедри анатомії людини  
ВДНЗУ «Українська медична  
стоматологічна академія»  
д.мед.н., професор



О.О. Шерстюк



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та лікувальної роботи  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
д.мед.н., проф. \_\_\_\_\_ Мамчур В.Й.

« \_\_\_\_\_ » 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.


**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Дніпропетровська медична академія, кафедра анатомії людини.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 10 від 16.05 2017 р

Завідувач кафедри анатомії людини  
Дніпропетровської медичної академії  
д.мед.н., професор

 Г.В. Довгаль




**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Харківський національний медичний університет  
 Проректор з наукової роботи  
 Харківського національного медичного університету  
 проф. В.В. М'ясоєдов  
 « 16 » \_\_\_\_\_ 05 20 17 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)  
 «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».
2. Ким і коли запропонований завідувачем кафедри, к.мед.н., доцентом Тихолазом В.О., кафедра анатомії людини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
  - 3.1. Тихолаз В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38 (3), 85-91.
  - 3.2. Тихолаз В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.
  - 3.3. Тихолаз В.О. (2016). Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Одеський медичний журнал, 157(5), 39-43.
4. Де і коли введено Харківський національний медичний університет, кафедра анатомії людини, 23.05.2017 р.
5. Результати застосування методу за період з квітня по травень 2017 рр. В роботі запропоновані результати дослідження структури, гісто-, морфо та каріоцитометричних параметрів заднього ядра блукаючого нерва у ембріонів та плодів людини від 6 до 40 тижня внутрішньоутробного розвитку. На препаратах горизонтальних зрізів головного мозку встановлені прискорені темпи росту середньої площі даного ядра у плодів людини 10-11, 17-18, 25-26 та 33-34 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Досліджені терміни зміни форми нейробластів, появи в їх цитоплазмі речовини Нисля та

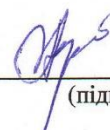
гетерохроматина в ядерцях, а також встановлена площа клітин та їх ядер в різні строки гестації.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)  
У навчальний процес- матеріали лекцій і практичних занять.
7. Зауваження, пропозиції Немає

**Відповідальний(і) за впровадження** завідувач кафедри анатомії людини, проф. Терещенко А.О.

15.05.17

(дата)



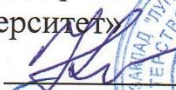
(підпис)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

ДЗ «Луганський державний  
медичний університет»

д.мед.н., проф. 

Комаревцева І.О.

« 23 »

05

2017 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Одеський медичний журнал, 157(5), 39-43.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Луганський державний медичний університет, кафедра анатомії людини.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 11 від 05 травня 2017 р

В.о. завідувача кафедри анатомії людини  
Луганського державного  
медичного університету  
к.мед.н., доцент



О.М. Скрябіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
д.мед.н., проф. \_\_\_\_\_

Туманський В.О.

\_\_\_\_\_ 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет, кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 12 від 11.05 2017 р

Завідувач кафедри анатомії людини,  
оперативної хірургії та топографічної анатомії  
Запорізького державного медичного університету  
д.мед.н., професор,  
Заслужений діяч науки та техніки України

\_\_\_\_\_ М.А. Волошин

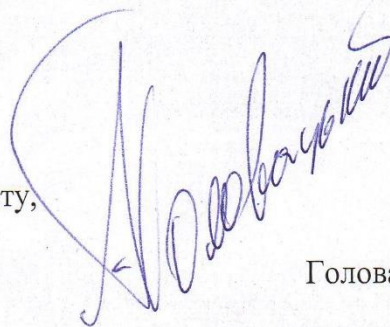



**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Проректор  
 з наукової роботи  
 Ужгородського національного університету  
 д. фіз.мат. наук, професор Студеняк І.П.  
 « 10 » \_\_\_\_\_ 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, кандидат медичних наук, доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).
3. **Джерело інформації:**  
 Тихолаз В.О. Структурна організація та морфо метричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини / В.О. Тихолаз // Львівський медичний часопис. – 2016. – № 22(4). – С. 4–12.  
 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 // Перинатологія і педіатрія. – 2016. – № 67(3). – С. 85–88.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.  
 Розглянуто та впроваджено у в навчальний процес кафедри, протокол № 10 від 4.05.2017р.

Завідувач кафедри анатомії людини  
 та гістології медичного факультету,  
 Ужгородського національного університету,  
 доктор медичних наук, професор,  
 Заслужений працівник освіти України



Головацький А.С.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., проф. Власенко О. В.  
2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра гістології.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 10 від 20.04 2017 р

Завідувач кафедри  
гістології Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор

О.С. Маєвський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету

д.мед.н., проф. М'ясоєдов В.В.

« 12 » \_\_\_\_\_ 2017 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Одеський медичний журнал, 157(5), 39-43.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський національний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 9 від 11.05.2017 2017 р

Завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології  
Харківського національного  
медичного університету  
к.мед.н., доцент

О.Ю. Степаненко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., проф.  Власенко О. В.

«» 09 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

**3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

3.2. Tykholaz, V.O. (2016). Morphometric parameters of the structures of the medulla oblongata of human fetuses with sacrococcygeal teratoma at 17-18 weeks of prenatal development. Deutscher Wissenschaftsherold, 4, 19-23.

3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра топографічної анатомії та оперативної хірургії.

**5. Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 8 від 17.04 2017 р

Завідувач кафедри

топографічної анатомії та оперативної хірургії


Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор



Г.Я. Костюк



**“Затверджую”**  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Вищого державного навчального  
 закладу України “Буковинський державний  
 медичний університет”  
 доц.  І. В. Геруш  
 “ ” 2017 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиції для впровадження:** “Закономірності розвитку структур довгастого мозку у людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях”.

**Установа-розробник:** Вінницький національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович.

**Джерела інформації:**

1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.
2. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.
3. Тихолаз, В.О., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2016). Структурна організація стовбура головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Буковинський медичний вісник, 80(4), 193-197.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”.

**Термін впровадження:** квітень - травень 2017 року.

**Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії для студентів, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 17 від 10 травня 2017 р.).

**Завідувач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”, доктор медичних наук, професор**

**О.М. Слободян**

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Перший проректор  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д. біол. наук, проф. А. М. Ерстенюк

« 11 » \_\_\_\_\_ 2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».

**2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к. мед., н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

### **3. Джерела інформації:**

3.1. Тихолаз В. О., (2016). Морфометричні параметри структур головного мозку у ембріонів людини 6 - 7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник проблем біології та медицини, 1 (133), 313-317.

3.2. Тихолаз В. О., (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

3.3. Тихолаз В. О., Кривко Ю. Я. (2016). Морфометричні параметри структур довгастого мозку плодів людини 22 - 23 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник Вінницького національного медичного університету, 20(1), 6-9.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра клінічної анатомії та оперативної хірургії.

**5. Термін впровадження:** квітень - травень 2017 р.

**6. Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять.

Завідувач кафедри клінічної анатомії  
та оперативної хірургії  
ДВНЗ «Івано - Франківський  
національний медичний університет»  
д. мед. наук, професор

**Ю. І. Попович**



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н. проф. Власенко О. В.  
2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях».
2. **Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, завідувач кафедри анатомії людини, к.мед.н., доцент Тихолаз Віталій Олександрович (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.
  - 3.2. Tykholaz, V.O. (2016). Morphometric parameters of the structures of the medulla oblongata of human fetuses with sacrococcygeal teratoma at 17-18 weeks of prenatal development. Deutscher Wissenschaftsherold, 4, 19-23.
  - 3.3. Тихолаз, В.О. (2016). 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. Перинатологія і педіатрія, 67(3), 85-88.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2017 р.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять.

Розглянуто та впроваджено у навчальний процес кафедри,  
протокол № 11 від 04.05. 2017 р

Завідувач кафедри  
патологічної анатомії, судової медицини та права  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор А.О. Гаврилук

**ДОДАТОК В**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**  
**ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Тихолаз, В.О. (2012). Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. Вісник Вінницького національного медичного університету, 16(2), 542-546.

2. Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й., Тихолаз, В.О. (2012). Випадок макроскопічного дослідження плоду людини з аненцефалією. Вісник проблем біології і медицини, 97(2), 206-209.

3. Тихолаз, В.О. (2013). Стан вивчення морфо-, гістогенезу та топографії структур стовбура мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. Вісник Вінницького національного медичного університету, 17(1), 240-243.

4. Школьніков, В.С., Гуминський, Ю.Й., Тихолаз, В.А. (2014). Структурная организация продолговатого и спинного мозга сиамских близнецов. Проблемы здоровья и экологии, 40(2), 129-136.

5. Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й., Тихолаз, В.О., Холод, Л.П., Стельмашук, П.О. (2014). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2013 рік. Вісник Вінницького національного медичного університету, 18(1), 27-30.

6. Тихолаз, В.А., Школьніков, В.С., Гуминський, Ю.Й. (2014). Морфологія довгастого та спинного мозку плода людини з баштовим черепом. Український науково-медичний молодіжний журнал, 82(3), 31-35.

7. Школьніков, В.С., Тихолаз, В.О., Холод, Л.П., Стельмашук, П.О., Галунко, Г.М. (2015). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2014 рік. Вісник Вінницького національного медичного університету, 19(1), 59-62.

8. Школьніков, В.С., Тихолаз, В.О., Холод, Л.П., Стельмащук, П.О., Галушко, Г.М. (2015). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2010-2014 роки. Актуальні питання медичної науки та практики, 2(82), 211-220.

9. Тихолаз, В.О. (2015). Гістоструктура та гістометрія довгастого мозку плодів людини 14-15 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Biomedical and biosocial anthropology*, 25, 42-45.

10. Тихолаз, В.О., Кривко Ю.Я. (2016). Морфометричні параметри структур довгастого мозку плодів людини 22-23 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 20(1), 6-9.

11. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація ядер довгастого мозку плодів людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник морфології*, 22(1), 50-53.

12. Tykholaz, V.O. (2016). Morphometric parameters of the structures of the medulla oblongata of human fetuses with sacrococcygeal teratoma at 17-18 weeks of prenatal development. *Deutscher Wissenschaftsherold*, 4, 19-23.

13. Тихолаз, В.О. (2016). 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. *Перинатологія і педіатрія*, 67(3), 85-88.

14. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометрична характеристика нейронних комплексів довгастого мозку у плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Одеський медичний журнал*, 157(5), 39-43.

15. Тихолаз, В.О. (2016). Морфометричні параметри структур головного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник проблем біології та медицини*, 1(133), 313-317.

16. Тихолаз, В.О., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2016). Структурна організація стовбура головного мозку у ембріонів людини 6-7

тижнів внутрішньоутробного розвитку. Буковинський медичний вісник, 80(4), 193-197.

17. Тихолаз, В.О., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2016). Структурні та морфометричні особливості довгастого мозку у плодів людини з крижово-куприковою тератомою. Вісник морфології, 22(2), 225-229.

18. Тихолаз, В.О., Школьніков, В.С., Гумінський, Ю.Й. (2016). Морфометричні особливості довгастого мозку у сіамських близнюків. Вісник вінницького національного медичного університету, 20(2), 333-337.

19. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності морфогенезу подвійного ядра в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Biomedical and biosocial anthropology*, 27, 40-45.

20. Тихолаз, В.О. (2016). Закономірності розвитку ядра під'язикового нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини: морфометричне дослідження. Патологія, 38(3), 85-91.

21. Тихолаз, В.О. (2016). Структурна організація та морфометричні параметри нижнього оливного комплексу у пренатальному періоді онтогенезу людини. Львівський медичний часопис, 22(4), 4-12.

22. Тихолаз, В.О., Гумінський, Ю.Й., Коньков Д.Г. (2017). Структура та морфоцитометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва в пренатальному періоді онтогенезу людини. Вісник проблем біології та медицини, Вісник проблем біології та медицини, 1(135), 314-318.

23. Тихолаз, В.О. (2014). Морфологічні та гістологічні особливості подвійного ядра у торакоомфалопага. Тези доповіді. Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини. Чернівці, Листопад 26–27. 2014. (с. 37–38).

24. Тихолаз, В.О. (2015). Структурна організація чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку в пренатальному онтогенезі людини. Тези доповіді. Сучасні наукові дослідження. Чернівці, Грудень 30-31. 2015. (с. 28–29).

25. Тихолаз, В.О. (2015). Морфогістологічні особливості організації ядра під'язикового нерву у плодів людини в пренатальному онтогенезі. Тези доповіді. Актуальні наукові дослідження в сучасному світі. Переяслав-Хмельницький, Грудень 22-23. 2015. (с. 126–128).

26. Тихолаз, В.О. (2016). Особливості структурної організації подвійного ядра у плодів людини в пренатальному онтогенезі. Тези доповіді. Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя. Запоріжжя, Грудень-січень 29-05. 2016. (с. 9–11).

27. Тихолаз, В.О. (2016). Структура рухових ядер черепних нервів довгастого мозку у ранньому пренатальному періоді онтогенезу людини. Тези доповіді. Потенціал сучасної науки. Київ, Листопад 08-09. 2016. (с. 19–20).