

Міністерство охорони здоров'я України  
Заклад вищої освіти  
Буковинський державний медичний університет

**Р.Р. Дмитренко**

**О.В. Цигикало**

**В.А. Гончаренко**

**ОСОБЛИВОСТІ ЕМБРІОГЕНЕЗУ КІСТОК  
ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ**

**Монографія**

**Чернівці, БДМУ – 2023**

УДК 611.714/.716.068.013

Д 53

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради  
Закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету  
26 жовтня 2023 року (протокол №4)

Автори: Р.Р. Дмитренко, О.В. Цигикало, В.А. Гончаренко

Рецензенти:

Степаненко О.Ю. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету МОЗ України;

Шувалов С.М. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України;

Олійник І.Ю. – доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Д 53 Дмитренко Р.Р., Цигикало О.В., Гончаренко В.А. Особливості ембріогенезу кісток черепа людини. Чернівці: БДМУ, 2023: 84 с.  
ISBN 978-617-519-070-8

У монографії висвітлені результати власних досліджень основних онтогенетичних перетворення кісток черепа людини від моменту появи їх хрящових зачатків і до становлення дефінітивної форми та будови. Описані критичні періоди розвитку, хронологія етапів морфогенезу мозкового та лицевого відділів черепа людини.

УДК 611.714/.716.068.013

ISBN 978-617-519-070-8

© Р.Р. Дмитренко, О.В. Цигикало, В.А. Гончаренко, 2023.

© БДМУ, 2023.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
ОСОБЛИВОСТІ ДЖЕРЕЛ ЗАКЛАДКИ ТА ХРОНОЛОГІЧНА ПОСЛІДОВНІСТЬ ВИНИКНЕННЯ КІСТОК ЧЕРЕПА НА РАННІХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р.) .....	6
ОСОБЛИВОСТІ ДЖЕРЕЛ ЗАКЛАДКИ ТА МОРФОГЕНЕЗУ КІСТОК ЛИЦЕВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р., Цигикало О.В., Гончаренко В.А.) .....	13
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р., Цигикало О.В.) .....	23
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р.) .....	39
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ КІСТОК ОЧНОЇ ЯМКИ ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р., Цигикало О.В.) .....	58
ЛІТЕРАТУРА .....	73

## ВСТУП

Детальне дослідження ембріонального розвитку структур щелепно-лицевої ділянки людини залишається актуальним завданням вчених анатомів, ембріологів, щелепно-лицевих і дитячих хірургів. Висока зацікавленість цією темою пояснюється досить великою уродженою патологією структур лица людини, які посідають третє місце серед всіх уроджених вад. Серед них 70 % посідають уроджені незрощення верхньої губи та розщілини піднебіння, а 30 % – різноманітні форми краніосиностозів і черепно-лицевих дизостозів (Petaros A., 2017; Reveron R.R., 2017; Sirak K.A. et al., 2017; Christensen A.M. et al., 2018; Hendricks B.K. et al., 2018; Alexander S.L. et al., 2019). Кількість дітей із уродженими щелепно-лицевими вадами має тенденцію до зростання (Runyan C.M. et al., 2017; Lacruz R.S. et al., 2019). Зокрема, уроджені аномалії у вигляді розщілин верхньої губи та піднебіння зустрічаються приблизно у 10% усіх уроджених вад людини (Gil O.G. et al., 2016; Romero-Reverón R. et al., 2019). Найвищий ризик смертності мають діти зі складними уродженими вадами, які вражають декілька систем органів (Huang B. et al., 2016). Деякі з синдромів можуть вимагати пожиттєвого лікування пацієнтів у дорослому віці, що погіршує якість життя. Уроджена деформація нижньої щелепи, яка може бути наслідком синдрому Робіна, неправильного розвитку першої зябрової дуги або синдрому Трічера-Коллінза (Gil O.G. et al., 2016), вимагає виконання прямих, вигнутих або лінійних остеотомій. Анкілоз у ділянці скронево-нижньощелепного суглоба є потенційним етіологічним фактором порушення росту нижньої щелепи та наступної асиметрії лица у дітей (Lacruz R.S. et al., 2019). Дітей із постнатально діагностованою гіпоплазією нижньої чи верхньої щелеп тяжкого ступеня лікують автотрансплантатом клубової кістки або реберно-хрящовим фрагментом, що супроводжується дистракційним остеогенезом (Hu K. et al., 2016). Уроджена гіпоплазія нижньої щелепи найчастіше виникає внаслідок

недорозвинення зябрового апарату, який виникає одно- або двобічно (Zimmerer R.M. et al., 2022). Уроджені інтраназальні енцефалоцеле – це уроджених вад кісток черепа, асоційовані зі складними генетичними синдромами або супутніми дисморфізмами, які сьогодні лікуються за допомогою трансназального ендоскопічного методу (Ruggiero J. et al., 2020; Xu J. et al., 2020).

Загальновідомо, що незважаючи на домінування генетичних факторів, виникнення і розвиток вад досить чутливі до впливу модифікуючих шкідливих факторів зовнішнього середовища (Al Kaissi A. et al., 2020; Xu J. et al., 2020). Особливо тяжкі косметологічні та соціально-адаптивні наслідки можуть виникати при уроджених вад кісток лицевого відділу черепа (верхня та нижня щелепи, слъозові, носові, піднебінні, виличні кістки, леміш і нижні носові раковини). Анатомічні дослідження джерел закладки, особливостей морфогенезу та послідовної хронології появи хрящових зачатків та центрів скостеніння кісток черепа людини, встановлення критичних періодів їх розвитку сприятиме розробці новітніх та удосконаленню існуючих методів ранньої діагностики та ефективній хірургічній корекції уроджених вад лица (Choudhary G. et al., 2019; Grill F.D. et al., 2019).

## **ОСОБЛИВОСТІ ДЖЕРЕЛ ЗАКЛАДКИ ТА ХРОНОЛОГІЧНА ПОСЛІДОВНІСТЬ ВИНИКНЕННЯ КІСТОК ЧЕРЕПА НА РАННІХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ**

Лобова кістка відзначається найбільшим діапазоном варіантів будови та морфометричних показників серед усіх складових черепа людини, що має як теоретичне значення у морфології для з'ясування констритуційної, вікової та статевої індивідуальної мінливості під час краніометричних досліджень померлого за кістковими залишками (Petaros A. et al., 2017; Sirak K.A. et al., 2017). Завдяки цьому існує ціла низка краніометричних показників, які дозволяють із високим ступенем вірогідності визначити індивідуальні параметри за допомогою морфометричних показників (Christensen A.M. et al., 2018).

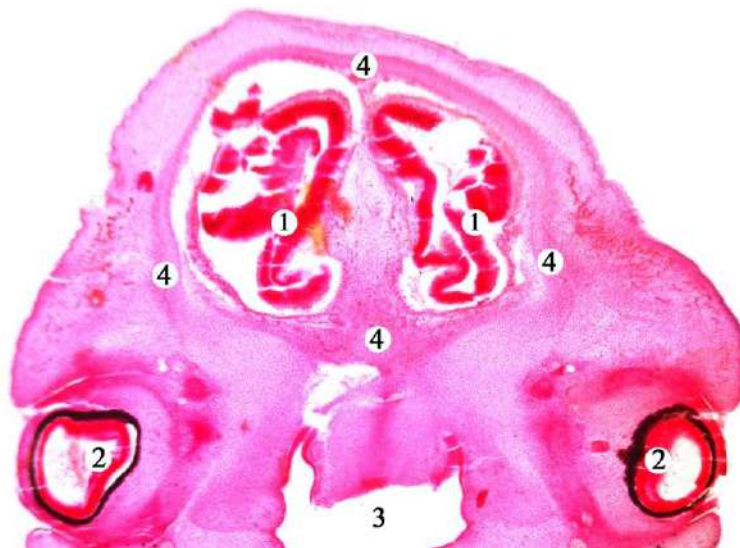
З'ясування особливостей морфогенезу та динаміки становлення анатомії та топографії зачатків кісток склепіння черепа у пренатальному періоді онтогенезу людини має практичну цінність не лише для вирішення завдань у судово-медичній практиці, але й для кращого розуміння причин виникнення варіантів будови черепа та патогенезу уроджених вад, що сприятиме удосконаленню методів діагностики та лікування патології черепа та центральної нервової системи у дітей (Gil O.G. et al., 2016; Runyan C.M. et al., 2017; Christensen A.M. et al., 2018; Lacruz R.S., 2019).

З метою встановлення джерел закладки та вікової послідовності формоутворення та становлення топографії кісток черепа на ранніх етапах онтогенезу людини досліджено 15 серій послідовних гістологічних зрізів препаратів зародків та передплідів людини (9,0-66,0 мм тім'яно-куприкової довжини віком від 6-го до 11-го тижнів внутрішньоутробного розвитку застосовано комплекс класичних та новітніх методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, виготовлення гістологічних зрізів, тривимірне комп'ютерне реконструювання).

Морфогенез системи склепіння черепа зумовлений послідовними

процесами появи, розвитку та синтопічних змін хрящових закладок, які консолідуються в результаті поширення та збільшення розмірів. У результаті цього кістки склепіння беруть опосередковану участь у формоутворенні лицевого відділу голови. Ще у ранньому періоді ембріогенезу (4-й тиждень внутрішньоутробного розвитку) з'являється непарний лобовий горб у вигляді мезенхімного пипинання, як і I, II парні зяброві дуги, які є джерелами розвитку лицевого відділу голови людини. Порушення процесу консолідації мезенхімних зачатків зубо-щелепної системи може призвести до появи різних форм уроджених розщілин (Romero-Reverón R. et al., 2019).

Ми встановили, що на ранній стадії внутрішньоутробного розвитку (на початку 5-го тижня) навколо зачатка головного мозку з'являється ущільнення мезенхіми у форму тонкої пластинки. остання є зародковою ектоменінгеальною капсулою (рис. 1).



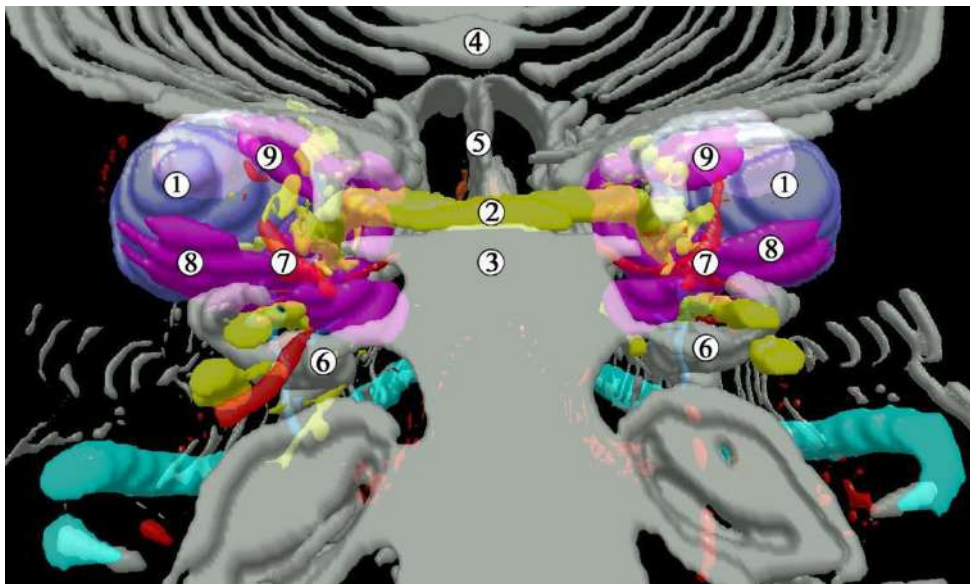
*Рис. 1. Фронтальний зріз голови 5-тижневого зародка людини (6,5 мм тім'яно-куприкової довжини). Забарвлення гематоксиліном і еозином.*

*Мікрофотографія. Зб. x20:*

*1 – зачаток головного мозку; 2 – зачаток органа зору; 3 – носова порожнина; 4 – ектоменінгеальна капсула.*

Зачатки кісток майбутньої очної ямки спостерігаються у вигляді конденсацій мезенхіми навколо місця сполучення очної стебеліни з нейроектодермою кінцевого мозку.

Мезенхімні зачатки лобової та тім'яної кісток вперше визначаються на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку. У наступні тижні вони поступово розширюються, починаючи від базально-латеральних відділів голови зародка людини вгору, відносно первинних центрів осифікації, (рис. 2).



*Рис. 2. 3D-реконструкційна модель голови зародка людини початку 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку (22,0 мм тім'яно-куприкової довжини). Задньо-верхня проекція. Зб. x25:*

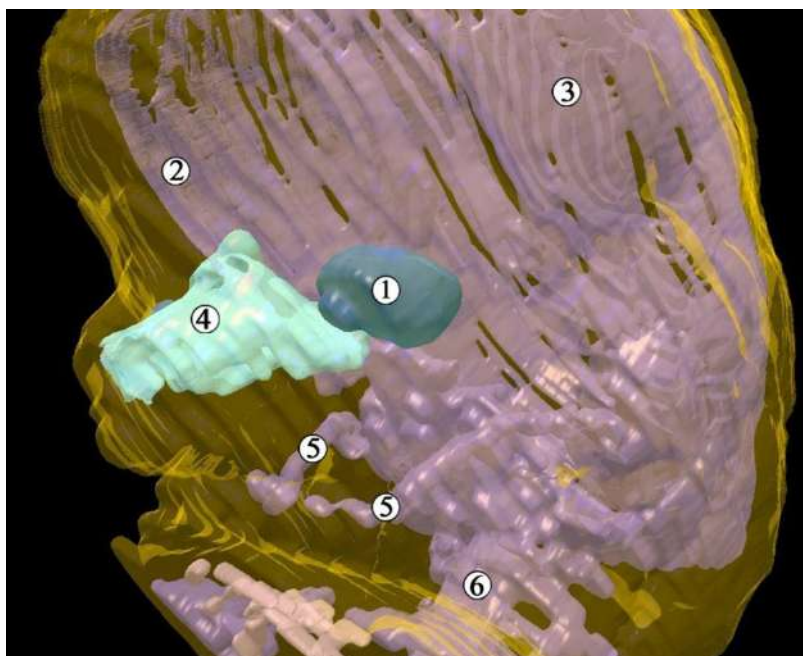
*1 – зачаток очного яблука; 2 – зоровий нерв; 3 – тіло клиноподібної кістки; 4 – лобова кістка; 5 – носова капсула; 6 – велике крило клиноподібної кістки; 7 – очна артерія; 8 – нижній прямий м'яз; 9 – верхній прямий м'яз.*

Наприкінці 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку спостерігаються остеобласти у зачатках лобової та тім'яної кісток передплідів



людини, що свідчить про початок процесів, що відповідають за ріст і мінералізацію зачатків кісткової тканини. Також на гістологічних препаратах помітні похідні остеобластів – зрілі клітини кісткової тканини – остеоцити.

Наприкінці 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплودي 25,0-30,0 мм тім'яно-куприкової довжини) над зачатком очної ямки білатерально визначається осередок остфікації. Отже у ранній хрящовій моделі лобової кістки він є парним. На даному етапі пренатального розвитку людини зачаток лобової кістки складається із двох частин, які поступово розширюються і зростаються. Тобто, спостереження двох осередків осифікації чітко демонструє морфогенез лобової кістки не із одного спільного зачатка, а з парного – справа та зліва, локалізованих над зачатком очної ямки (рис. 3).



*Рис. 3. 3D-реконструкційна модель голови передплуда людини наприкінці 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Задньо-верхня проекція. Зб. x15; 1 – очне яблуко; 2 – зачаток лобової кістки; 3 – зачаток тім'яної кістки; 4 – носова капсула; 5 – хрящ Меккеля; 6 – зачаток хребтового стовпа.*

Хрящові зачатки тім'яних кісток накладаються на задній край зачатків лобової кістки. Перебіг скостеніння лобової кістки триває за первинним (перетинчастим) типом, при цьому проліферація остеобластів та кісткових перекладок спрямоване від первинних осередків осифікації вгору. Слід зауважити, що інтенсивні процеси перетинчастого скостеніння супроводжується також активним ангиогенезом, а саме утворенням капілярів у напрямку до неваскуляризованих ділянок ранньої моделі кістки, які містять мезенхімальні недиференційовані остеопрогенеторні клітини.

У передплідів людини з початку 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплідди 30,0-32,0 мм тім'яно-куприкової довжини) вже спостерігається білатерально зачаток малого крила клиноподібної кістки, який має вигляд сформованої хрящової моделі. Останні локалізовані латерально по відношенню до зорового нерва. Між зачатками лобової і малими крилами клиноподібної кісток на 9-му тижні пренатального онтогенезу спостерігається відносно малий хрящовий утвір – клиноподібно-решітчастий хрящ. Він простягається у присередньому напрямку від очноямкових крил до зачатка решітчастої кістки.

У зачатку тім'яної кістки наприкінці 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплідди 15,0-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини) також спостерігаються два центри осифікації, локалізовані біля тім'яного горба. Обидва осередки осифікації поступово розширюються, у результаті чого зливаються на початку 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплідди 30,0-32,0 мм тім'яно-куприкової довжини). Упродовж 9-го тижня пренатального розвитку утворюються кісткові перекладки, які поширюються радіально аж до країв хрящової моделі тім'яної кістки. Причиною активного остеогенезу на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку людини вважається інтенсивне судиноутворення завдяки стимуляції факторами росту, зокрема фактором росту судинних ендотеліоцитів (VEGF-A) (Huang B. et al., 2016; Hu K. et al., 2016).

На 11-му тижні внутрішньоутробного розвитку (передплідди 55,0-10

65,0 мм тім'яно-куприкової довжини) в ділянці очної ямки хрящові зачатки кісток, які її формують, ще не контактують між собою. Отже клиноподібно-лобовий шов, який відмежовує обидва крила клиноподібної кістки від лобової кістки, залишається досить широким і займає більшу частину верхньої та бічної стінок очної ямки (рис. 4).



*Рис. 4. Фронтальний зріз передплода людини 21,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення за Ван-Гізоном. Мікрофотографія. Зб. x20: 1 – підшкірний м'яз шиї; 2 – заглотковий простір; 3 – груднинно-під'язиковий м'яз; 4 – груднинно-щитоподібний м'яз; 5 – груднинно-ключично-соскоподібний м'яз; 6 – судинно-нервовий пучок шиї; 7 – зачаток клиноподібної кістки.*

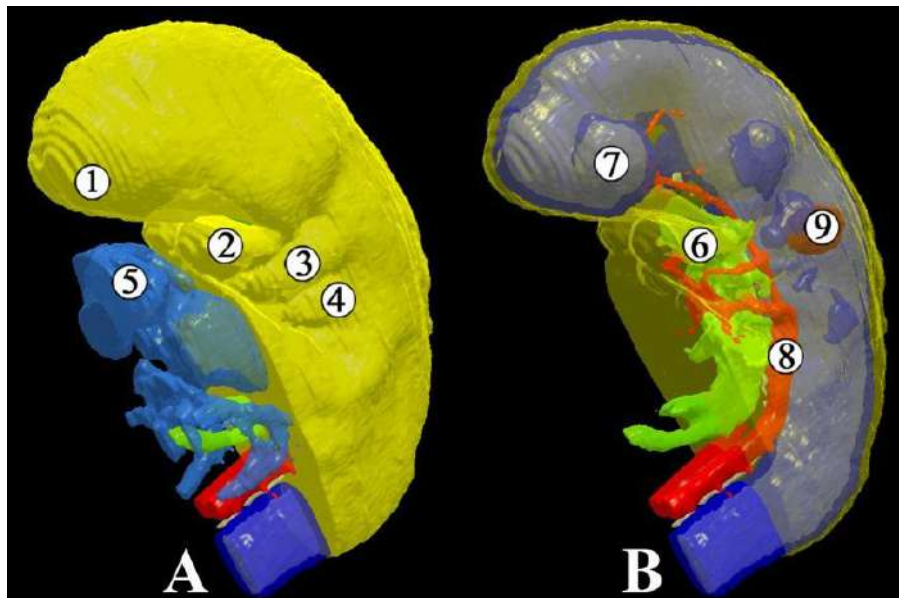
Отже, первинні центри осифікації у зачатках лобової та тім'яної кісток черепа людини з'являються впродовж 7-го тижня внутрішньо-утробного розвитку, а скостеніння відбувається за первинним (перетинчастим) типом. У хрящових моделях лобової та тім'яної кісток спостерігаються по два центри осифікації, які поширюються по відповідним зачаткам кісток до їх периферії, переважно вгору і дорзально, що

спричиняє злиття первинних кісткових центрів. Цей процес супроводжується ознаками активного ангиогенезу. На початку передплодового періоду внутрішньоутробного розвитку спостерігається зачаток малого крила клиноподібної кістки, клиноподібно-решітчастий хрящ та ознаки консолідації двох первинних осередків осифікації тім'яної кістки.

## **ОСОБЛИВОСТІ ДЖЕРЕЛ ЗАКЛАДКИ ТА МОРФОГЕНЕЗУ КІСТОК ЛИЦЕВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ**

З метою з'ясування джерел закладки, їх вікової динаміки змін та особливостей морфогенезу кісток лицевого відділу черепа людини досліджено препарати 22 зародка та 26 передплідів людини віком 4-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини). Періоди внутрішньоутробного розвитку визначали за тім'яно-куприкової довжини згідно класифікації Хватова Б.П. і Шаповалова Ю.Н. (1969). Застосовано комплекс класичних і новітніх методів морфологічного дослідження: виготовлення серій послідовних гістологічних зрізів, мікроскопія, морфометрія, тривимірне реконструювання.

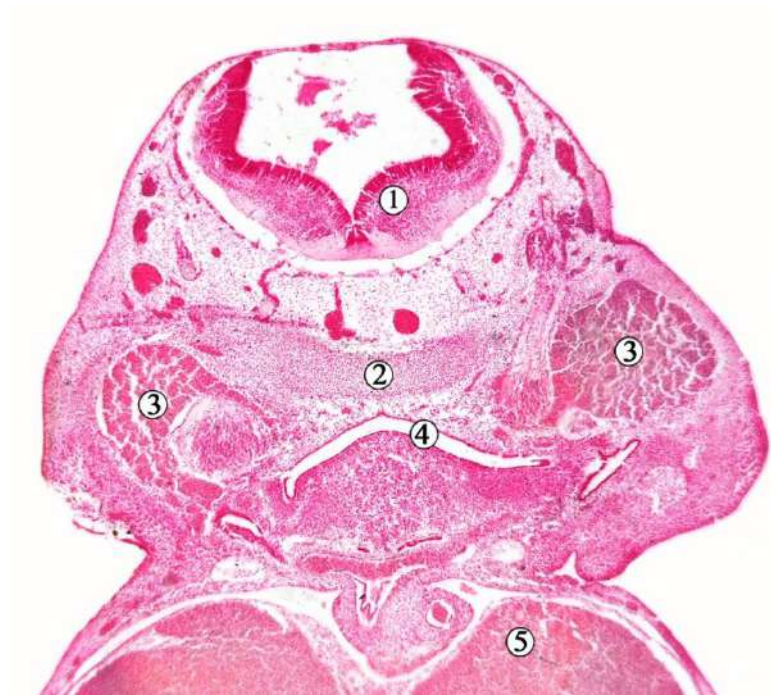
З'ясовано, що кістки лицевого відділу черепа виникають з мезенхіми п'яти лицевих виступів, які добре помітні на тривимірних комп'ютерних реконструкціях 4-тижневих зародків людини. Джерелами закладок лицевих структур є п'ять випинів мезенхіми краніального кінця зародка: непарний лобовий відросток та парні I (нижньощелепна) та II (під'язикова) зяброві дуги. Наприкінці 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку помітні два відростка нижньощелепної зябрової дуги – верхньо- та нижньощелепний (рис. 1). Всі ці мезенхімальні випинання оточують стомодеум – первинну ротову порожнину, яка каудально відмежована від первинної кишки ротоглотковою мембраною. Лобовий відросток та зяброві дуги вкриті ектодермою і містять всередині мезенхіму, яка є джерелом розвитку кісткових, хрящових і судинних структур лицевої ділянки голови.



*Рис. 1. Тривимірні комп'ютерні реконструкційні моделі верхньої половини ембріона людини (4,5 мм тім'яно-куприкової довжини, 4-й тиждень внутрішньоутробного розвитку). Ліва бічна проекція. А – зовнішні контури, Б – внутрішні структури. Зб. x12: 1 – лобовий відросток; 2 – верхньощелепний відросток першої зябрової дуги; 3 – нижньощелепний відросток першої зябрової дуги; 4 – під'язикова зяброва дуга; 5 – серце; 6 – передня кишка; 7 – кардинальні вени; 8 – ліва дорсальна аорта.*

У цей період внутрішньоутробного розвитку мезенхіма, яка походить з нервового гребеня та потиличних склеротомів, оточує головний мозок і утворює капсулу (рис. 2). Ущільнена мезенхіма ектоменінгеальної капсули, яка знаходиться попереду від зачатка гіпофіза, має походження з нейроектодерми, а її зовнішній шар (ектоменінкс) утворює спланхнокраніум – зачаток кісток лицевого відділу черепа (лобової, носової, слъзової, виличної, кісток, леміша, верхньої і нижньої щелеп), і осифікується як первинним, перетинчастим, так і вторинним, хрящовим, шляхами.



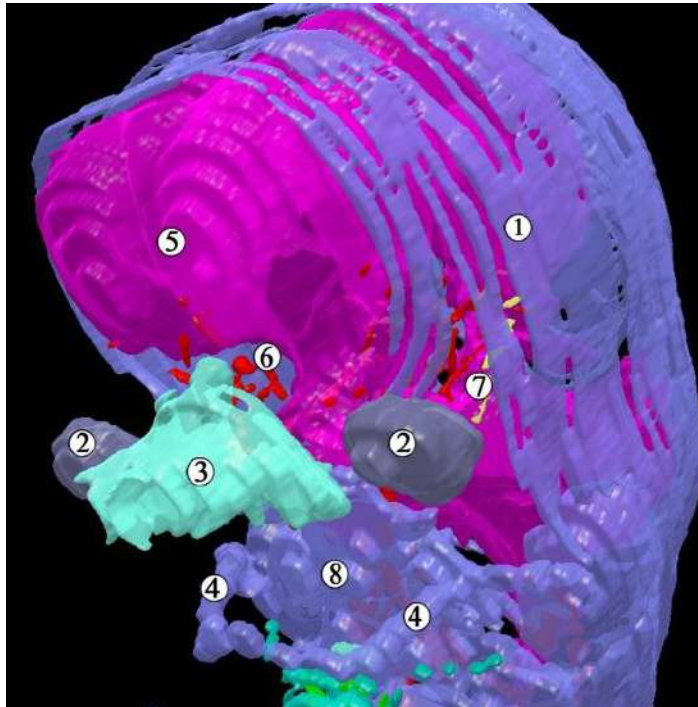


*Рис. 2. Фронтальний зріз голови 4-тижневого зародка людини 5,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x50: 1 – головний мозок; 2 – мезенхімальна капсула (ектоменінкс); 3 – зачаток трійчастого вузла; 4 – стомодеум; 5 - серце.*

На 5-му тижні внутрішньоутробного розвитку, разом із утворенням зорових і носових плакод, починається процес зрощення похідних лицевих виступів (лобового відростка, присередніх і бічних носових відростків верхньощелепного відростка та нижньощелепного відростка I зябрової дуги та під'язикової зябрової дуги), у результаті чого виникають носові ямки і первинна носова порожнина.

На 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку нижньощелепні відростки нижньощелепної зябрової дуги консолідуються по серединній лінії, внаслідок чого утворюється зачаток нижньої щелепи. Порушення процесів проліферації відростків I зябрової дуги, їх злиття та перетворень зябрового апарату на 5-6-му тижнях внутрішньоутробного розвитку призводить до появи тяжких уроджених вад лица.

На 7-му тижні внутрішньоутробного розвитку починається диференціювання мезенхімоцитів ектоменінгеальної капсули в хондробласти, і на 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку хрящовий зачаток черепа стає безперервною структурою, з якої розвиваються основа черепа та хрящова носова капсула (ектоетmoid) (рис. 3). Остання є джерелом морфогенезу - решітчастої кістки, носової перегородки та нижньої носової раковини.



*Рис. 3. 3D-реконструкційна модель структур голови 7-тижневого передплота людини 15,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Ліва передньо-бічна проекція. Зб. x25: 1 – зачаток кісток склепіння черепа; 2 – очні яблука; 3 – носова капсула; 4 – хрящі Меккеля; 5 – головний мозок; 6 – кровоносні судини; 7 – зоровий нерв; 8 – зачатки кісток основи черепа.*

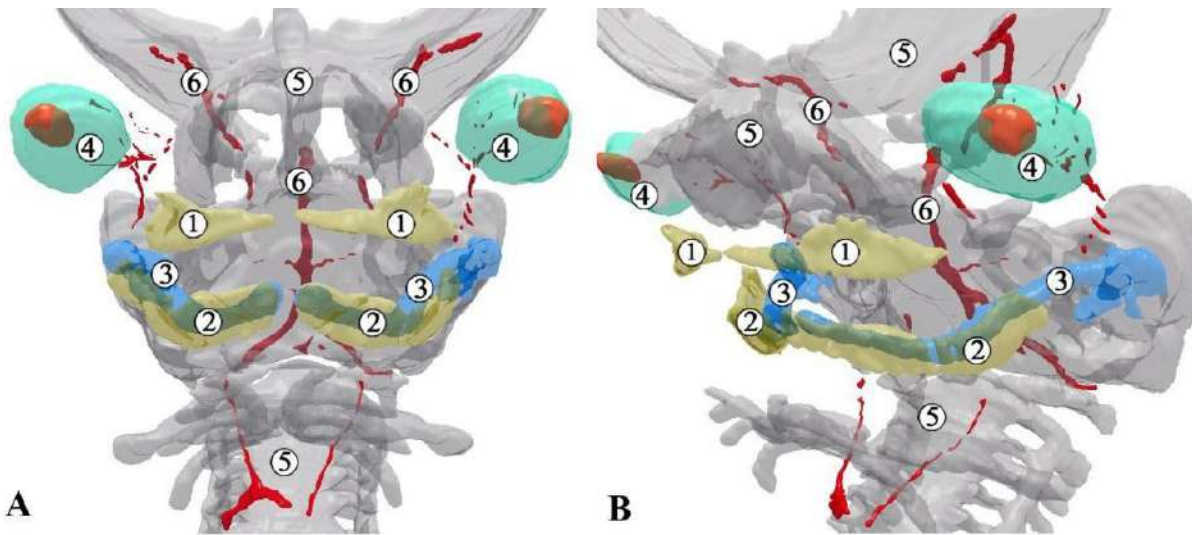
Нижня щелепа формується як перетинчастим, так і хрящовим остеогенезом за допомогою моделі – хряща Меккеля (рис. 4). Тіло нижньої щелепи скостеніває перетинчастим шляхом упродовж 6-7-го тижнів внутрішньоутробного розвитку з незалежних осередків осифікації (підборідних кісточок) у ділянці майбутнього симфізу нижньої щелепи.



У 7-тижневих передплодів людини 19,0-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини відростки I зябрової дуги (верхньощелепні, присередній та бічний носові), контактують між собою та зливаються, що призводить до завершення морфогенезу верхньої щелепи. На цій стадії внутрішньоутробного розвитку остеогенні острівці спостерігаються рідко (порівняно з нижньою щелепою), а хрящові зачатки повністю відсутні.

На 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку вперше спостерігається осередок скостеніння дещо вище надочноямкового краю лобової кістки. Обидва сегменти зачатка лобової кістки розділені міжлобовим швом. Лобова, слъзова, носова кістки, леміш, а також передщелепна частина (різцева кістка) верхньої щелепи походять з мезенхіми I зябрової дуги. Джерелом закладки верхньої щелепи і виличної кістки є мезенхіма верхньощелепного відростка, у той час як нижня щелепа і барабанна частина скроневої кістки утворюються з мезенхіми нижньощелепного відростка I зябрової дуги.

На 9-му тижні внутрішньоутробного розвитку спостерігаються активні процеси остеогенезу в зачатку нижній щелепі, завдяки чому формуються її основа, у той час як виростковий і вінцевий її відростки скостенівають шляхом вторинного, хрящового, остеогенезу із вторинних осередків. Останні виникають наприкінці 10-го – на початку 11-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Кісткові перегородки в нижній щелепі, які розташовані по обидва боки вентро-латеральних поверхонь хряща Меккеля, зближуються одна з одною в дистальному напрямку. Апозиційний ріст кісткової тканини нижньої щелепи в щелепно-лицевому апараті поступово формує лицеву частину голови. Отже, нижня щелепа має здатність рости у двох напрямках – по серединній лінії і латерально в ділянці виростків.



*Рис. 4. 3D-реконструкційна модель верхньої частини 7-тижневого передплода людини 17,0 мм тім'яно-куприкової довжини. А – передня проекція, Б – ліва передньо-бічна проекція. Зб. x12: 1 – кісткова тканина верхньої щелепи; 2 – кісткова тканина нижньої щелепи; 3 – хрящ Меккеля; 4 – очні яблука; 5 – зачатки кісток черепа; 6 – кровоносні судини.*

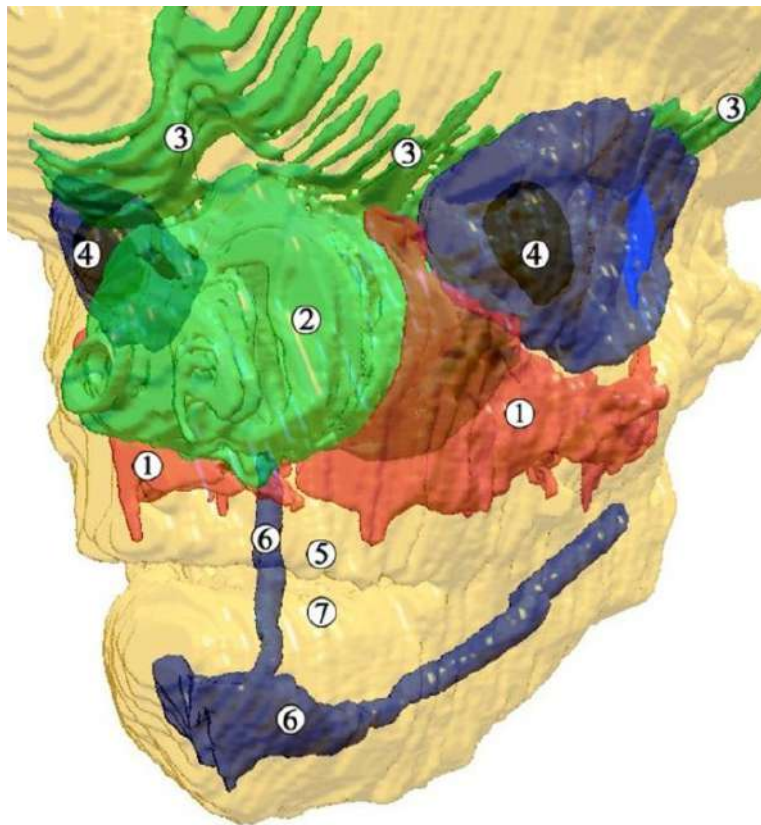
Нижня носова раковина осифікується з одного хрящового осередку впродовж 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку в ділянці бічної частини носової капсули. Згодом кожна нижня носова раковина відділяється від носової капсули, утворюючи окрему кістку. Носові кістки осифікуються з одного хрящового центру на початку 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку, а слізні кістки – з одного центру перетинчастої осифікації впродовж 12-го тижня внутрішньоутробного розвитку.

Носова перегородка осифікується перетинчастим (первинним) шляхом, починаючи зверху і ззаду, утворюючи перпендикулярну пластинку решітчастої кістки. Хрящ носової перегородки у плодів людини неосифікований. Леміш скостеніває у шарі сполучної тканини, яка вкриває з обох боків нижній задній край хрящової носової перегородки. На 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку з боків від серединної лінії з'являються осередки скостеніння, а до 12-го тижня внутрішньоутробного

розвитку ці центри з'єднуються під хрящем, утворюючи борозну для хряща носової перегородки. Зрощення кісткових пластинок просувається вперед і вгору, оскільки проміжний хрящ повільно розсмоктується.

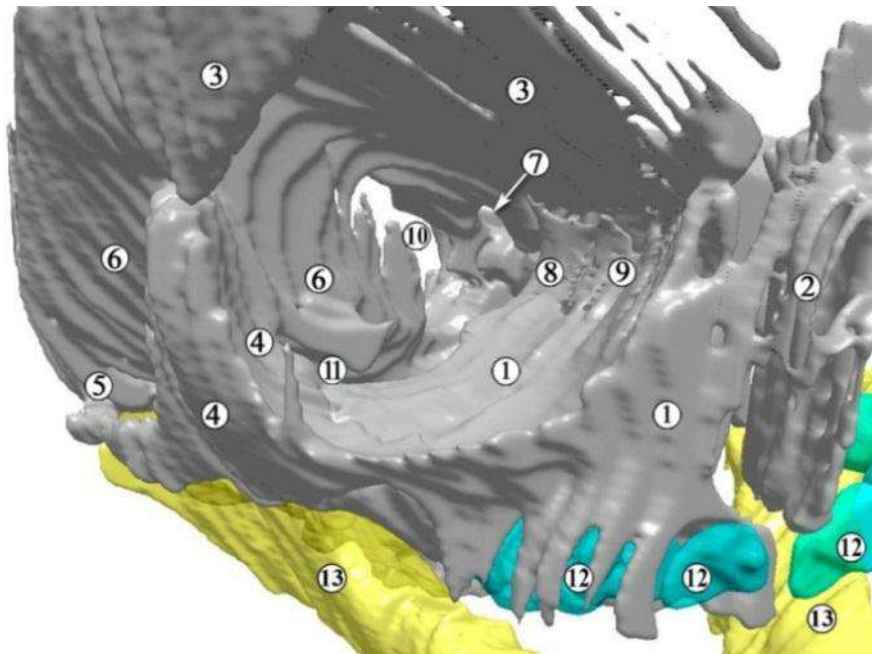
Верхньощелепна, вилична та піднебінна кістки розвиваються шляхом перетинчастої осифікації. Кожна верхня щелепа осифікується з єдиного центру скостеніння, який з'являється на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку дещо вище ікла (рис. 5). У подальшому скостеніння поширюється на решту верхньої щелепи. Вилична кістка осифікується з єдиного центру скостеніння, який з'являється на 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку. Скостеніння кожної піднебінної кістки також відбувається на 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку з єдиного центру, який з'являється в мезенхімі в перпендикулярній пластинці, після чого скостеніння поширюється на всі частини кістки.

До 10-го тижня внутрішньоутробного розвитку все ще триває фронтальна переорієнтація орбіти, міжочномкова відстань зменшується порівняно з шириною лицевого відділу голови. Фронталізація лица сприяє консолідації основних лицевих зачатків, і лице передплідів на цьому етапі внутрішньоутробного розвитку набуває антропоморфного вигляду. У 10-тижневих передплідів людини (42,0-52,0 мм тім'яно-куприкової довжини) скостеніння очномкової пластинки лобової кістки починається з присереднього її відділу. У цей період внутрішньоутробного розвитку виникають осередки скостеніння також у слъзовій кістці та очномковій пластинці великого крила клиноподібної кістки (рис. 6).



*Рис. 5. 3D-реконструкційна модель голови 10-тижневого передплода людини 48,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Ліва передньо-бокова проекція. Зб. x10: 1 – верхня щелепа; 2 – хрящова носова капсула; 3 – зачатки кісток черепа; 4 – очні яблука; 5 – м'які тканини верхньої губи; 6 – хрящ Меккеля; 7 – м'які тканини нижньої губи.*

У передплодів людини 12 тижня внутрішньоутробного розвитку продовжується формування нижньощелепних відростків, оскільки вони виходили з кутів нижньої щелепи в дорсо-краніальному напрямку. Тверда основа гілок нижньої щелепи складається з гіалінового хряща, який поступово заміщувався кістковою тканиною.



*Рис. 6. 3D-реконструкційна модель правої очної ямки 11-тижневого передплота людини (60,0 мм тім'яно-куприкової довжини). Передня проекція. Зб. х25: 1 – верхня щелепа; 2 – носова кістка; 3 – лобова кістка; 4 – вилична кістка; 5 – виличний відросток скроневої кістки; 6 – велике крило клиноподібної кістки; 7 – зоровий канал; 8 – решітчаста кістка; 9 – слезова кістка; 10 – верхня очноямкова щілина; 11 – нижня очноямкова щілина; 12 – зачатки зубів; 13 – нижня щелепа.*

Отримані дані щодо формування верхньощелепних відростків корелюють з дослідженням, проведеним за допомогою ультразвуку на плодах без уроджених вад (Choudhary G. et al., 2029; Grill F.D. et al., 2019). Тривимірні методи дослідження пренатального розвитку, отримані з серій сонографічних зображень чи послідовних гістологічних зрізів, вважаються найбільш достовірними. Наші дані щодо формування стомодеуму та нижньої щелепи відрізняються від інших джерел, але все ж таки вкладаються в рамки кінця ембріонального періоду (Gruber E.A. et al., 2019; Kabak S.L. et al., 2019) – вважається, що 5-й тиждень внутрішньоутробного розвитку є ключовим періодом формування нижньої стінки стомодеуму із злиттям нижньощелепних відростків. Крім того, в проведеному дослід-

женні не було детально розглянуто формування окістя, але терміни формування осередків скостеніння та їх поширення в передплодовому періоді корелює з іншими роботами (Grill F.D. et al., 2019; Kabak S.L. et al., 2019). Найбільш ранні джерела зачатків нижньої та верхньої щелеп у вигляді зябрових дуг корелюють з іншими роботами (Sweta P. et al., 2020; Gasa P.J. et al., 2022), так само як і приблизний час формування хряща Меккеля (Rynhach N.O. et al., 2019; Alikhuseynovna K.S., 2022; Xu J. et al., 2022) та мезенхімної закладки очної ямки (Chaurasia V. et al., 2019; Gruber E.A. et al., 2019; Li T. et al., 2019; Crompton J.L. 2022).

Отже, порушення процесів розвитку, консолідації та перетворень зябрового апарату на 5-6-му тижнях внутрішньоутробного розвитку призводить до появи тяжких уроджених вад, зокрема, незрощення верхньої губи, коміркового відростка та піднебіння. Мезенхімні закладки передньої частини ектоменінгеальної капсули (попереду від зачатка гіпофіза) мають нейроектодерсальне походження, а її зовнішній шар утворює спланхно-краніум – зачаток кісток лицевого відділу голови (лобової, виличної, носової, слъзової кісток, леміша, щелеп), і осифікується як первинним, перетинчастим, так і вторинним, хрящовим, шляхами. Джерелами розвитку лобової, слъзової, носової кісток, леміша, передщелепної частини верхньої щелепи є мезенхіма нижньощелепної зябрової дуги. Джерелами розвитку верхньої щелепи і виличної кістки є мезенхіма верхньощелепного відростка I зябрової дуги, у той час як нижня щелепа і барабанна частина скроневої кістки утворюються з мезенхіми нижньощелепного відростка цієї зябрової дуги. Критичними періодами морфогенезу зачатків черепа людини, часом можливої появи варіантів будови або уроджених вад, є 7-й та 10-й тижні пренатального розвитку. Саме у цей час спостерігаються активні проліферативні зміни зябрового апарату та диференціація зачатків черепа людини.

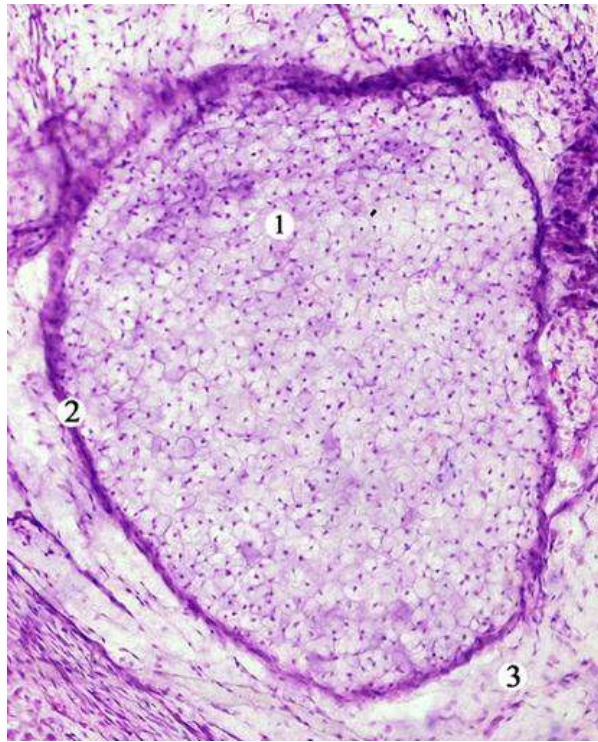
## **ОСОБЛИВОСТІ ДЖЕРЕЛ ЗАКЛАДКИ ТА МОРФОГЕНЕЗУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЛЮДИНИ**

З метою уточнення джерел і часу закладки, особливостей морфогенезу та вікової динаміки формування та скостеніння нижньої щелепи в пренатальному періоді онтогенезу людини досліджено серійні гістологічні препарати 30 зародків, 30 передплодів та 50 плодів людини.

Встановлено, що закладка хряща Меккеля спостерігається у зародків 8,0 мм тім'яно-куприкової довжини, що відповідає початку 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Його внутрішня структура представлена овальними клітинами, які щільно сполучаються між собою плазмолемами. На периферії хряща Меккеля клітини помітно менші за центральні клітини, а також та ті, які межують з ним (рис. 1). Ріст хряща Меккеля має ознаки інтерстиційного росту – завдяки внутрішнього осередку, який є джерелом формування хряща. Наприкінці 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 12,0-13,5 мм тім'яно-куприкової довжини) навколо клітинної маси зачатка хряща Меккеля чітко спостерігається охрястя завдяки дрібним базофільним клітинам.

У зародків людини 11,0-12,0 мм тім'яно-куприкової довжини (середина 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку) вперше спостерігаються осередки конденсації мезенхіми, локалізовані латерально від обох зачатків хряща Меккеля – первинні остеогенні острівці. Вони вирізняються клітинами іншої форми та відрізняються від прилеглої тканини ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Остеогенні острівці поступово зменшуються у дистальному напрямі та зникають у місці вентральних кінців хряща Меккеля.





*Рис. 1. Поперечний зріз хряща Меккеля зародка людини 13,5 мм тім'яно-куприкової довжини (кінець 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку).*

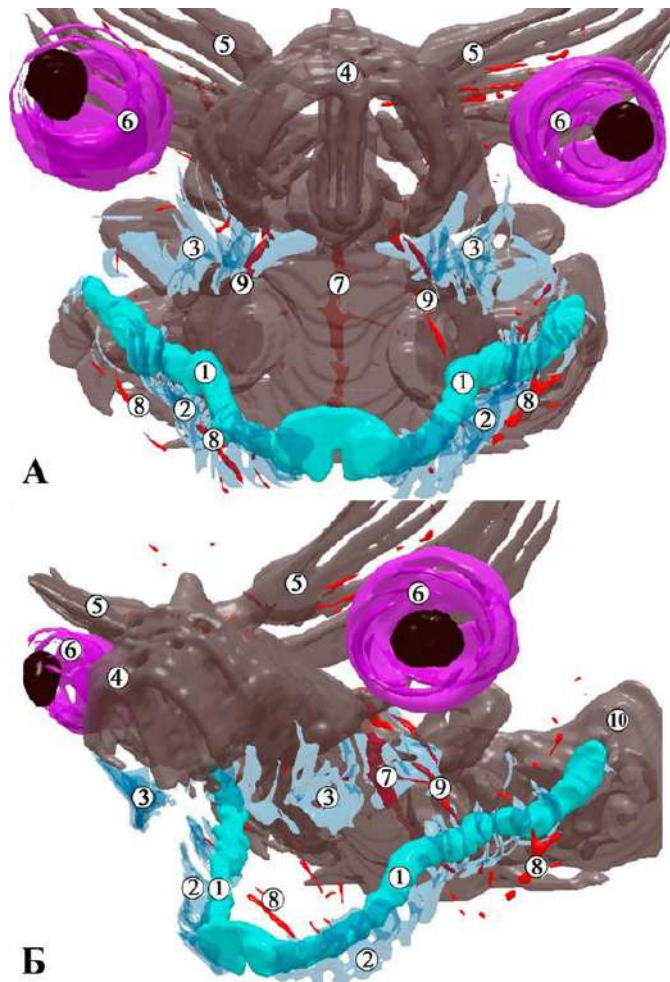
*Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. х80: 1 – хрящ Меккеля; 2 – охрястя; 3 – мезенхіма.*

На початку передплодового періоду пренатального розвитку (передплоти 14,0-15,5 мм тім'яно-куприкової довжини) під нижньою поверхнею хряща Меккеля, серед остеогенних зачатків нижньої щелепи, спостерігається підборідний нерв. Обидві частини хряща Меккеля розмежовані в ділянці підборіддя тонким шаром мезенхіми.

У кінці 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплоти 17,0-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини) осередки осифікації, які виникли з конденсованої мезенхіми, латерально від хрящів Меккеля формують зачаток нижньої щелепи. Синтопічно хрящ Меккеля увігнутий в зачаток нижньої щелепи, а її скостеніння охоплює весь хрящ, крім його верхньої поверхні. Отже, наприкінці 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку осифікація нижньої щелепи поширюється не тільки дистально відносно

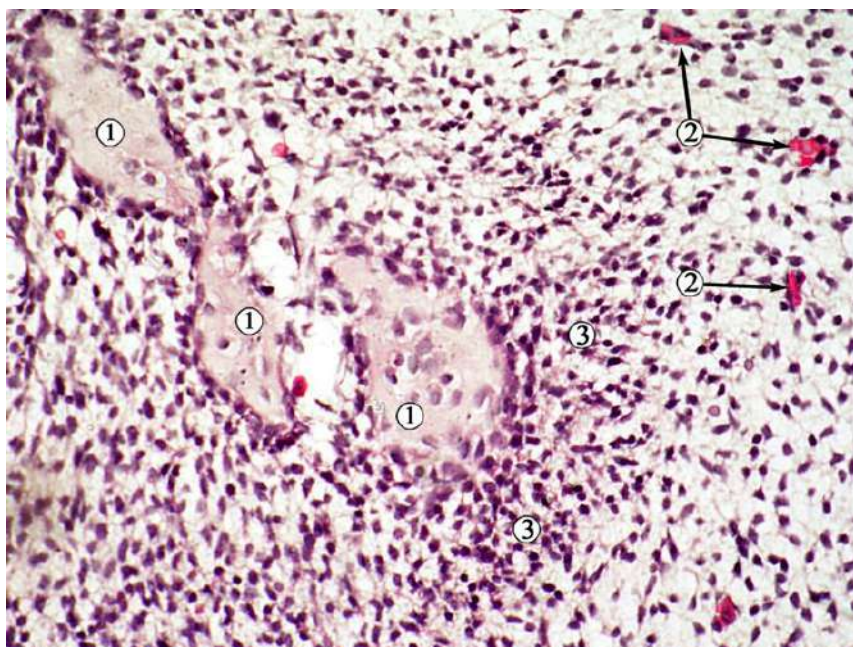


первинного осередку, але й до підборідної ділянки. Унаслідок таких проліферативних та синтопічних змін хрящ Меккеля стає оточеним остеогенною тканиною вздовж передньої та задньої своїх поверхонь (рис. 2). Над хрящем Меккеля стає помітним втиснення зубної пластинки у проміжку між хрящовою тканиною та передньою кістковою поверхнею зачатка нижньої щелепи.



*Рис. 2. 3D-реконструкція голови передплода людини 19,0 мм тім'яно-куприкової довжини (кінець 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку). А – передня проекція, Б – ліва передньо-бічна проекція. Зб. x15: 1 – хрящ Меккеля; 2 – осередки остеогенезу НЩ; 3 – осередки остеогенезу верхньої щелепи; 4 – носова капсула; 5 – зачаток кісток черепа; 6 – очні яблука; 7 – основна артерія; 8 – нижня коміркова артерія; 9 – верхньощелепна артерія; 10 – хрящ вушної капсули.*

Слід зауважити, що наприкінці 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку, порівняно з попередніми віковими стадіями, осередки осифікації з ознаками мінералізації локалізуються зовні від хряща Меккеля. Навколо осередків мінералізації спостерігаються остеобласти, які розміщені більш щільно, ніж прилегла конденсована мезенхіма. Слід зазначити на поліморфізмі остеобластів – вони набувають форми від – від овальної до трапецієподібної (рис. 3).



*Рис. 3. Гістологічний зріз зачатка нижньої щелепи передплота 18,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб. x150: 1 – остеогенні островці з ознаками мінералізації; 2 – осередки ангиогенезу; 3 – конденсована мезенхіма навколо осередків остеогенезу.*

Морфологія окремих осередків скостеніння різниться не тільки за формою, а й залежно від свого розвитку. Спостерігаються відмінності за розмірами, кількістю клітин у певному об'ємі міжклітинної речовини, ступенем мінералізації осередків скостеніння, що проявляється різними тинкторіальними властивостями досліджених ділянок сполучної тканини.

Мінералізація осередків остеогенезу відбувається асинхронно, залежно від вікової динаміки формоутворення зачатка нижньої щелепи. Більш інтенсивно зафарбовується на гістологічних зрізах тканина поблизу хряща Меккеля. Тинкторіальні особливості проявляється базофілією клітин остеогенних зачатків та більшою концентрацією ядер остеобластів, більш щільним розташуванням прилеглих мезенхіоцитів. На нашу думку, це пов'язано з реципрокною кореляцією між тканиною хряща Меккеля і остеогенними складовими, які встановлюються у процесі диференціації зачатка нижньої щелепи. Навколо остеогенних острівців спостерігається конденсована мезенхіма, яка бере участь в ангіо- та остеогенезі.

Остеобласти зачатка нижньої щелепи овальної форми, розташовані переважно ближче до апікального полюсу, їх цитоплазма зазвичай базофільна. Остеобласти, локалізовані всередині осередків остеогенезу, мають видовжену зірчасту форму завдяки коротким відросткам, їх цитоплазма менш базофільна, ніж у клітин на периферії острівців остеогенезу. Вони розташовуються малими ізогенними групами або поодинокі у лакунах, обриси яких повторюють форму остеобластів. Клітини, які ізольовані між собою міжклітинною речовиною, слід віднести до остеобластного диферону, серед якого спостерігаються елементи різного ступеня зрілості. Отже, на 7-му тижні пренатального онтогенезу спостерігається інтенсифікація процесів диференціювання елементів зачатка нижньої щелепи, активно відбувається осифікація. У щелепно-лицевому апараті формуються присінок ротової порожнини, зубні пластинки та зубні бруньки.

Упродовж 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплودي 21,0-30,0 мм тім'яно-куприкової довжини) відбувається подальша осифікація нижньої щелепи, яка поширюється дистально на її гілки (рис. 4).

Виконуючи функцію моделі для майбутньої кісткової нижньої щелепи, хрящ Меккеля починає регресувати. Це проявляється у тому, що останній починає чіткість своїх зовнішніх контурів, а дистанція між задніми його кінцями зростає. На мікроскопічному рівні процеси регресу

хряща Меккеля проявляються у вакуолізації та втрати ядер його клітинами. У той же час, осифікація поширюється на весь зачаток нижньої щелепи. Після відособлення зачатків м'яких і жувальних м'язів, останні прикріплюються до внутрішніх і зовнішніх поверхонь осифікованих гілок нижньої щелепи. Основа нижньої щелепи по мірі свого розвитку та скостеніння оточує хрящ Меккеля знизу та збоків, у наслідок чого її тіло U-подібної форми на поперечному зрізі.



*Рис. 4. Фронтальний зріз правої нижньої щелепи передплота людини 25,0 мм тім'яно-куприкової довжини (середина 8-го тижня внутрішньо-утробного розвитку). Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб. x50: 1 – хрящ Меккеля; 2 – зачаток нижня щелепа; 3 – шкіра.*

У передплодів 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку, порівняно з попереднім тижнем, з боків від хряща Меккеля спостерігається збільшення у розмірах осередків осифікації. Це відбувається як завдяки їх

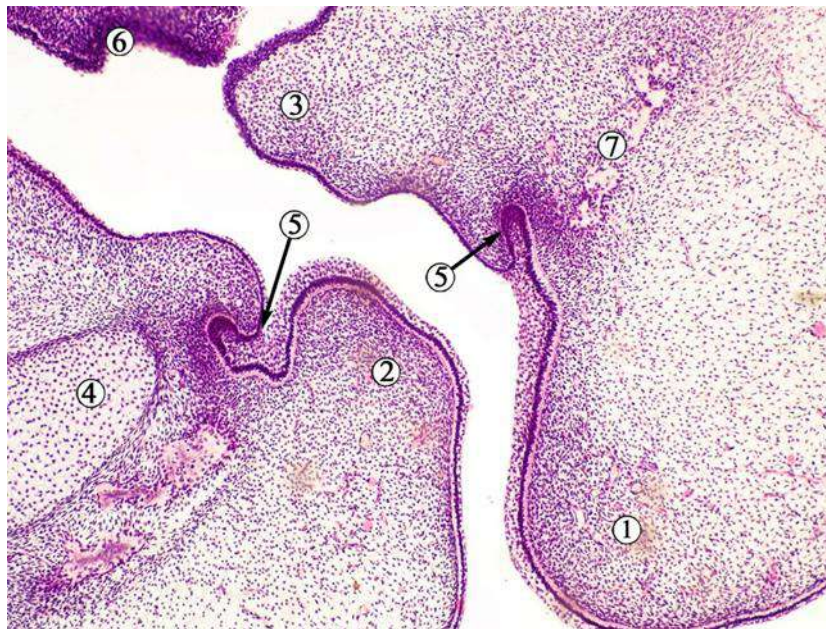


розростанню, так і злиттю між собою. Розміри міжклітинного простору між осередками скостеніння помітно зменшуються. Процеси диференціації мезенхіми та, відповідно, збільшення осередків скостеніння поширюються уздовж хрящової моделі проксимально і дистально, утворюючи кісткову основу нижньої щелепи, яка все більше набуває своєї дефінітивної форми. Зокрема, визначаються зачатки коміркових відростків у вигляді жолобкуватих структур, у які занурені зубні бруньки. Як і раніше, мезенхіма навколо хрящів Меккеля та острівців кісткової тканини ущільнена.

Порівнюючи розвиток нижньої щелепи з верхньої, слід зазначити, що у зачатку останньої спостерігаються подібні трансформації мезенхіми з утворенням осередків осифікації, оточених остеобластами, але остеодні маси, оточенні остеогенними клітинами, не містять клітин та відзначаються більш вираженою оксифілією. Можна дійти висновку, що анатомічні та гістологічні особливості міжклітинної речовини остеогенних зачатків свідчать про асинхронність перебігу процесів кісткоутворення у верхній і нижній щелепах.

Протягом 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку у нижній та верхніх щелепах спостерігається активний процес остеогенезу, завдяки чому утворюється їх кісткова основа. У нижній щелепі маси кісткової тканини, які знаходяться з обох боків хряща Меккеля, зближуються в дистальному напрямку, але у підборідній ділянці та біля задніх кінців хряща Меккеля не сполучаються між собою і розділені прошарком конденсованої мезенхіми. Апозиційний ріст кісткової тканини щелеп призводить до їх збільшення, що відображається на формі лицевого відділу голови, яка набуває антропоморфних рис.

Морфологічні трансформації кісткової тканини в зачатку нижньої щелепи випереджають такі у верхній. Зокрема, це спостерігається у темпах зрощення остеогенних осередків. Останні в нижній щелепі практично вже консолідовані у єдину трабекулярну кісткову структуру, на відміну від верхньої, де вони ще не об'єднані.



*Рис. 5. Поперечний зріз лівої частини щелепної ділянки передплода людини 23,0 мм тім'яно-куприкової довжини (початок 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х30: 1 – верхня губа; 2 – нижня губа; 3 – бічна піднебінна пластинка; 4 – хрящ Меккеля; 5 – зубні пластинки; 6 – язик; 7 – осередки остеогенезу.*

Спільними ознаками морфогенезу обох щелеп є те, що проліферація кісткової тканини здійснюється аппозиційним шляхом, тобто спостерігається активний розвиток остеобластів на периферії остеогенних зачатків щелеп з продукцією оссеїда. Також слід відмітити поліморфізм клітин остеобластного диферона на периферії зачатків основи щелеп. Помітне різноманіття форми остеобластів, різна ступінь їх базофілії. Набуваючи видовженої форми, вони ніби занурюються у міжклітинну речовину. У зачатку нижньої щелепи, на відміну від верхньої, більш виразно спостерігаються процеси судиноутворення.

У нижній і верхній щелепах більш чітко визначаються коміркові відростки, які мають вигляд кісткових пластинок, які сполучаються біля основи, а простір між ними представлений мезенхімою, яка містить коміркові нерви. Зовнішні кісткові пластинки більш розвинуті, ніж

внутрішні. Дистальні кінці кісткових пластинок утворюють коміркові жолобки (рис. 6).



*Рис. 6. Фронтальний зріз нижньої щелепи передплота людини 35,0 мм тім'яно-куприкової довжини (середина 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. x50: 1 – хрящ Меккеля; 2 – зачаток НЩ; 3 – зачатки зубів; 4 – язик; 5 – щелепно-під'язикові м'язи; 6 – підборідно-під'язикові м'язи; 7 – підборідно-язикові м'язи; 8 – передні черевця двочеревцевих м'язів; 9 – під'язикові залози; 10 – язикові артерії.*

На 10-му тижні внутрішньоутробного розвитку (передплоти 42,0-53,0 мм тім'яно-куприкової довжини) темпи диференціювання твердих і м'яких тканин щелепно-лицевого апарата, порівняно з попереднім етапом розвитку, продовжують наростати. Верхня щелепа моделюється острівцями кісткової тканини, що зливаються між собою, а тверду основу нижньої щелепи разом з кістковою тканиною продовжує складати, як модель, хрящ Меккеля. Кісткові закладки обох щелеп мають типову будову, характерну для грубоволокнистої кісткової тканини. Місцями по їх

периферії виявляються ознаки утворення окістя, в якому можна помітити зовнішній і внутрішній шари. У зовнішньому шарі виявляються колагенові волокна, а у внутрішньому локалізуються остеобласти, які орієнтовані вздовж поверхні кісткової основи.

Міжклітинна речовина зачатка нижньої щелепи проявляє тинкторіальну неоднорідність – забарвлюється переважно оксифільно на периферії, а базифільно – у центральній ділянці. Спостерігаються різноманітні за формою лакуни з оссеїдом і зануреними у них клітинами остеоцитарного диферону.

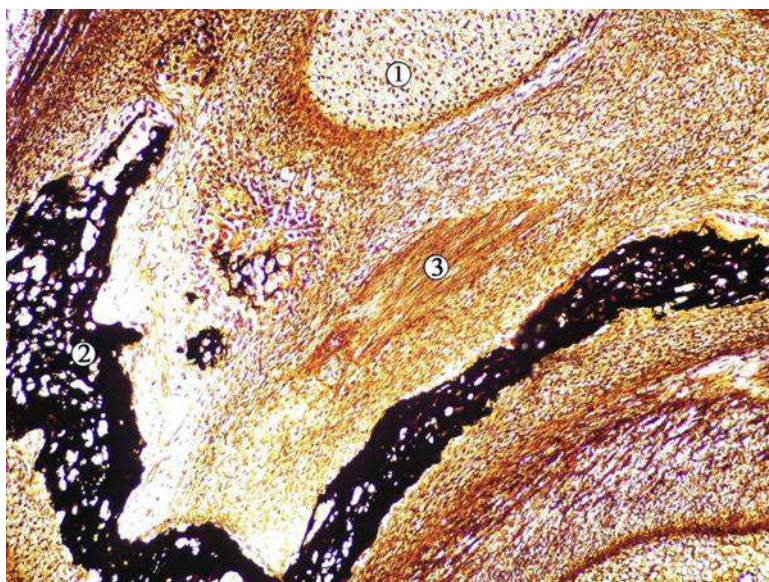
Наприкінці 10-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплودي 50,0-53,0 мм тім'яно-куприкової довжини) спостерігається сполучення у підборідній ділянці дистальних кінців обох половин хряща Меккеля. Кісткова тканина охоплює хрящ Меккеля знизу та з боків, спрямовуючись вентро-краніально. Формування коміркового відростка нижньої щелепи спостерігається впродовж всієї її основи. Ускладнюється синтопія його стінок із зубними зачатками – останні охоплюються комірковим відростком. Сам комірковий жолобок заповнений мезенхімою, серед якої розміщуються кровоносні судини та коміркові нерви.

У цей період внутрішньоутробного розвитку більш чітко на 3D-реконструкціях візуалізуються гілки нижньої щелепи, які відходять під тупим кутом від її тіла, відхиляючись відносно хряща Меккеля уверх до скроневої кістки. Саме в цьому місці спостерігається конденсація мезенхіми, яка є джерелом закладки скронево-нижньощелепного суглобу. У формуванні гілок нижньої щелепи бере участь гіаліновий хрящ, на відміну від її основи, яка формується безпосередньо з мезенхіми.

Протягом 11-12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку триває формування гілок нижньої щелепи шляхом хрящового остеогенезу. Наприкінці 12-го тижня внутрішньоутробного розвитку спостерігається кісткова тканина гілок нижньої щелепи навколо хряща у вигляді вузьких трабекул. Хрящ Меккеля візуалізується присередньо від кісткової тканини



тіла нижньої щелепи. Проміжок між цими структурами все ще заповнений мезенхімою, але більш широкий у проксимальному відділі, порівняно з дистальним, де він мінімально звужений. У сполучнотканинних структурах щелеп спостерігаються аргірофільні волокна при імпрегнації сріблом, причому осередки осифікації імпрегнуються інтенсивніше за суміжні структури (рис. 7). Хрящ Меккеля ареакивний, диференціюються посмугована м'язова тканина у вигляді окремих зачатків м'язів.



*Рис. 7. Фрагмент нижньої щелепи плода людини 55,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Імпрегнація сріблом. Мікрофотографія. Зб. x50: 1 – хрящ Меккеля; 2 – трабекула кісткової тканини; 3 – м'язові елементи.*

Наприкінці передплодового періоду розвитку, у 12-тижневих передплодів 70,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини продовжується морфогенез гілок нижньої щелепи, які спрямовані назад і уверх відносно тіла щелепи. В їх основі спостерігається гіаліновий хрящ, який проявляє базофільність на зрізах, забарвлених гематоксиліном і еозином, як і головки скронево-нижньощелепних суглобів. До початку плодового періоду розвитку людини триває заміщення хряща кістковою тканиною, внаслідок чого базофілія змінюється на оксифілію. Також у цей період спостеріга-

ються інтенсивні процеси формування головок скронево-нижньощелепних суглобів.

Отже, наприкінці 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку в зачатках нижньої щелепи чітко визначається окрема структура – хрящ Меккеля, який утворює її модель та тверду основу для подальшого морфогенезу. У сусідній мезенхімі спостерігається її конденсація у вигляді окремих осередків, які розміщені переважно з боків від хрящів. Конденсована мезенхіма є джерелом утворення та формування остеогенних осередків. Основні процеси осифікації виявляються впродовж 6-7-го тижнів внутрішньоутробного розвитку, що у цілому узгоджується з даними інших авторів (Sadler T.W., 2011).

У верхній щелепі осередки перетинчастого скостеніння з'являються пізніше на один тиждень, порівняно з нижньою щелепою, одразу після консолідації верхньощелепних відростків з носовими відростками нижньощелепної зябрової дуги і непарним лобовим горбом. На думку морфологів, які досліджували ці процеси, осередки перетинчастого скостеніння в обох щелепах чітко спостерігаються на тотально забарвлених алізарином і просвітлених у ксилолі препаратах зародків 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку (23,5 мм тім'яно-куприкової довжини) (Sadler TW, 2011). Вони зазначають, що у зачатку верхньої щелепи є кілька центрів осифікації, які виникають з гетерогенних закладок. Так, різцева частина щелепи формується з мезенхіми присередніх носових відростків, а гілки – з верхньощелепних відростків нижньощелепної зябрової дуги. У подальшому в закладці кісткової тканини цих відділів верхньої щелепи починається звапніння, у той час як в її різцевому відділі звапніння починається дещо пізніше.

Згідно з даними науковців, у зародків людини 12,5-13,0 мм тім'яно-куприкової довжини (кінець 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку) вже існує первинне піднебіння як результат злиття по серединній лінії дистальних відділів піднебінних відростків (Masters M. et al., 2015; Parada

C. et al., 2015). За іншими даними, консолідація піднебінних відростків відбувається значно пізніше – на 8-му тижні пренатального розвитку (Павліна та ін., 2022). З 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку проксимальні відділи піднебінних відростків поступово наближаються один до одного, а їх консолідація завершується у кінці 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплоти 33,0-35,0 мм тім'яно-куприкової довжини), результатом чого є сформоване вторинне піднебіння. В інших наукових джерелах стверджується, що процес зрощення піднебінних відростків на 7-8-му тижні пренатального розвитку тільки починається, а завершується на 10-му тижні внутрішньоутробного розвитку (Whyte A. et al., 2019).

Окремі науковці стверджують, що на 9-му тижні внутрішньоутробного розвитку відбувається відособлення зачатків верхньощелепних пазух у вигляді невеликих порожнинних утворень (Protsak T.V. et al., 2022). За даними наших досліджень, у цей період внутрішньоутробного розвитку в нижній щелепі відбувається формування коміркового жолобка, стінка якого сформована двома внутрішньою і зовнішньою пластинками. Внутрішня кісткова пластинка є тоншою за зовнішню. Комірковий жолобок заповнений мезенхімою та відкритий зверху, зі сторони зубних зачатків, і охоплює їх у вигляді вилки. У мезенхімі відбуваються процеси внутрішньоорганного судиноутворення та спостерігаються коміркові нерви. Морфогенез коміркового жолобка верхньої щелепи відбувається повільніше, порівняно з нижньою щелепою.

Кісткова основа коміркових жолобків верхньої та нижньої щелеп більш розвинута. Тинкторіальні особливості коміркових жолобків проявляються базофілією сполучної тканини в їх центральних відділах та оксифілією на периферії. Морфологічно клітинні елементи зачатків коміркових відростків схожі на клітини хондроцитарного диферону.

У наукових джерелах висловлюється припущення, що хондромукоїд є тканиною окістя, яка розвивається, а його клітини наближені за своїми

гістологічними особливостями до хондроцитів, і є видозміненими остеоцитами. Також вважається, що в процесі диференціювання клітини одного і того ж типу можуть зазнавати низку специфічних якісних перетворень, у результаті яких набувають спеціалізації для виконання певних функцій (Fuakami K. et al., 2011).

За даними наших досліджень, у передплодів 40,0 мм тім'яно-куприкової довжини (кінець 10-го – початок 11-го тижнів внутрішньоутробного розвитку) у нижній щелепі дистальні кінці обох частин хряща Меккеля зближуються між собою і консолідуються в підборідній ділянці. Цьому процесу сприяє ріст хряща Меккеля в довжину.

Наприкінці передплодового періоду онтогенезу людини (11-12-й тижні внутрішньоутробного розвитку) формуються відростки нижньої щелепи: у ділянці проксимальних кінців гілок нижньої щелепи формуються спрямовані догори парні вентральні вінцеві та дорзальні виросткові. У цей період пренатального розвитку на кінцях виросткових відростків нижньої щелепи формуються зачатки суглобової головки. На думку деяких дослідників (Барсуков А.Н., 2010), її зачаток у вигляді ущільнення мезенхіми утворюється значно раніше, вже на 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку, а протягом 10-12-го тижнів пренатального розвитку відбувається її морфогенез з формуванням гіалінового хряща, який потім осифікується. Одночасно з диференціюванням суглобових головок триває розвиток суглобових ямок, але навіть на початку плодового періоду пренатального розвитку (4-місячні плоди людини) скронево-нижньощелепні суглоби морфологічно не сформовані, що ми також підтверджуємо своїми дослідженнями.

Наприкінці передплодового періоду розвитку людини гілки нижньої щелепи побудовані переважно з гіалінового хряща, оточеного тонким пластом кісткової тканини. Ріст зачатків гілок нижньої щелепи здійснюється завдяки накладенню на хрящові закладки, які є своєрідними моделями для розвитку дефінітивних структур. Подальший перебіг внутрішньо-

утробного розвитку нижньої щелепи супроводжується дегенеративними змінам хряща і його заміщенням кістковою тканиною. Таким чином, морфогенез кісткової основи гілок нижньої щелепи, на відміну від її тіла, відбувається шляхом непрямого, хрящового, остеогенезу, в чому наші дані узгоджуються з результатами інших дослідників.

Зачатки гілок нижньої щелепи зливаються з кістковими утворами її тіла, які латерально дугоподібно огинають хрящ Меккеля і прямують до підборідної ділянки, але на відміну від хряща Меккеля, ще не консолідуються, залишаються розділеними провізornoю щільною сполучною тканиною. Остання виконує роль роль єднальної структури, а у подальшому заміщатиметься кістковою тканиною.

За нашими спостереженнями, морфогенез гілок нижньої щелепи супроводжується заміщенням їх хрящових моделей кістковою тканиною. У хрящовій тканині спостерігаються явища апоптозу – хондроцити збільшуються в розмірах, набрякають, їх цитоплазма стає світлою, менш оксифільною, вакуолізується. Спостерігається каріопікноз та зморщення ядер. Міжклітинна речовина хряща звапнюється і руйнується. У той же час на цьому місці мезенхімоцити диференціюються в клітини оттобластичного диферону. Цей процес більш виразно спостерігається у ділянці зачатків суглобових головок.

Отже, особливістю розвитку нижньої щелепи є внутрішньохрящове кістковоутворення, яке бере початок з перищерії хряща, який поступово заміщається кістковою тканиною. Дослідники зазначають, що у передплодів 9-10-го тижнів внутрішньоутробного розвитку нижня та верхня щелепи побудовані з хрящової тканини, тобто являють собою хрящові моделі майбутньої кістки, які наприкінці 11-го тижня пренатального розвитку вже представлені кістковою тканиною, яка замістила хрящову модель (Барсуков А.Н., 2010). Однак на нашому матеріалі ми не виявили енхондрального остеогенезу хряща Меккеля.

На початку передплодового періоду розвитку (7-й тиждень прена-

тального онтогенезу, передплоти 14,0-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини) спостерігається зближення та консолідація мезенхімних закладок лицевих структур – парних верхньощелепних відростків I зябрової дуги з бічними та присередніми носовими відростками, а також непарного лобового відростка, у наслідок чого на початку 8-го тижня внутрішньо-утробного розвитку утворюючи основні зачатки структур щелепно-лицевого апарату. Процес злиття похідних зябрового апарату супроводжується диференціюванням мезенхіми в остеогенні острівці, закладки мімічних і жувальних м'язів, кровоносних судин.

На 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку відбувається формування кісткової основи нижньої щелепи, виособлюються її коміркові відростки відростки.

На 9-10-му тижнях внутрішньоутробного розвитку стомодеум розмежовується на ротову та носову порожнини, інтенсивні процеси остеогенезу у верхній та нижній щелепах проявляються у відособленні емалевих органів, розвитку кутів та гілок нижньої щелепи, які складаються з гіалінової хрящової тканини, з'являються зачатки зачатки скронево-нижньощелепних суглобів.

На 11-му тижні внутрішньоутробного розвитку гіаліновий хрящ гілок нижньої щелепи дегенерує і заміщається кістковою тканиною, а в ділянці проксимальних кінців хрящів Меккеля утворюються суглобові головки. До кінця 12 тижня внутрішньоутробного розвитку кісткова основа обох щелеп стає сформованою.

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЛЮДИНИ

Дослідження джерел закладки та вікової періодизації морфогенезу кісток лицевого відділу черепа на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку людини є актуальним завданням сучасної морфології, зокрема, вікової, варіантної, типологічної анатомії, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Уроджені вади посідають перші місця у структурі етіопатогенезу дитячої смертності та інвалідності (Loane M et al., 2011; Hall BK et al., 2013; Siismets EM et al., 2020). Серед цих вад розвитку – розтвір верхньої губи та/або піднебіння – найпоширеніший краніо-фаціальний уроджений дефект організму людини, який виникає раз на 500-2500 випадків живонароджених у всьому світі. Щорічно в Україні народжуються від 420 до 450 дітей з розтвором верхньої губи. Більше 300 синдромів Менделя в людей включають розтвір верхньої губи як частину фенотипу (O'Rahilly R, 1979; Magden O et al., 2004).

Верхня щелепа формується шляхом злиття лицевих відростків за участі багатьох генетичних факторів і чинників зовнішнього середовища (O'Rahilly R, 1979; Chai Y et al., 2006). У сучасній науковій літературі існує невизначеність щодо часової послідовності морфологічних процесів і механізмів, які ведуть до утворення нормальної будови верхньої щелепи, топографічних відносин структур середньої частини лица людини в онтогенезі, формування вад розвитку лица.

Чітке розуміння розвитку будови та становлення топографії лицевого відділу голови дозволить створити теоретичне підґрунтя для удосконалення методів інтерпретації діагностичної медичної візуалізації та хірургічної корекції вроджених вад зубо-щелепної ділянки.

Отже, з'ясування джерел утворення та хронологічної послідовності основних етапів морфогенезу верхньої щелепи на ранніх етапах онтогенезу людини є актуальним завданням нормальної анатомії та ембріології.

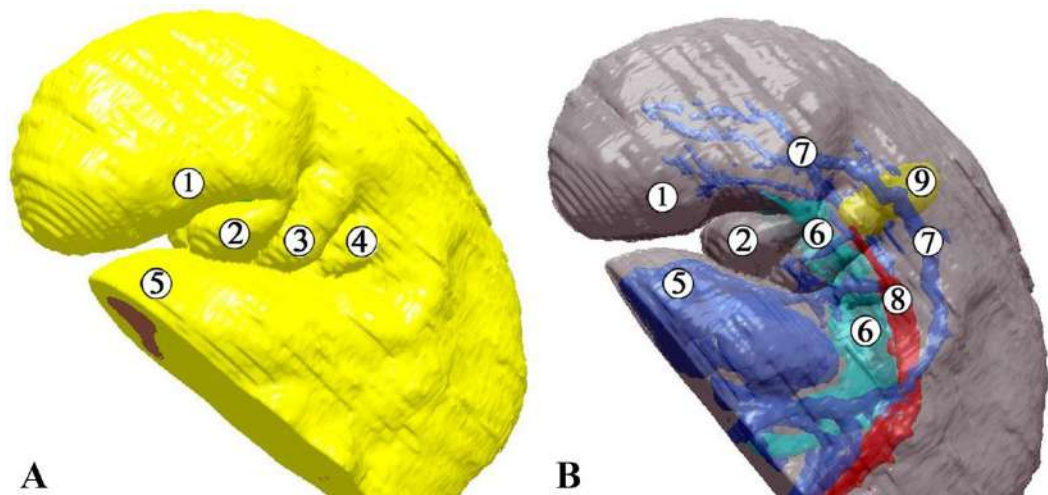
Під час вивчення серії гістологічних зрізів зародків людини 3,5-4,5

мм тім'яно-куприкової довжини (кінець 3-го – початок 4-го тижнів внутрішньоутробного розвитку) виявлено три пари зябрових дуг. Разом з лобовим відростком перша пара (нижньощелепна зяброва дуга) обмежує з білатерально вход у первинну ротову порожнину (стомодеум), яка вистелена одношаровим кубічним епітелієм ектодермального походження. Каудально вона межує з краніальним кінцем передньої кишки. Між первинної ротовою порожниною і передньою кишкою знаходиться глоткова перетинка, яка з боку кишкової трубки також вистелена одношаровим кубічним епітелієм ектодермального походження. Серед зябрових дуг найбільшими є нижньощелепні, а зачатки III дуги ще слабо виражені. Зяброві дуги розмежовані між собою з кожної сторони зябровими щілинами, з яких найглибшими є перші. У товщі мезенхіми нижньощелепної та під'язикової зябрових дуг визначаються зяброві артерії у вигляді трубчастх порожнистих утворень різної величини.

У 4-місячного зародка людини (4,5 мм тім'яно-куприкової довжини) у складі парних зачатків нижньощелепної зябрової дуги виявлено відособлення верхньо- та нижньощелепних відростків (рис. 1).

У зародків людини 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку мезенхімні зачатки усіх 4-х зябрових дуг вкриті кубічним епітелієм, який походить з ектодерми. У деяких місцях визначаються ознаки базальної мембрани. Первинна ротова порожнина вистелена одношаровим однорядним епітелієм. У зародків цієї вікової групи глибина зябрових щілин і кишень досягає максимуму, внаслідок чого їх ектодермальні та ектодермальні епітеліальні вистилання вступають у безпосередній контакт між собою, а прошарок мезенхіми між ними не простежується.





*Рис. 1. Тривимірна комп'ютерна реконструкційна модель верхньої половини зародка людини 4,5 мм тім'яно-куприкової довжини (4-й тиждень внутрішньоутробного розвитку). Ліва бічна проекція. А – зовнішні покриви, В – внутрішні структури. Зб. x12: 1 – лобовий відросток; 2 – верхньощелепний відросток I (нижньощелепної) зябрової дуги; 3 – нижньощелепний відросток I зябрової дуги; 4 – II (під'язикова) зяброва дуга; 5 – серцевий горб; 6 – внутрішні контури передньої кишки; 7 – кардинальні вени; 8 – дорсальні аорти.*

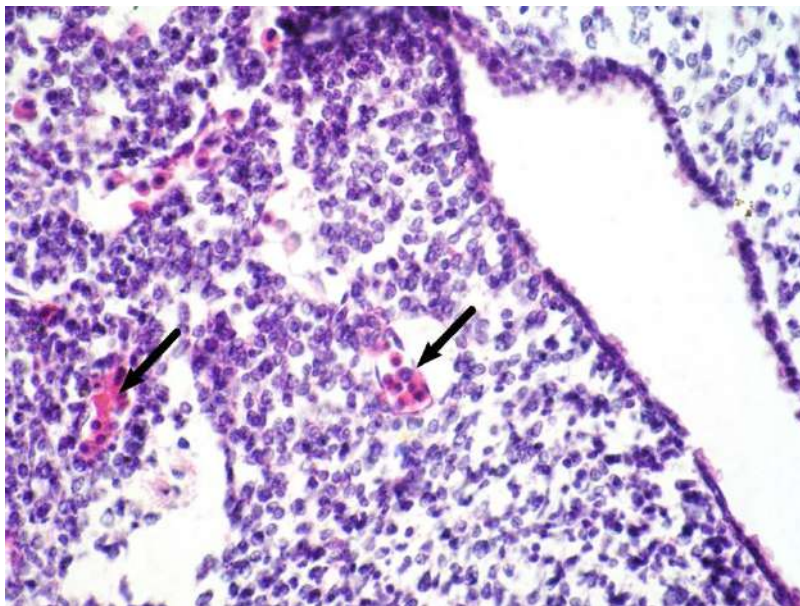
Наприкінці 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 7,5-8,0 мм тім'яно-куприкової довжини) білатерально розташовані нижньощелепні зачатки максимально зближуються між собою. Чіткішими стають зачатки верхньощелепних відростків, які спрямовані краніально по відношенню до нижньощелепних відростків I зябрової дуги.

На поперечних зрізах голови добре простежуються парні носові присередні та бічні відростки, які обмежують носові ямки. Між цими відростками рострально знаходиться лобовий валик.

Аналіз серійних зрізів 5-тижневих зародків показав, що нижньо- і верхньощелепні відростки, що утворюються з першої зябрової дуги, диференціюються асинхронно. Нами відмічено, що темпи морфогенезу у верхньощелепних відростках менш виражені, ніж у нижньощелепних.

Зокрема, це проявляється тим, що на даному етапі внутрішньоутробного розвитку у верхньощелепних відростках нами не виявлено явних ділянок ущільнень мезенхіми, які б свідчили про її дивергентне диференціювання.

Наприкінці 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку і в нижньо-, і у верхньощелепних зачатках визначаються сформовані первинні гемокапіляри та їх закладки у вигляді щілиноподібних утворень (рис. 2). У цих судинних структурах ще відсутні формені елементи крові. Разом з цим, виявляються також кров'яні острівці у вигляді скупчень мегалобластів, навколо яких помітні клітини, що трансформуються в ендотеліоцити.



*Рис. 2. Зріз верхньощелепного відростка I зябрової дуги зародка людини 7,0 мм тім'яно-куприкової довжини (5-й тиждень внутрішньоутробного розвитку). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. x100. Стрілками позначені кров'яні острівці в мезенхімі.*

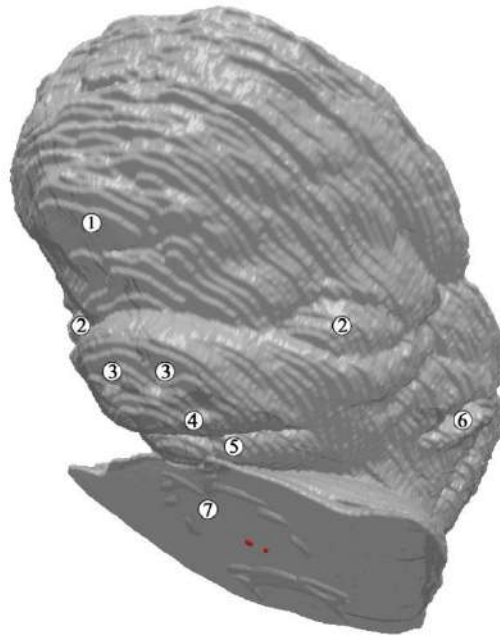
На 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку (зародки 10,0-13,5 мм тім'яно-куприкової довжини) щелепно-лицевий апарат людини лише віддалено нагадує антропоморфні риси лица, оскільки в цей період носові відростки, що зближуються між собою та з верхньощелепними відрост-

ками, ще тільки починають формувати верхню щелепу. До кінця 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 12,0-13,5 мм тім'яно-куприкової довжини) вентральні відростки нижньощелепної зябрової дуги максимально зближуються між собою, формують нижню щелепу.

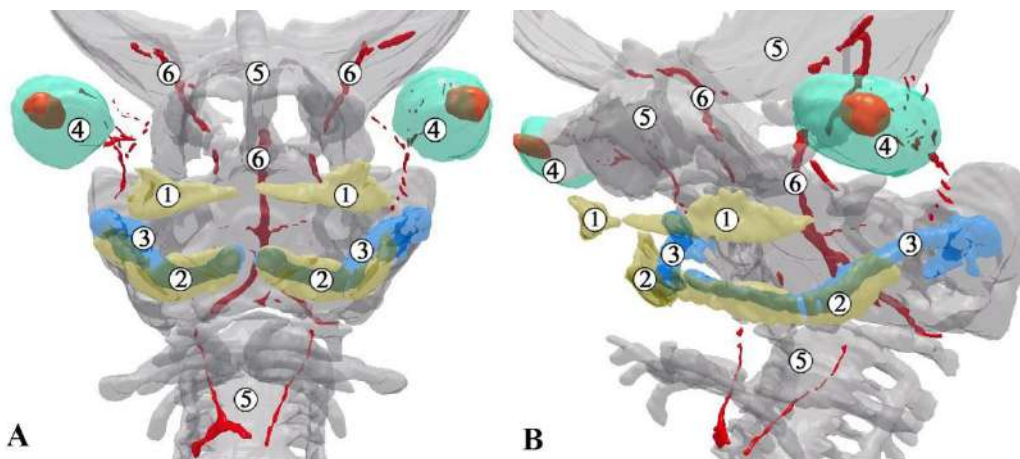
Отже, на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку в зачатках щелепно-лицевого відділу голови людини швидкість морфологічних перетворень більш прискорена, порівняно з попередніми стадіями розвитку. Це проявляється посиленою проліферацією мезенхімоцитів в навколоепітеліальних зонах та їх дивергентною диференціацією як у бік фіброblastного, так і остеогенного диферонів, що, як ми вважаємо, безпосередньо пов'язано з прискореним васкулогенезом в цій ділянці. При цьому ознаки асинхронності морфогенетичних перетворень в нижньо- і верхньощелепних зачатках зберігаються і на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку.

На тривимірних реконструкціях серійних зрізів 7-тижневих зародків чіткіше визначаються зовнішні ознаки формування вісцелярного відділу голови, внаслідок чого набуваються людські риси обличчя (рис. 3). На гістологічних препаратах зародків 16,0-17,0 мм тім'яно-куприкової довжини у складі епітелію, що вистилає нижню і верхню щелепі з боку первинної ротової порожнини, виявляються невеликі потовщення, занурені в підлеглу мезенхіму, які є зачатками вестибулярних пластинок (рис. 4).

Наприкінці 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 19,0-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини) у верхній щелепі відбуваються якісні морфологічні перетворення – верхньощелепний, латеральний і медіальний носові відростки вступають у контакт між собою, внаслідок чого можна говорити про ознаки завершення формування верхньої щелепи. Але, на відміну від нижньої щелепи, у верхньощелепних закладках остеогенні острівці менш виражені, а хрящові зачатки відсутні.



*Рис. 3. Графічна реконструкційна модель верхньої частини зародка людини 15,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Ліва передньо-бічна проекція. Зб. x15: 1 – лобовий відросток; 2 – очні плакоти; 3 – зачаток зовнішнього носу; 4 – зачаток верхньої щелепи; 5 – зачаток нижньої щелепи; 6 – вушна плакота; 7 – серцевий горб.*



*Рис. 4. Комп'ютерна тривимірна реконструкційна модель верхньої частини зародка людини 17,0 мм тім'яно-куприкової довжини. А – передня проекція, В – ліва передньо-бічна проекція. Зб. x12: 1 – верхньощелепні вестибулярні пластинки; 2 – нижньощелепні вестибулярні пластинки; 3 – хрящ Меккеля; 4 – очні яблука; 5 – хрящові зачатки кісток; 6 – кровоносні судини.*

Закладки структур щелепно-лицевого апарата покриті епітелієм, характер будови якого зовні та зі сторони ротової порожнини різний. Так, шкірна поверхня губ і щік покрита одним-двома пластами епітелію, а у місці переходу на майбутню облямівку губ кількість шарів епітеліоцитів зростає. Слизова оболонка ротової порожнини також вистелена багатошаровим незроговілим епітелієм. Між мезенхімною основою губ і щік, з одного боку, і яснами з іншого, завдяки інтенсивним проліферативним процесам епітелій утворює суцільні тяжі, що заповнюють весь губо- і щічно-ясенний простір як згори, так і знизу. У результаті цього губо- і щічно-ясенні (вестибулярні) пластинки стають більш вираженими. В їх епітелії вже відзначається наявність невеликих поглиблень, які відмежовують губи і щоки від ясен. Характеризуючи епітелій, який заповнює губо- і щічно-ясенні простори, слід зазначити його полярну диференціацію та вертикальний поліморфізм. В епітелії визначаються базальний, супрабазальний і поверхневий шари. Форма клітин базального шару призматична або кубічна. У супрабазальному шарі вони стають полігональними і набувають відростків, а в поверхневому шарі намічається сплюснення клітин. Базальна мембрана чітко контурує.

До кінця 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку в зачатку нижньої щелепи та верхньощелепних відростках I зябрової дуги, які наближаються один до одного, спостерігається поява зубних пластинок, які на зрізах мають вигляд суцільних епітеліальних тяжів, що складаються з щільно упакованих клітин, занурених у ясна з боку їх дистальних кінців. Новою ознакою, що характеризує прогресивні перетворення в щелепно-лицевому апараті людини впродовж 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку, є початок формування м'язової і жувальної мускулатури, яка представлена міобластами. Морфологічні перетворення в складових частинах зачатків щелепно-лицевого апарата супроводжуються посиленням перебігом васкулогенезу.

Отже, на 7-му тижні внутрішньоутробного розвитку відбувається інтенсивні темпи диференціювання структур щелепно-лицевого апарата. Спостерігається зближення лобового і латеральних носових відростків, що формують верхню щелепу. У нижній щелепі більш активно відбувається остеогенез. У верхній щелепі осередки ущільнення мезенхіми починають перетворюватися в остеогенні острівці. Спостерігається утворення присінка ротової порожнини та закладки зубних пластинок, а наприкінці 7-го тижня пренатального розвитку відзначається закладка зубних бруньок. Спостерігається виокремлення мимічної і жувальної мускулатури. При цьому триває відставання темпів гістогенетичних перетворень у верхньо-щелепних зачатках в порівнянні з нижньощелепними.

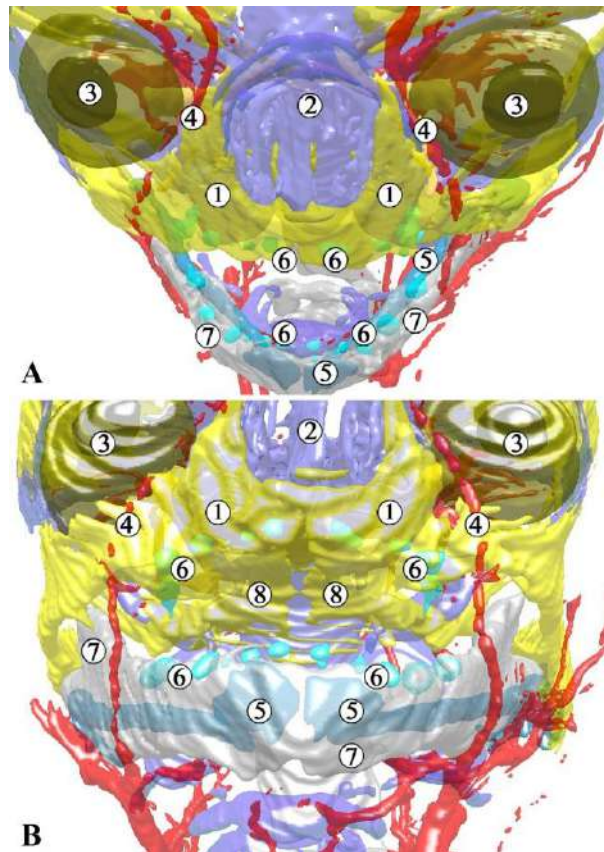
Наприкінці 2-го місяця (8-го тижня внутрішньоутробного розвитку) спостерігаються прискорені темпи морфогенезу, що супроводжуються вираженими поетапними динамічними якісними і кількісними перетвореннями в структурах різних органних джерел, у тому числі тих, які формують щелепно-лицевий апарат.

Аналіз 3D-реконструкцій, виготовлених з серій мікропрепаратів, показав, що впродовж 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку на органному рівні, внаслідок зближення відростків I зябрової дуги – зачатків верхньої щелепи, завершується формоутворення верхньої губи, а в нижній щелепі триває зближення вентральних кінців хряща Меккеля. Піднебінні пластинки, що утворюються, починають набувати горизонтального положення, розташовуючись білатерально від язика. У них визначаються остеогенні структури. Між піднебінними пластинками, що зближуються, медіально знаходиться носова перегородка, в якій також виявляються осередки остеогенезу. На тканинному рівні більш вираженими стають формоутворюючі процеси присінка ротової порожнини. Вестибулярні пластинки, утворені багатошаровим епітелієм, у вигляді поздовжніх паралельних тяжів відокремлюють губи і щоки від ясен. У них спостерігаються неглибокі борозенки, що є свідченням відособлення ясенної



поверхні губ і, відповідно, губній поверхні ясен, які вистелені багатошаровим епітелієм.

У зачатках обох щелеп на серійних зрізах та реконструкціях чітко видно зубні пластинки, які занурені в мезенхіму ясен у вигляді тяжів, а на зовнішній поверхні них помітні зубні бруньки (рис. 5).



*Рис. 5. 3D-реконструкція верхньої частини передплода людини 22,0 мм тім'яно-куприкової довжини. А – передня проекція, В – передньо-нижня проекція. Зб. x10: 1 – зачаток верхньої щелепи; 2 – хрящова носова капсула; 3 – очні яблука; 4 – кровоносні судини (лицева артерія); 5 – хрящ Меккеля; 6 – зубні бруньки; 7 – нижня щелепа.*

У верхній щелепі візуалізуються осередки остеогенезу у вигляді окремих різного розміру остеогенних острівців, які забарвлюються оксифільно, по периферії яких локалізуються остеобласти, а у середині

таких острівців видно нечисленні остеоцити, оточені міжклітинною речовиною. Окремі остеогенні осередки представлені остеοїдними масами, оточеними клітинами остеοцитарного диферону.

Слід підкреслити, що оксифілія в оснрндках остеοгенезу верхньо-щелепних зачатків менш виражена, ніж в остеοгенних острівцях нижньої щелепи. Таким чином, морфологічні особливості і тинкторіальні властивості міжклітинної речовини остеοгенних зачатків свідчать про гетерохронність кісткоутворення в нижній і верхній щелепах.

Структурні компоненти зачатків губ, щік, ясен, що локалізуються навколо твердих зачатків обох щелеп, представлені мезенхімоцитами, що диференціюються в різних напрямках, тому в різних зонах мезенхіми їх морфологія, а також щільність розподілу неоднакові. Одні з мезенхімоцитів трансформуються в клітинні елементи пухкої волокнистої сполучної тканини, інші – продовжують брати участь у васкулогенезі. При цьому разом з обмінними каналами, примордіальними гемокапілярами і кров'яними острівцями вже виявляються судини складнішої будови.

Наприкінці 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплودي 26,0-30,0 тім'яно-куприкової довжини) виразніше виявляються зачатки щічних м'язів, а також щелепно-під'язикового м'яза і м'язів язика, відособлення яких відбувається раніше всього.

Отже, до кінця 2-го місяця пренатального розвитку людини морфогенетичні процеси в щелепно-лицевому апараті характеризуються подальшими перетвореннями, в результаті яких формується тверда основа щелеп, а м'які тканини, що оточують їх, втрачають ознаки, характерні для мезенхіми, трансформуючись у структури пухкої волокнистої сполучної і м'язової тканин. Морфологічні зміни спостерігаються не тільки в похідних мезенхіми зябрового апарату, але й в диференціації його ектодерми, яка бере участь в утворенні присінка ротової порожнини та зубних зачатків.

Упродовж 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплودي 31,0-41,0 мм тім'яно-куприкової довжини) і далі відбуваються якісні та



кількісні морфологічні перетворення закладок щелепно-лицевого апарату на органному та тканинному рівнях. Так, на органному рівні спостерігається формування твердого піднебіння внаслідок зрощення бічних піднебінних відростків. Вони зливаються у напрямку спереду назад на більшому протязі між собою. У результаті їх консолідації ротова порожнина відокремлюється від носової. Носова перегородка починає зрощуватись з бічними піднебінними пластинками, що відходять від верхньощелепних відростків. У місцях контактів піднебінних пластинок між собою і з носовою перегородкою спостерігаються чіткі межі. Основу перегородки складає гіаліновий хрящ, який дещо розширюється донизу. Навколо нього вузькою смужкою розташовуються остеогенні утворення, оточені ущільненою молодого сполучною тканиною.

У обох щелепах активно відбувається остеогенез, внаслідок чого формується їх кісткова основа. У верхній щелепі вогнища остеогенезу помітно збільшуються в порівнянні з попередньою стадією розвитку і консолідуються. У обох щелепах спостерігається утворення коміркових відростків у вигляді кісткових пластинок, які з'єднуються біля основи.

Структури м'яких тканин, що формуються навколо твердої основи щелеп, беруть участь в утворенні ясен, губ і щік. Зовні губи і щоки покриті багат шаровим епітелієм ектодермального походження, кількість шарів клітин в якому досягає 3-4. Епітеліальне вистилання бічних піднебінних відростків з боку ротової порожнини представлене одним шаром кубічних клітин з кулястими ядрами, а під час переходу його на внутрішню поверхню ясен стає двошаровим.

Отже, до кінця 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку людини відбувається утворення вторинної ротової порожнини, що супроводжується подальшим ускладненням міжклітинних і міжтканинних взаємовідношень в гетерогенних закладках щелепно-лицевого апарату.

На 10-му тижні внутрішньоутробного розвитку темпи диференціювання твердих і м'яких тканин щелепно-лицевого апарату людини про-

довжують наростати. Як показали наші дослідження, у передплодів середини 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку (36,0 мм тім'янокуприкової довжини) розділення первинної ротової порожнини, що почалося у кінці 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку, на ротову носову завдяки зближенню та злиттю піднебінних відростків, майже завершилось, і лише краї обох половинок м'якого піднебіння в дорсальному відділі ще знаходяться один від одного на деякій відстані.

Носова перегородка на більшій дистанції зростається по середній лінії з піднебінними відростками, де місцями виявляються острівці компактно розташованих епітеліоцитів, що піддаються апоптичним змінам, ознаками яких є інтенсивніше фарбування їх цитоплазми, ущільнення матриксу і зморщування ядер. У дистальній частині поверхня носової перегородки, що контактує з піднебінними відростками, все ще залишається повністю покритою багат шаровим незроговілим епітелієм.

Верхня щелепа моделюється острівцями кісткової тканини, що зливаються між собою (рис. 6), а тверду основу нижньої щелепи, разом з кістковою тканиною, продовжує складати хрящ Меккеля. Кісткові закладки обох щелеп мають типову будову, характерну для грубоволокнистої кісткової тканини. Місцями по їх периферії виявляються ознаки утворення окістя, в якому можна констатувати наявність зовнішнього і внутрішнього шарів. У зовнішньому шарі виявляються фуксинофільно забарвлені колагенові волокна, а у внутрішньому локалізуються остеобласти.

Кісткова тканина верхньої щелепи на гістологічних зрізах має неоднорідні тинкторіальні властивості. На периферії вона має оксифільні властивості, а у центрі переважає забарвлення основними барвниками. У ній визначаються лакуни з остеоцитами з цитоплазматичними відростками. Осередки скостеніння в бічних зонах більш розвинуті, ніж в медіальному напрямі, де вони утворюються піднебінні відростки та тверде піднебіння.



*Рис. 6. Фронтальний зріз 7-тижневого передплота людини (17,0 мм тім'яно-куприкової довжини). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. х50: 1 – головний мозок; 2 – зачаток очного яблука; 3 – зачатки кісток кісток верхньої щелепи; 4 – зачаток кісток основи щелепа; 5 – хрящ Меккеля; 6 – осередки скостеніння нижньої щелепи; 6 – язик.*

Отже, впродовж 10-го тижня внутрішньоутробного розвитку людини у складі м'яких тканин щелепно-лицевого апарату триває становлення сполучнотканинних структур, диференціюється м'яка і жувальна мускулатура.

Впродовж 11-12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку відбувається повне розділення ротової і носової порожнин внаслідок завершення утворення м'якого піднебіння, присінок ротової порожнини набуває диференціальних рис будови, внаслідок чого щоки і губи відділяються від ясен глибокою борозною, дно якої вистелене багат шаровим епітелієм. Верхня щелепа представлена кістковими перекладками, які об'єднуються між собою.

У нашому дослідженні ми застосували метод виготовлення тривимірних комп'ютерних реконструкцій серій послідовних гістологічних зрізів, що дозволило чітко визначити синтопію складових зачатків щелепно-лицевого апарату, а також простежити особливості гісто- та органогенезу в динаміці пренатального розвитку людини.

У 4-тижневих ембріонів виразно візуалізується стомодеальна западина, а на 5-му тижні добре визначаються структурні компоненти, що беруть участь у формуванні щелепно-лицевого апарату (Offiah C.E. et al., 2017; Sadler T.W., 2018; Shoja M.M. et al., 2018). Так, констатується, що на 33-36 добу, коли тім'яно-куприкова довжина зародків досягає 7,0-9,0 мм, визначаються закладки обох щелеп (Chai Y. et al., 2006). Проте, згідно з іншими даними, наявність нижньо- та верхньощелепних відростків візуалізується раніше, на 25-26 добу, коли у зародків налічується від 14 (Bellairs R. et al., 2013) до 20 (West C.M., 1937) пара сомітів, і навіть ще раніше – у 21-добових зародків (Noyes F.V., 1955).

Нашими дослідженнями встановлено, що розділення дистальних відділів нижньощелепної дуги на парні дорзальний (верхньощелепний) і вентральний (нижньощелепний) відростки спостерігається у зародка 4,5 мм тім'яно-куприкової довжини. При цьому становлення структур відростків спочатку відбувається асинхронно. Це проявляється в різниці їх розмірів і, як ми вважаємо, обумовлено тим, що в нижньощелепних зачатках темпи проліферативних процесів клітин і їх диференціації протікають більше прискорено, ніж в максилярних, тому останні відстають у своєму зростанні і на подальших етапах ембріогенезу, що проявляється запізнюванням їх зближення між собою в порівнянні з нижньощелепними відростками.

За нашими даними, впродовж 5-го тижня ембріогенезу нижньощелепні відростки у зародків 7,0 мм тім'яно-куприкової довжини максимально зближуються між собою, тоді як верхньощелепні відростки в цей період ще знаходяться один від одного на достатній відстані. Їх зближення з носовими відростками відбувається у зародків 19,0 мм тім'яно-купри-

кової довжини і тільки до кінця 8-го тижня (зародки 26,0 мм тім'яно-куприкової довжини) можна вести мову про завершення формування верхньої щелепи.

У міру формування лицевого відділу голови в закладках щелепно-лицевого апарату відбуваються прогресивні морфогенетичні перетворення, коли, здавалося б, спочатку однорідні, індиферентні структури мезенхіми під впливом різних індукторів і умов (Berkovitz V.K. et al., 2017) піддаються дивергентному диференціюванню, в результаті якого вона трансформується в різні види сполучної тканини органа (Patten V.M., 1954). У основі перетворення мезенхіми в сполучні тканини лежить філо- і онтогенетична детерміація, тобто програмування шляху клітинного диференціювання, характерною особливістю якого є широка міра її діапазону. При цьому «головною загальною особливістю клітинного диференціювання похідних мезенхіми, на відміну від клітин інших тканинних типів, являється виражена здатність утворювати міжклітинну речовину» (Johnston M.C. et al., 1995; Graham A. et al., 2001).

У верхній щелепі осередки прямого (перетинчастого) остеогенезу з'являються наприкінці 6-го тижня внутрішньоутробного розвитку, тобто тижнем пізніше, ніж у нижній щелепі, після злиття максилярних відростків з носовими і серединним лобовим відростком. Як зазначається дослідниками (Fitchett J.E. et al., 1989; Meikle M.C., 2002; Evans D.J.R. et al., 2005), острівці первинного скостеніння в щелепах чітко спостерігаються на забарвлених алізарином препаратах 8-тижневих передплідів (23,5 мм тім'яно-куприкової довжини). Зазначається, що верхній щелепі виявляються кілька центрів осифікації, які розвиваються нерівномірно. Зокрема, джерелом різцевої частина верхньої щелепи є присередні носові відростки, а гілки щелепи походять з верхньощелепних валиків I зябрової дуги. У подальшому в кістковій тканині гілок вперше починається звапніння, тоді як в її різцевому відділі – дещо пізніше.

Згідно з даними дослідників (Fitchett J.E. et al., 1989; Meikle M.C.,

2002), у передплодів людини 12,5-13,0 мм тім'яно-куприкової довжини вже спостерігається первинне піднебіння, як результат відособлення та злиття дистальних кінців піднебінних відростків. Але за даними інших дослідників (Ferguson M.W.J., 1988; Kerrigan J.J. et al., 2002), цей процес спостерігається дещо пізніше, на 7-му тижні внутрішньоутробного розвитку (передплоди 15,0-18,0 мм тім'яно-куприкової довжини), за рахунок чого формується також центральна частина верхньої губи (Sperber G.H., 2001). За іншими відомостями (Laure V. et al., 2019), цей процес відбувається на 8-му тижні ембріогенезу. З 9-тижневого віку триває зближення між собою проксимальних відділів піднебінних відростків, зрощення яких на більшому протязі завершується у кінці 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплоди 33,0 мм тім'яно-куприкової довжини), внаслідок чого формується вторинне піднебіння. Ці дані знаходять підтвердження і в наших дослідженнях. У інших джерелах також констатується, що цей процес на 7-8-му тижні внутрішньоутробного розвитку тільки починається, а завершується лише на 10-му тижні ембріогенезу (Thorogood P. et al., 1998; Kerrigan J.J. et al., 2000). Дослідники акцентують увагу на тому, що саме в такі періоди, коли здійснюється відособлення тих або інших ембріональних зачатків, існує небезпека утворення аномалій розвитку, зумовлених як спадковими чинниками, так і несприятливими факторами довкілля (Kerrigan J.J. et al., 2000; Laure V. et al., 2019).

Згідно з даними досліджень P.Thorogood et al. (1998), на 9-му тижні внутрішньоутробного розвитку спостерігається диференціювання та виокремлення зачатків верхньощелепних пазух у вигляді невеликих порожнистих структур. У верхній щелепі процес утворення комірцевого жолобка дещо відстає за часом, порівняно з нижньою щелепою.

На 10-му тижні внутрішньоутробного розвитку у верхній щелепі продовжують консолідуватися остеогенні острівці. Зливаючись між собою, вони поступово поширюються в піднебінні відростки, які в ділянці

твердого піднебіння вже зростаються на усьому протязі і лише в зоні формування м'якого піднебіння між ними ще залишається невеликий щілиноподібний просвіт.

У 6-тижневих зародків завершується формування нижньої губи, а утворення верхньої губи відбувається впродовж 7-8-го тижнів внутрішньо-утробного розвитку в результаті максимального зближення і зрощення максиллярних відростків з медіальними носовими відростками лобового валика. При цьому, якщо нижня губа цілковито є похідною нижньощелепної дуги, то верхня губа утворюється з гетерогенних зачатків: бічні її частини формуються верхньощелепними відростками, а середня – присередніми носовими відростками (Tsyhykalo O.V. et al., 2017). Разом з цими процесами формуються щоки і коміркові відростки обох щелеп, при цьому власна пластинка слизової оболонки порожнини рота утворюється з ектомезенхіми (Graham A. et al., 2001).

У ділянці ротового отвору в результаті складних реципрокних взаємодій, що складаються між епітелієм і підлеглою мезенхімою, відбувається утворення верхньо- і нижньощелепних вестибулярних пластинок, що відділяють зачатки губ і щік від ясен, внаслідок чого починається формування присінка ротової порожнини. За нашими даними, в його утворенні провідна роль належить епітелію, який активно пролиферує і поступово занурюється в підлеглу мезенхіму. Одночасно з цим відбувається закладка епітеліальних зубних пластинок, які врастають у вигляді суцільних тяжів у коміркові відростки, на зовнішній поверхні яких впродовж 7-8-го тижнів внутрішньоутробного розвитку утворюються зубні бруньки, а до кінця 8-го тижня спостерігається вростання в них мезенхіми у вигляді невеликих сосочків, внаслідок чого формуються емалеві органи. На 9-му тижні внутрішньоутробного розвитку вони починають набувати форми «ковпачка», на що вказується також в інших роботах (Kerrigan J.J. et al., 2000; Meikle M.C., 2002; Yu T. et al., 2020).

Отже, на основі комплексу методів морфологічного дослідження

отримано дані, які дозволили встановити загальні закономірності розвитку верхньої щелепи людини: відособлення зябрового апарату (4-й тиждень розвитку), зближення і зрощення щелепних відростків (5-8 тижнів розвитку), утворення зубних зачатків (7-8 тижнів розвитку), що дозволяє розглядати вказані періоди як критичні у формування можливих аномалій в ділянці лицевого черепа. При цьому виявлена тенденція гетерохронності морфологічних перетворень в нижній і верхній щелепах.

На початку 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку сформовані 3 пари зябрових дуг. Зяброві щілини, що відділяють їх, вистелені багатошаровим, а глоткові кишені – одношаровим епітелієм, між якими розташовується прошарок мезенхіми. Спостерігаються закладки зябрових артерій, намічається відособлення нижньо- і верхньощелепних відростків нижньощелепної зябрової дуги.

У зародків середини 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку структурно оформлені носові присередні та бічні відростки, між якими рострально нависає лобовий відросток.

На 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку (зародки 9,0-13,0 мм тім'яно-куприкової довжини) вентральні відростки нижньощелепної дуги з'єднуються по середній лінії, формуючи нижню щелепу. М'які тканини зачатків губ і щік зовні покриті одним шаром кубічних епітеліоцитів, а з боку ротової порожнини місцями виявляються ознаки двошарового їх розташування. Клітинні елементи прилеглої до епітелію мезенхіми набувають ознак, характерних для молодих фібробластів.

Впродовж 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплоти 14,0-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини) відбувається максимальне зближення верхньощелепних відростків з присередніми і бічними носовими, і у зародків 20,0 мм тім'яно-куприкової довжини зростаються з лобовим відростком, утворюючи верхню щелепу і губу. Починається формування присінка ротової порожнини, закладаються зубні пластинки, в дистальних відділах яких відособляються зубні бруньки. У верхньощелепних від-



ростках визначаються остеогенні острівці. У товщі губ і щік починається формування м'якої і жувальної мускулатури. Морфологічні перетворення в закладках складових щелепно-лицевого апарату супроводжуються посиленням в них васкулогенезу і біосинтетичних процесів.

Впродовж 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплоти 21,0-30,0 мм тім'яно-куприкової довжини) моделюється кісткова основа щелеп у результаті збільшення розмірів остеогенних острівців і їх злиття, утворюються коміркові відростки. Піднебінні пластинки, в яких визначаються остеогенні утворення, починають змінювати своє положення на горизонтальне.

Впродовж 9-10-го тижнів внутрішньоутробного розвитку (плоти 31,0-52,0 мм тім'яно-куприкової довжини) формується первинне піднебіння внаслідок злиття піднебінних відростків, починається відособлення ротової і носової порожнин, формується носова перегородка, яка вступає в контакт з бічними піднебінними пластинками. В обох щелепах наростає маса кісткової тканини, відособлюються емалеві органи, визначаються кути нижньої щелепи і формуються її гілки, утворені гіаліновою хрящовою тканиною. У хрящі Меккеля визначаються ознаки дегенерації. У товщі губ і щік прогресує міогенез.

На 11-му тижні внутрішньоутробного розвитку (передплоти 54,0-65,0 мм тім'яно-куприкової довжини) кісткова основа моделює обидві щелепи. Завдяки процесам гістогенезу м'яких тканин щелепно-лицевого апарату лице набуває дефінітивних антроморфних рис.

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ КІСТОК ОЧНОЇ ЯМКИ ЛЮДИНИ

Вивчення особливостей морфогенезу, вікової динаміки топографо-анатомічних перетворень та анатомічної мінливості кісток черепа людини є важливим завданням сучасної морфології та актуальним напрямком анатомічних та ембріологічних досліджень, розробка якого сприяє вирішенню важливої медико-соціальної проблеми – удосконалення методів профілактики, ранньої діагностики та ефективної корекції уроджених та набутих захворювань людини, прогнозуванню ефективності та індивідуалізації оперативних втручань у щелепно-лицевій хірургії, зменшенню малюкової смертності. Кістки мозкового та лицевого відділів черепа утворюють очну ямку – важливу ділянку, яка вміщує орган зору та його допоміжний апарат, зовнішні м'язи ока, судини, нерви, жирову клітковину (Gospe H.S.M. et al., 2018). Усі ці структури знаходяться у тісних синтопічних зв'язках, що здійснює вплив на морфогенез та топографо-анатомічні зміни очної ямки впродовж пренатального періоду розвитку людини. Незважаючи на численні наукові дослідження очної ямки, органа зору та суміжних структур, все ще дискусійними залишаються питання про час та послідовність появи закладок кісток, які утворюють очної ямки, хронологію їх скостеніння та критичні періоди розвитку (De Naan A.V. et al., 2006; Tawfik H.A. et al., 2018). З'ясування джерел закладки кісток очної ямки людини, уточнення послідовності їх осифікації дозволить створити морфологічне підґрунтя для ефективного тлумачення даних моніторингу стану плода, сприятиме ранній діагностиці варіантів будови та можливих вад розвитку голови, органа зору та суміжних структур, удосконаленню алгоритмів тлумачення даних діагностичної медичної візуалізації (Gujar S.K. et al., 2011; Zhang Q. et al., 2011; Burns N.S. et al., 2013; Vachha B.A. et al., 2015; Ondeck C.L. et al., 2018).

З метою з'ясування джерел закладки, хронології скостеніння, особ-

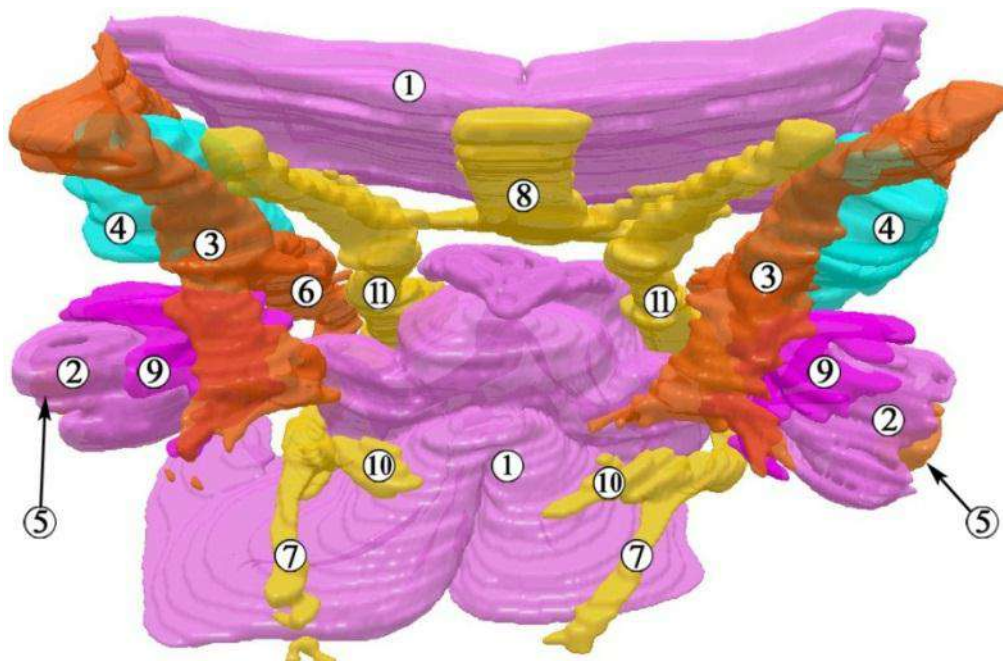
ливостей вікових топографо-анатомічних змін кісток очної ямки людини досліджено 18 серій гістологічних зрізів препаратів зародків та передплідів людини віком 4-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини) та препарати 12 плідів віком 4-9 місяців внутрішньоутробного розвитку (130,0-450,0 мм тім'яно-п'яткової довжини) з використанням комплексу методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, виготовлення гістологічних зрізів, препарування, комп'ютерна томографія, тривимірне реконструювання серій гістологічних зрізів та комп'ютерних томограм).

На нашому матеріалі з'ясовано, що часом появи джерел закладки структур очної ямки є 4-тиждень внутрішньоутробного розвитку (зародки 4,0-5,0 мм тім'яно-куприкової довжини). У віковий цей період вперше спостерігається на окремих гістологічних зрізах та тривимірних реконструкціях послідовних серійних гістологічних зрізів ущільнення мезенхіми навколо місця сполучення очного стебла з переднім мозком. Структури очноямкової ділянки розташовуються білатерально, що зумовлено взаємним положенням зачатків очних яблук.

На 5-му тижні внутрішньоутробного розвитку (ембріони 6,0-8,0 мм тім'яно-куприкової довжини) мезенхімна конденсація оточує з усіх сторін очні келихи, які зміщуються з їхнього латерального положення ( $180^\circ$ ) до більш лобового (рис. 1), що можна вважати початком процесу фронталізації очної ямки.

У зародків 9,0-13,5 мм тім'яно-куприкової довжини (6-й тиждень внутрішньоутробного розвитку) виявлені морфологічні ознаки початку остеогенезу в мезенхімі ділянки очної ямки. Тривимірне реконструювання дозволяє вирізнити зачатки кісток склепіння, основи черепа та лиця, зокрема і семи кісток очної ямки. На гістологічних зрізах зачатки кісток очної ямки містять сітку з дрібних зон остеогенезу у центрі. Кожен зачаток кістки складається з тонкої мезенхімної капсули, яка слугує моделлю для морфогенезу окремих кісток як перетинчастим, так і хрящовим шляхам

скостенінням. Слід зазначити, що першою з кісток очної ямки з'являється верхня щелепа у вигляді одиночного центру скостеніння над зубною пластинкою у місці закладки ікла. Зони скостеніння збільшуються в розмірах і таким чином наближаються одна до одної, розмежовуючись швами.



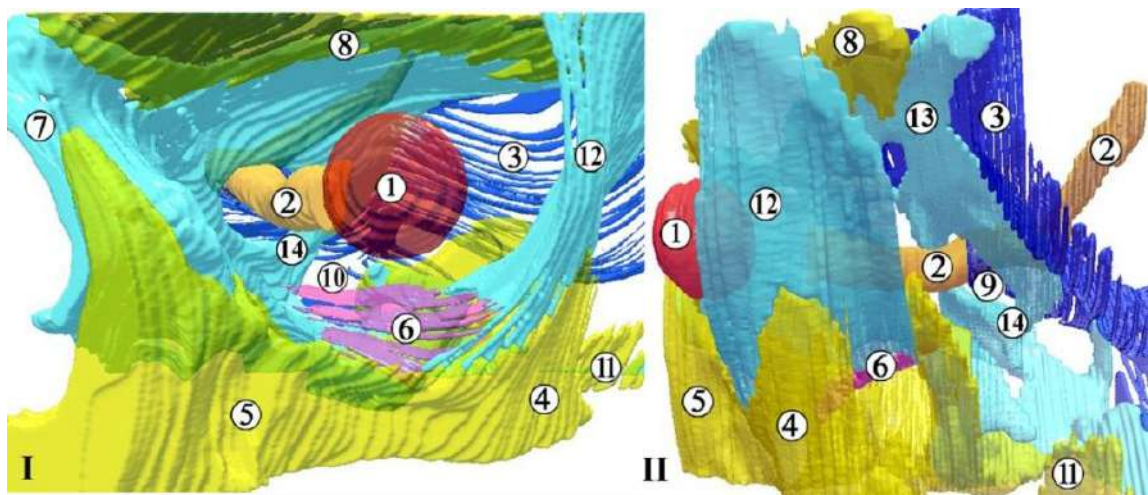
*Рис. 1. 3D-реконструкція структур голови зародка людини 8,0 мм тім'яно-куприкової довжини (5-й тиждень внутрішньоутробного розвитку).*

*Передня проекція. Зб. x30: 1 – нейроектодерма зачатка головного мозку; 2 – очний келих; 3 – внутрішня сонна артерія; 4 – трійчастий вузол; 5 – кришталік; 6 – задня сполучна артерія; 7 – нижньощелепний нерв; 8 – зоровий перехрест; 9 – ущільнення мезенхіми навколо закладки ока; 10 – верхньощелепний нерв; 11 – очний нерв.*

Початок передплодового періоду (7-й тиждень внутрішньоутробного розвитку) відзначається інтенсивними темпами формоутворення лицевого відділу голови та загальним ростом частин тіла. Внаслідок цього очної ямки швидко змінюють орієнтацію на більш присередне при збереженні все ще відносно значної міжочноямкової відстані. До кінця 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку (передплоти 24,0-28,0 мм тім'яно-купри-

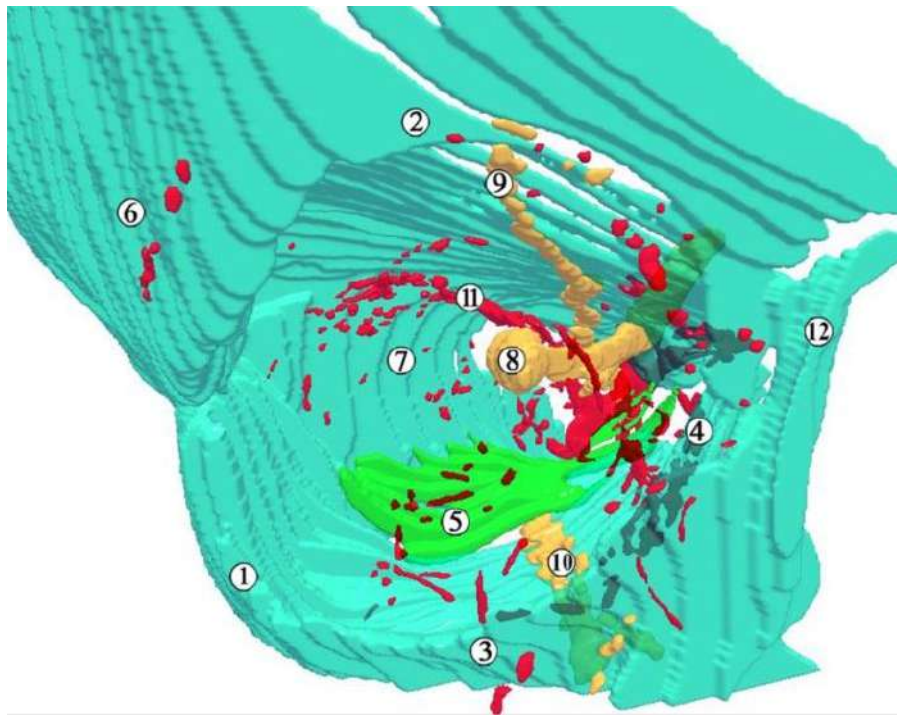
кової довжини) форма лиця поступово набуває антропоморфних рис, але все ще з ознаками гіпертелоризму. Наприкінці 8-го тижня внутрішньо-утробного розвитку добре помітно перетинчасте скостеніння лобової кістки в дорзальному напрямі від надочномкового краю, а також зачаток малого крила клиноподібної кістки у вигляді хрящової структури латерально від зорового нерва (рис. 2).

Між лобовою кісткою і малим крилом клиноподібної кістки виявлено невелику хрящову структуру – клиноподібно-решітчастий хрящ. Впродовж 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку розпочинається остеогенез шляхом перетинчастого скостеніння виличної та піднебінної кісток. Цікавим фактом є те, що нижня стінка очної ямки відмежована від крилопіднебінної ямки очномковим м'язом Мюллера.



*Рис. 2. 3D-реконструкція структур лівої половини голови передплода людини 22,0 мм тім'яно-куприкової довжини (8-й тиждень внутрішньоутробного розвитку). I – передня проекція, II – бічна проекція. Зб. х25: 1 – кришталик; 2 – зоровий нерв; 3 – тверда мозкова оболона; 4 – виличний відросток верхньої щелепи; 5 – верхня щелепа; 6 – очномковий м'яз Мюллера; 7 – хрящова носова капсула; 8 – лобова кістка; 9 – зоровий канал; 10 – нижня очномкова щілина; 11 – виличний відросток скроневої кістки; 12 – сполучнотканинна бічна стінка очної ямки; 13 – велике крило клиноподібної кістки; 14 – мале крило клиноподібної кістки.*

До 10-го тижня внутрішньоутробного розвитку продовжується фронтальна переорієнтація очної ямки з поступовим уповільненням цього процесу. Внаслідок цього зменшується міжочномкова відстань порівняно із шириною лица. Фронталізація лица сприяє консолідації основних лицевих зачатків (рис. 3), тому на тривимірних реконструкціях лице передплідів набуває антропоморфного вигляду.



*Рис. 3. 3D-реконструкція правої частини голови передпліда 50,0 мм тім'яно-куприкової довжини (10-й тиждень внутрішньоутробного розвитку). Передня проекція. Зб. x25: 1 – вилична кістка; 2 – лобова кістка; 3 – верхня щелепа; 4 – слезова кістка; 5 – м'яз Мюллера; 6 – скронева поверхня великого крила клиноподібної кістки; 7 – очномкова поверхня великого крила клиноподібної кістки; 8 – зоровий нерв; 9 – надочномковий нерв; 10 – підочномковий нерв; 11 – верхня очна артерія; 12 – носова кістка.*

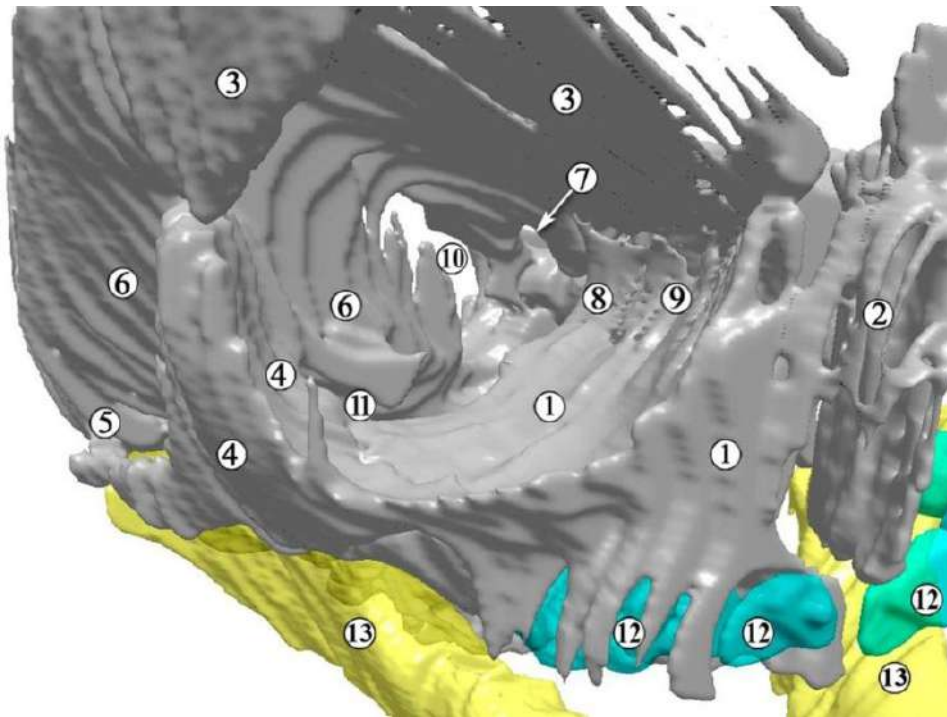
У 10-тижневих передплідів людини (42,0-52,0 мм тім'яно-куприкової довжини) очномкова пластинка лобової кістки починає осифікуватись вже і з присереднього краю, як і кістки присередньої стінки очної



ямки, зокрема, слъзова, та очноямкова пластинка великого крила клиноподібної кістки. Широкий клино-лобовий шов займає більшу частину верхньої та бічної стінок очної ямки. Особливість цього шва полягає в тому, що він є хондромембранозним сполученням між лобовою кісткою (первинне скостеніння) та крилами клиноподібної кістки (вторинне скостеніння). Клино-решітчастий хрящ регресує. Вважаємо, що ця тимчасова структура забезпечує опорний каркас верхньої стінки очної ямки, поки не сформується клино-лобовий шов, роль якого схожа до м'яза Мюллера на нижній стінці очної ямки. Очноямковий м'яз Мюллера структурно виглядає розвиненою м'язовою пластинкою. Ця структура формує значну частину нижньої стінки очної ямки (див. рис. 3). Нижня очноямкова щілина на цьому етапі внутрішньоутробного розвитку досить широка, оскільки первинне скостеніння її складових ще не завершено.

На 11-му тижні внутрішньоутробного розвитку (передплоти 55,0-65,0 мм тім'яно-куприкової довжини) відмічається лінійне збільшення морфометричних параметрів очної ямки, а саме її ширини, висоти, глибини і, відповідно, об'єму. Слід зазначити, що динаміка зростання розмірів очної ямки не є пропорційною. Тому форма обрисів зовнішніх кісткових країв (вхід до очної ямки) змінюється від хамеконхальної (прямокутної) на початку цього періоду внутрішньоутробного розвитку до гіпсиконхальної (округлої) наприкінці нього (рис. 4).

На 4-му місяці внутрішньоутробного розвитку (початок плодового періоду онтогенезу людини) діаметр очної ямки становить  $6,3 \pm 0,3$  мм. Осифікація зачатків кісток, які утворюють стінки очної ямки, триває. Хрящова модель решітчастої кістки дає зачаток трьом виростам, які починають формувати носові раковини. М'яз Мюллера розмежовує очну ямку та прилеглі ділянки, але крило-піднебінна ямка зберігає сполучення з підскроневою ямкою та ділянкою навколо турецького сідла (рис. 5).

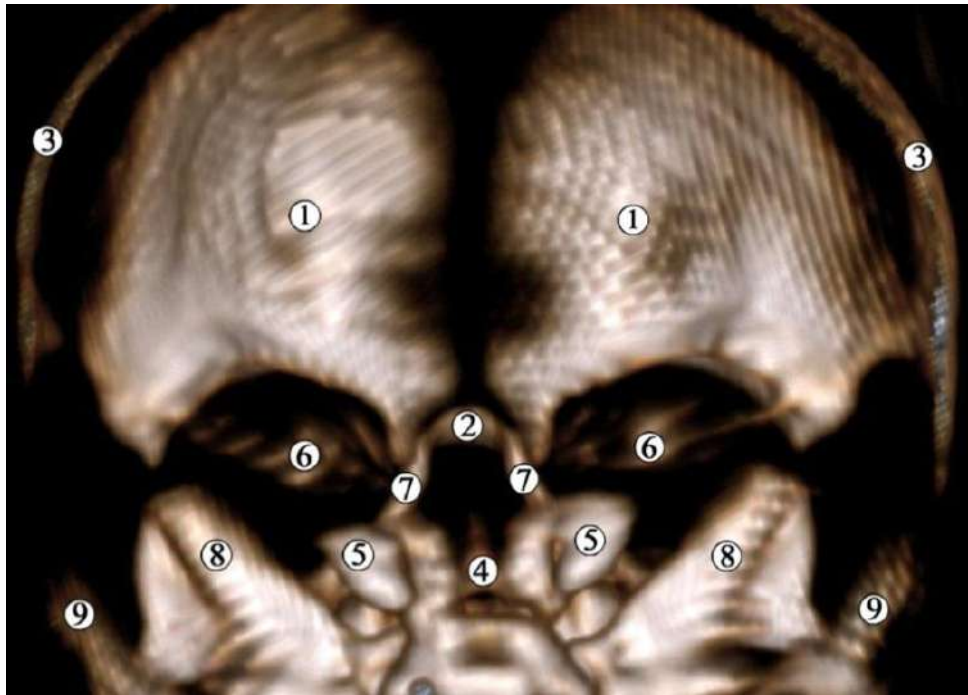


*Рис. 4. 3D-реконструкція правої очної ямки 11-тижневого передплода людини (60,0 мм тім'яно-куприкової довжини). Передня проекція. Зб. x25:*

*1 – верхня щелепа; 2 – носова кістка; 3 – лобова кістка; 4 – вилична кістка; 5 – виличний відросток скроневої кістки; 6 – велике крило клиноподібної кістки; 7 – зоровий канал; 8 – решітчаста кістка; 9 – слъзова кістка; 10 – верхня очноямкова щілина; 11 – нижня очноямкова щілина; 12 – зубні зачатки; 13 – нижня щелепа.*

У великих і малих крилах клиноподібної кістки визначається лише бічний та присередній осередки скостеніння, але процеси осифікації інтенсивніші на бічному краю малих крил та на присередньому краю великих крил цієї кістки. Наприкінці 4-го місяця внутрішньоутробного розвитку присередній осередок осифікації малих крил клиноподібної кістки стає добре помітним на комп'ютерних томограмах, збільшується розмір малих крил, завдяки чому звужується сполучення підскроневої ямки з очною ямкою, але м'яз Мюллера все ще відмежовує очної ямки від клино-піднебінно-піднижньоскроневого комплексу.



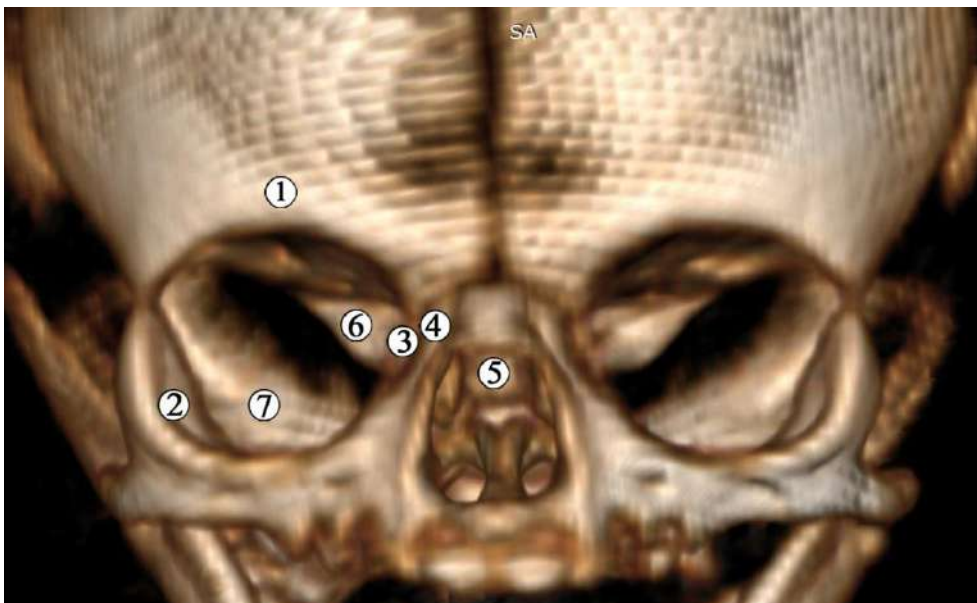


*Рис. 5. Комп'ютерна томограма голови 4-місячного плода людини (180,0 мм тім'яно-п'яткової довжини). Задня проекція. Зб. x2,5: 1 – лобова кістка; 2 – решітчаста кістка; 3 – тім'яна кістка; 4 – тіло клиноподібної кістки; 5 – велике крило клиноподібної кістки; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – лобовий відросток верхньої щелепи; 8 – кам'яниста частина скроневої кістки; 9 – лускова частина скроневої кістки.*

Із середини 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку діаметр очної ямки не перевищує 10,0 мм. Завдяки злиттю присереднього та бічного осередків скостеніння формується дефінітивне мале крило клиноподібної кістки, що призводить до розмежування клино-піднебінної та підскроневої ямок кістковим шаром. Навколо зорового нерва відбувається розвиток малого крила клиноподібної кістки, що слід вважати початком морфогенезу зорового каналу. Проміжок між великим та малим крилами клиноподібної кістки є зачатком верхньої очноямкової щілини. Наприкінці 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку очна ямка змінює свою форму на

більш округлу, мезоконхальну. Цьому сприяє також прискорене зростання висоти очної ямки, так як відбувається інтенсивний розвиток кісток лицевого відділу черепа та бічної стінки носової порожнини (завдяки розвитку приносних пазух). Осередки скостеніння виявляються вже в решітчастій кістці та в периферичних відділах носових раковин.

На 6-му місяці внутрішньоутробного розвитку на комп'ютерних томограмах помітне інтенсивне скостеніння лобової, клиноподібної та решітчастої кісток і верхніх щелеп (рис. 6). М'яз Мюллера відносно зменшується, а його гладком'язова тканина трансформується у сполучну, про що свідчить поява пучків колагенових волокон.



*Рис. 6. Комп'ютерна томограма голови 6-місячного плода людини (260,0 мм тім'яно-п'яткової довжини). Передня проекція. Зб. х2: 1 – лобова кістка; 2 – вилична кістка; 3 – решітчаста кістка; 4 – лобовий відросток верхньої щелепи; 5 – тіло клиноподібної кістки; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – велике крило клиноподібної кістки.*

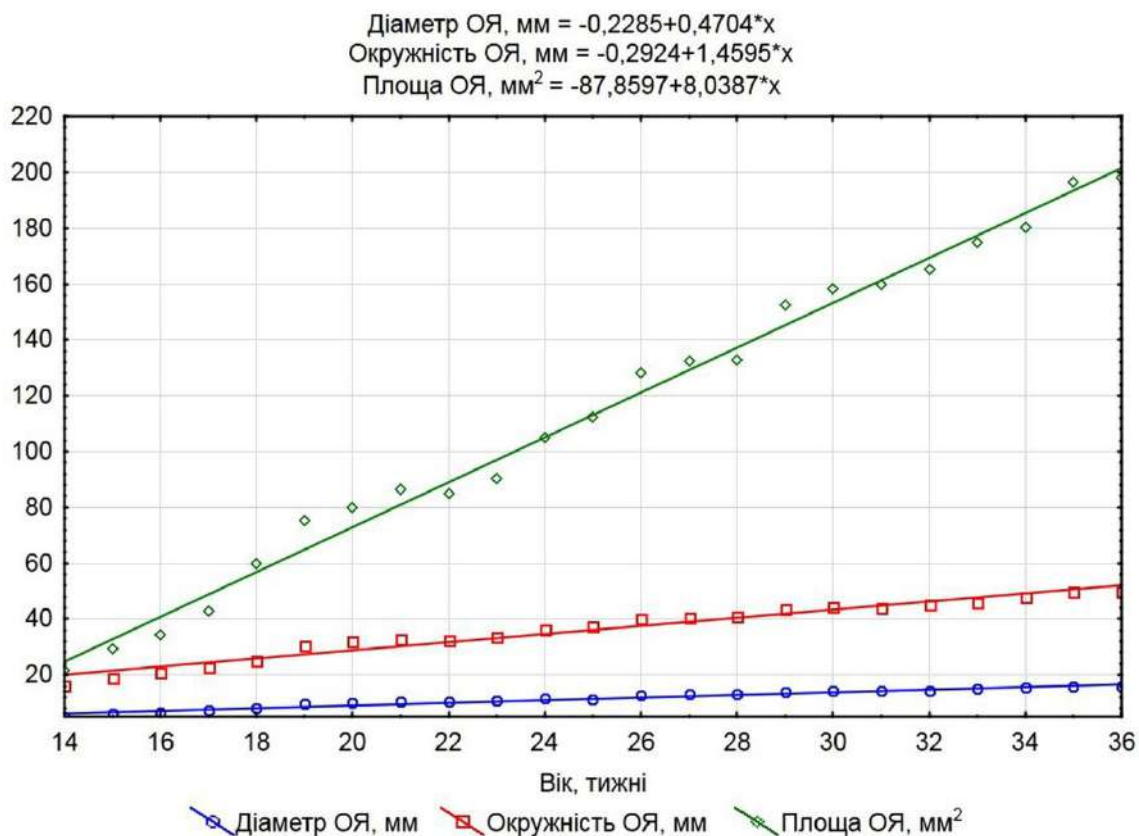
Наприкінці 6-го місяця внутрішньоутробного розвитку середній діаметр очної ямки плода дорівнює  $12,5 \pm 0,4$  мм. Хрящові моделі верхівки очної ямки трансформуються в кісткову тканину, а охрястя – в окістя з

формуванням сухожилкового кільця Цинна навколо зорового каналу та присередньої частиною верхньої очноямкової щілини.

Наприкінці 8-го місяця внутрішньоутробного розвитку з'являється зачаток верхньощелепної пазухи. Структура і форма лобової кістки та малого крила клиноподібної кістки максимально схожа на дефінітивну. Ці кісткові структури починають межувати одна з одною, формуючи провізорний очноямково-клино-лобовий шов. Лобова кістка та велике крило клиноподібної кістки також наближаються одна до одної, формуючи дефінітивний бічний клино-лобовий шов біля бічної стінки очної ямки. Прогресує скостеніння верхньощелепної кістки, хоча решітчаста кістка все ще осифікована частково.

Наприкінці 9-го місяця внутрішньоутробного розвитку середній діаметр очної ямки становить  $16,0 \pm 0,5$  мм. Унаслідок зростання своєї висоти, очна ямка набуває гіпсихональної форми. Наприкінці плодового періоду внутрішньоутробного розвитку очна ямка залишається все ще зачатковою. Про це свідчить великий вміст нескостенілої сполучної тканини у складі кісткових зачатків, особливо у ділянці її верхівки. Скостеніння решітчастої кістки все ще триває, крім цього, половина нижньої стінки очної ямки утворена м'язом Мюллера. Його товщина зменшуються більш інтенсивно, ніж площа.

Аналіз вікової динаміки морфометричних параметрів очної ямки впродовж плодового періоду внутрішньоутробного розвитку дозволив встановити особливості змін її діаметру, окружності та площі. У цілому ці зміни характеризуються лінійним зростанням (рис. 7) з періодами незначної інтенсифікації та уповільнення, які характеризуються нерівномірним перебігом морфогенетичних змін і топографо-анатомічних співвідношень між кістками очної ямки і тому вони можуть бути критичними з огляду на велику імовірність появи варіантів будови та вроджених вад ділянки.



*Рис. 7. Динаміка зростання діаметру, округності та площі очної ямки у плодів людини.*

Аналізуючи темпи зростання морфометричних параметрів очної ямки, можна стверджувати, що критичним періодом її морфогенезу є 6-й місяць внутрішньоутробного розвитку, під час якого проявляється гетерохронність темпів зростання горизонтального її розміру відносно вертикального, а її форма повертається до мезоконхальної, притаманної попередньому, передплодовому періоду розвитку. Ці часові трансформації форми та розмірів очної ямки пояснюються, на нашу думку, зростанням діаметру очного яблука, розмірів лицеюого відділу черепа, що загалом визначає форму очної ямки.

На 8-му місяці внутрішньоутробного розвитку будова і топографія структур очної ямки починають набувати ознак дефінітивного стану, остаточно встановлюється форма очної ямки, починаються рівномірні темпи зростання всіх морфометричних параметрів, за виключенням округності

очної ямки наприкінці пренатального періоду онтогенезу людини.

Дослідження особливостей морфогенезу, будови, конституційної, статеві-вікової анатомічної мінливості кісток черепа людини в пре- і постнатальному періодах онтогенезу людини не втрачають своєї актуальності у зв'язку з тенденцією до зростання частоти уроджених вад, які викликають тяжку перинатальну патологію, труднощі в діагностиці, лікуванні та збільшення дитячої інвалідності структур голови людини (Burns N.S. et al., 2013; Vachha B.A. et al., 2015; Belle M. et al., 2017; Ondeck C.L. et al., 2018). Наше дослідження особливостей морфогенезу очної ямки охоплює весь пренатальний період – від виникнення джерел закладки кісток очної ямки і до становлення її дефінітивної будови, причому процеси осифікації до народження не завершуються.

Відомо, що процес скостеніння хрящових зачатків кісток черепа людини починається майже з 110 осередків остеогенезу в зародковому періоді внутрішньоутробного розвитку (Zhang Q. et al., 2011). Ці центри скостеніння утворюють 45 кісток черепа новонародженого, які починають зрощуватися в постнатальному періоді розвитку, і вже у дорослої людини їх кількість складає 22 кістки. Після завершення їх скостеніння хрящова тканина все ще зберігаються в деяких структурах черепа. Отже, формоутворення черепа триває до 20-річного віку людини (De Naan A.B. et al., 2006; Vachha B.A. et al., 2015; Gospe H.S.M. et al., 2018).

На 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку відбувається перетинчастий остеогенез лобової кістки, який починається біля надочноямкової опуклості та поширюється у напрямку спереду назад. Також у цей віковий період візуалізується хрящовий зачаток малого крила клиноподібної кістки латерально від зорового нерва. Упродовж 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку простежується також перетинчасте скостеніння виличної та піднебінної кісток, що в цілому узгоджується з результатами інших дослідників (Zhang Q. et al., 2011; Tawfik H.A. et al., 2018). Слід зауважити, що нижня стінка очної ямки у цей період розвитку представлена

очноймковим м'язом Мюллера, який розмежує її з крилопіднебінною ямкою. М'яз Мюллера є чи не єдиним прикладом остеогенезу, який починається з м'язової тканини (Osanaï H. et al., 2011).

У передплідів людини 10-го тижня внутрішньоутробного розвитку відбувається скостеніння очноймкової пластинки лобової кістки, яке починається медіально, а також сльозової і очноймкових пластинок великого крила клиноподібної кістки. У цей період розвитку утворюється мале крило клиноподібної кістки, яке поступово оточує зоровий нерв, і вже на початку 5-го місяці внутрішньоутробного розвитку утворюється зачаток зорового каналу, а проміжок між великим та малим крилами клиноподібної кістки перетворюється на верхню зорову щілину. Наприкінці 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку центри скостеніння з'являються і в решітчастій кістці. У 6-місячних плодів прискорюється скостеніння лобової, клиноподібної та решітчастої кісток, верхніх щелеп. Очноймковий м'яз Мюллера зменшується в розмірі і трансформується у пучки колагенових волокон. Ми погоджуємося з Н. Osanaï et al. (2011), які вважають, що новоутворене окістя згодом скостеніє з утворенням кісткової пластинки вздовж нижньої очноймкової щілини. Наприкінці 8-го місяця внутрішньоутробного розвитку з'являється зачаток верхньощелепної пазухи.

Критичними періодами розвитку очної ямки є 6-й місяць внутрішньоутробного розвитку часовий проміжок гетерохтонності темпів зростання горизонтального розміру очної ямки відносно вертикального, та зворотньої трансформації її форми до мезоконхальної, притаманної передплодам. Зазначені часові трансформації форми і розмірів очної ямки пояснюються зростанням діаметру очного яблука, ростом черепа і лиця, що у цілому визначає форму очної ямки і узгоджується з думкою інших дослідників цього питання (Vadgaonkar R. et al., 2015; Hoyte D.A. et al., 2017; Grzonkowska M. et al., 2020; Ten B. et al., 2021).

Виявлені нами морфометричні закономірності змін параметрів очної ямки в плодовому періоді внутрішньоутробного розвитку можуть бути



корисними для ранньої діагностики варіантів будови та вад розвитку структур очної ямки і голови в цілому (Escaravage Jr.G.K. et al., 2013).

До останнього часу маловивченими залишалися питання типової та статевої мінливості форми та розмірів склепіння, основи, лицевого відділу черепа і, зокрема, очної ямки. На нашу думку, дослідження перелічених питань є актуальним та продиктовано запитам антропології, нейрохірургії, щелепно-лицьової хірургії та судової медицини. Деталізація морфологічних даних про будову кісток склепіння, основи та лицевого відділу черепа наразі потрібна також для вирішення задач теоретичної морфології, антропології, судової медицини, біоінженерії (Burns N.S. et al., 2013; Cornelius C.P. et al., 2014; Vachha B.A. et al., 2015; Ondeck C.L. et al., 2018)

Отже, перші ознаки виникнення осередків скостеніння навколо основного нервового і вісцерального вмісту зачатка очної ямки визначаються у 6-тижневих зародків у вигляді семи хрящових моделей кісток, а перші центри осифікації серед зачатків кісток, які беруть участь у формуванні очної ямки, виявлені у зачатку верхньої щелепи. На 6-му місяці внутрішньоутробного розвитку починаються процеси скостеніння лобової, клиноподібної, решітчастої кісток і верхньої щелепи. Наприкінці 8-го місяця внутрішньоутробного розвитку, завдяки процесам скостеніння малого крила клиноподібної та лобової кісток, очна ямка набуває рис дефінітивної будови. З початку плодового періоду онтогенезу людини осифікація зачатків кісток, які утворюють стінки очної ямки, продовжується. Тривають процеси осифікації структур клиноподібної кістки, що призводить до морфологічних перетворень очної ямки у 5-місячних плодів – вона відмежовується від клино-піднебінної та підскроневої ямок кістковим шаром, формується зоровий канал, а у 6-місячних плодів відбуваються процеси осифікації лобової, клиноподібної, решітчастої кісток і верхніх щелеп, а очноямковий м'яз Мюллера змінює свою структуру на волокнисту.

Аналіз вікової динаміки морфометричних параметрів очної ямки впродовж плодового періоду розвитку дозволив встановити особливості

змін її діаметру, окружності та площі, що виражається математичними функціями:

$$\text{Діаметр очної ямки, мм} = -0,2285 + 0,4704 * x,$$

$$\text{Окружність очної ямки, мм} = -0,2924 + 1,4595 * x$$

$$\text{Площа очної ямки, мм}^2 = -87,8597 + 8,0387 * x,$$

де  $x$  – вік плода людини у тижнях.

Критичними періодами розвитку очної ямки є 6-й місяць пренатального онтогенезу, під час якого спостерігається нерівномірність темпів зростання горизонтального розміру очної ямки відносно вертикального, а її форма повертається до мезоконхальної, яка раніше спостерігалась у передплодів, а також 8-й місяць, під час якого уповільнюється зростання всіх параметрів очної ямки внаслідок інтенсивних процесів органогенезу її вісцеральних структур.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барсуков АН. Становление структур твёрдых и мягких тканей челюстно-лицевого аппарата человека на 8-ой неделе эмбрионального развития. *Український морфологічний альманах*. 2010; 8(2): 8–10.
2. Горбатюк ОМ, Македонський ІА, Курило ГВ. Сучасні стратегії діагностики, хірургічної корекції та профілактики вроджених вад розвитку у новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(4 (34)): 88-97.
3. Павліна В., Росс МГ. Гістологія: підручник і атлас у 2-х томах. Том 2. Київ: Медицина, 2022.
4. Al Kaissi A, Ryabykh S, Nassib N, Bouchoucha S, Benjema L, Rejeb I. Craniofacial Malformations as Fundamental Diagnostic Tools in Syndromic Entities. *Diagnostics*. 2022;12(10):2375.
5. Alexander SL, Rafaels K, Gunnarsson CA, Weerasooriya T. Structural analysis of the frontal and parietal bones of the human skull. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2019;90:689-701.
6. Alikhuseynovna KS. Statistical Processing Of Morphometric Measurements Of Craniofacial Area Of Children With Congenital Cleft Labia And Palate I And II Of The Childhood Period. *Zien Journal of Social Sciences and Humanities*. 2022;5:31-35.
7. Barbosa MD, Castelo PM, Ferreira CLP, Haddad DS, Chiari BM. Congenital heart disease in children: orofacial myofunctional aspects, eating behavior and facial temperature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;131:109883.
8. Begnoni G, Serrao G, Musto F, Pellegrini G, Triulzi FM, Dellavia C. Craniofacial structures' development in prenatal period: An MRI study. *Orthodontics & craniofacial research*. 2018;21(2):96-103.

9. Bellairs R. *Somites in developing embryos* (Vol. 118). Springer Science & Business Media. 2013.
10. Belle M, Godefroy D, Couly G, Malone SA, Collier F, Giacobini P, Chédotal A. Tridimensional Visualization and Analysis of Early Human Development. *Cell*. 2017;169(1):161-173.
11. Berkovitz BK, Holland GR, Moxham BJ. *Oral anatomy, histology and embryology E-book*. Elsevier Health Sciences. 2017; 398.
12. Bordes SJ, Tubbs RS. The Occipital Bone: Review of Its Embryology and Molecular Development. In *The Chiari Malformations*. Springer, Cham; 2020. 109-114.
13. Brenner E. Human body preservation – old and new techniques. *Journal of anatomy*. 2014; 224(3): 316–344.
14. Burns NS, Iyer RS, Robinson AJ, Chapman T. Diagnostic imaging of fetal and pediatric orbital abnormalities. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(6): W797-8.
15. Chai Y, Maxson Jr RF. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn*. 2006; 235: 2353-2375.
16. Chaurasia V, Tiwari R, Singh V, Agarwal P, Thanvi G. A Rare Case of Arteriovenous Malformation of Mandible: A. *Journal of Mahatma Gandhi University of Medical Sciences & Technology*. 2019;4(1):15.
17. Choudhary G, Udayasankar U, Saade C, Winegar B, Maroun G, Chokr J. A systematic approach in the diagnosis of paediatric skull lesions: what radiologists need to know. *Polish Journal of Radiology*. 2019;84:92-111.
18. Christensen AM, Hatch GM. Advances in the use of frontal sinuses for human identification. New perspectives in forensic human skeletal identification. 2018:227-240.
19. Conley L, Phillips CD. Imaging of the central skull base. *Skull Base Imaging, An Issue of Radiologic Clinics of North America*. 2016;55(1):53.

20. Cornelius CP, Mayer P, Ehrenfeld M, Metzger MC. The orbits – Anatomical features in view of innovative surgical methods. *Facial Plastic Surgery*. 2014; 30(05): 487-508.
21. Crompton JL, Black JB, Slattery JA. Craniofacial abnormalities. *Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus, E-Book*. 2022:284.
22. De Haan AB, de Haan AB, Willekens B, Klooster J, Los AA, de Haan AB, Simonsz HJ. The prenatal development of the human orbit. *Strabismus*. 2006; 14(1): 51-56.
23. Elfeshawy MS, Aly WE, Abouzeid MA. The Role of 3D & 4D Ultrasonography in Diagnosis of Fetal Head and Neck Congenital Anomalies. *International Journal of Medical Imaging*. 2019;7(4):81.
24. Escaravage Jr GK, Dutton JJ. Age-related changes in the pediatric human orbit on CT. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2013; 29(3): 150-156.
25. Evans DJR, Francis-West P. Craniofacial development: making faces. *Journal of Anatomy*. 2005; 207 (Symposium issue): 435-683.
26. Ferguson MWJ. Palate development. In: Thorogood P, Tickle C (eds). Craniofacial development. *Development*. 1988; 103(Suppl): 41-60
27. Fitchett JE, Hay ED. Medial edge epithelium transforms to mesenchyme after embryonic palatal shelves fuse. *Developmental Biology*. 1989; 131: 455-474.
28. Fuakami K, Shiozaki K, Mishima A, Shimoda S, Hamada Y, Kobayashi K. Detection of buccal perimandibular neurovascularisation associated with accessory foramina using limited cone-beam computed tomography and gross anatomy. *Surgical and radiologic anatomy*. 2011; 33(2): 141-146.
29. Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M, Simon M, Matos PA. Fetal development of the orbit. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2022;239(01):27-36.

30. Gil OG, Cambra-Moo O, Gil JA, Nacarino-Meneses C, Barbero, et al. Investigating histomorphological variations in human cranial bones through ontogeny. *Comptes Rendus Palevol*. 2016;15(5):527-535.
31. Gospe IISM, Bhatti MT. Orbital anatomy. *International Ophthalmology Clinics*. 2018; 58(2): 5-23.
32. Graham A, Morriss-Kay G. The evolution of developmental mechanisms. *Journal of Anatomy*. 2001; 199 (Symposium issue): 1-229.
33. Grill FD, Behr AV, Rau A, Ritschl LM, Roth M. Prenatal intrauterine maxillary development—An evaluation with three-dimensional ultrasound. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2019;47(7):1077-1082.
34. Gruber EA, Dover MS. Craniofacial Syndromes. *Clinical Embryology: An Atlas of Congenital Malformations*. 2019:133-142.
35. Grzonkowska M, Baumgart M, Badura M, Wiśniewski M, Szpinda M. Morphometric study of the primary ossification center of the frontal squama in the human fetus. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2020; 42(7): 733-740.
36. Gujar SK, Gandhi D. Congenital malformations of the orbit. *Neuroimaging Clinics*. 2011;21(3): 585-602.
37. Hall BK, Precious DS. Cleft lip, nose, and palate: the nasal septum as the pacemaker for midfacial growth. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;115(4):442-447.
38. Hendricks BK, Patel AJ, Hartman J, Seifert MF, Cohen-Gadol A. Operative anatomy of the human skull: a virtual reality expedition. *Operative Neurosurgery*. 2018;15(4):368-377.
39. Hoyte DA. Growth of the orbit. In *Fundamentals of craniofacial growth*. 2017; CRC Press: 225-256.
40. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *Journal Clin Investig*. 2016;126(2):509–526.

41. Huang B, Wang W, Li Q, Wang Z, Yan B, et al. Osteoblasts secrete Cxcl9 to regulate angio-genesis in bone. *Nat Commun.* 2016;7:13885.
42. Hutchinson EF, Florentino G, Hoffman J, Kramer B. Micro-CT assessment of changes in the morphology and position of the immature mandibular canal during early growth. *Surgical and Radiologic Anatomy.* 2017; 39(2): 185-194.
43. Johnston MC, Malcom C, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: New insights on normal and abnormal mechanisms. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 1995; 6 (4): 368-422.
44. Kabak SL, Zhuravleva NV, Melnichenko YM. Human Mandible Prenatal Morphogenesis. *Journal of Morphological Sciences.* 2019;36(02):057-062.
45. Kamarova SA. Effect of surgical manipulation in morphometric growth of maxillofacial area at children with congenital lip and palate splits at I and II period of childhood. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology.* 2021: 1853-1858.
46. Kerr DA, Rosenberg AE. Embryology of the skull base and vertebral column. In *Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base and Spine.* Academic Press; 2018. 3-9.
47. Kerrigan JJ, Mansell JP, Sengupta A, Brown N, Sandy JR. Palatogenesis and potential mechanisms for clefting. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh.* 2000; 45: 351-358.
48. Kitova TT, Kitov BD, Uchikova EH, Ahmad NT. Maternal age-a risk factor for congenital hydrocephalus. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* 2020;47(2):257-261.
49. Lacruz RS, Stringer CB, Kimbel WH, Wood B, Harvati K, et al. The evolutionary history of the human face. *Nature ecology & evolution.* 2019;3(5):726-736.
50. Lanovenko O. Dynamics of frequency and peculiarities of the structure of congenital malformations in south Ukraine (monitoring study).



- International Journal of Medicine and Medical Research*. 2021;7(1):5-11.
51. Laure B, Louisy A, Joly A, Travers N, Listrat A, Pare A. Virtual 3D planning of osteotomies for craniosynostoses and complex craniofacial malformations. *Neurochirurgie*. 2019;65(5):269-278.
52. Li T, Jia R, Fan X. Classification and treatment of orbital venous malformations: an updated review. *Frontiers of medicine*. 2019;13:547-555.
53. Li X, Su L, Wang D, Gui Z, Jiang M, Yang X. Clinical and imaging features of intraosseous arteriovenous malformations in jaws: a 15-year experience of single centre. *Scientific Reports*. 2020;10(1):12046.
54. Lipowicz A, Wolański W, Kawlewska E, Zwolska P, Kulesa-Mrowiecka M. Evaluation of Mandibular Growth and Symmetry in Child with Congenital Zygomatic-Coronoid Ankylosis. *Symmetry*. 2021;13(9):1634.
55. Loane M, Dolk H, Kelly A. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe Birth Defects Research Part A: *Clinical and Molecular Teratology*. 2011; 91(S1):31-43.
56. Magden O, Edizer M, Atabey A, Tayfur V, Ergür I. Cadaveric study of the arterial anatomy of the upper lip. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004;114 (2):355-359.
57. Masters M, Bruner E, Queer S, Traynor S, Senjem J. Analysis of the volumetric relationship among human ocular, orbital and fronto-occipital cortical morphology. *Journal of anatomy*. 2015; 227(4): 460–473
58. Meikle MC. Craniofacial development, growth and evolution. *Bateson Publishing, Norfolk*. 2002: 363.
59. Mermans JF, Ghasemi SM, Lissenberg-Witte BI, Griot JD. The Reproducibility of the Jaw Index in the Measurement of Healthy Newborns. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2020;57(5):574-580.
60. Minier M, Dedouit F, Maret D, Vergnault M, Mokrane FZ, et al. Fetal age estimation using MSCT scans of the mandible. *International journal of legal medicine*. 2014; 128(3): 493-499.

61. Noyes FB. Oral histology and embryology / F.B. Noyes. — Philadelphia – Lea – Febiger, 1955. 244 p.
62. Offiah CE, Day E. The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma. *Insights into imaging*. 2017; 8(1): 29-47.
63. Offiah CE, Day E. The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma. *Insights into imaging*. 2017;8(1):29-47.
64. Ondeck CL, Pretorius D, McCaulley J, Kinori M, Maloney T, Hull A, Robbins SL. Ultrasonographic prenatal imaging of fetal ocular and orbital abnormalities. *Survey of ophthalmology*. 2018; 63(6): 745-753.
65. O'Rahilly R. Early human development and the chief sources of information on staged human embryos. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1979; 9(4): 273-280.
66. Osanai H, Abe S, Rodríguez-Vázquez J, Verdugo-López S, Murakami G, Ohguro H. Human orbital muscle: a new point of view from the fetal development of extraocular connective tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1501-1506.
67. Parada C, Chai Y. Mandible and tongue development. *Current topics in developmental biology*. 2015; 115: 31-58.
68. Patten BM. Human embryology. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1954; 119(5), 463.
69. Petaros A, Garvin HM, Sholts SB, Schlager S, Wärmländer SK. Sexual dimorphism and regional variation in human frontal bone inclination measured via digital 3D models. *Legal Medicine*. 2017;29:53-61.
70. Piot N, Barry F, Schlund M, Ferri J, Demondion X, Nicot R. 3D printing for orbital volume anatomical measurement. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2022; 44(7): 991-998.

- 71.Prescher A. Surgical Anatomy of the Skull Base. In *Juvenile Angiofibroma*. Springer, Cham; 2017. 11-25
- 72.Protsak TV, Herman OI, Voitiuk OYu. Features of embriogenesis of maxillary sinus. *Прикладні питання сучасної морфології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячена 100-річчю від дня народ-ження професорки Вікторії Антонівни Малішевської. Чернівці. Медуніверситет. 2022: 73.*
- 73.Rai R, Iwanaga J, Shokouhi G, Loukas M, Mortazavi MM, Oskouian RJ, Tubbs RS. A comprehensive review of the clivus: anatomy, embryology, variants, pathology, and surgical approaches. *Child's Nervous System*. 2018;34(8):1451-1458.
- 74.Reveron RR. Anatomical classification of sutural bones. *MOJ Anat Physiol*. 2017;3(4):130-131.
- 75.Romero-Reverón R, Arráez-Aybar LA. Sutural bones: a literature review. *Anatomy*. 2019;13(1):61-65.
- 76.Ruggiero J, Zocchi J, Gallo S, Pietrobon G, De Bernardi F. Congenital anterior skull base encephaloceles: long-term outcomes after transnasal endoscopic reconstruction. *World Neurosurgery*. 2020;143:e324-e333.
- 77.Runyan CM, Gabrick KS. Biology of bone formation, fracture healing, and distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(5):1380-1389.
- 78.Rynhach NO, Moiseenko RO. Calculation of loss of child mortality in ukraine as an instrument for estimation of achievements of sustainable development goals in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019; 72(5,2): 1145-1149.
- 79.Ryznychuk MA, Lastivka IV, Kryvchanska MI, Luchko EN. Congenital Hydrocephalus in Northern Bukovina: Probability and Risk Factors. *Gazi Medical Journal*. 2019;30(3):241-245.
- 80.Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Philadelphia, Baltimore, New York, Toronto: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 365 p.

- 81.Sadler TW. Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- 82.Sadler TW. *Langman's Medical Embryology, 14e*. Lippincott, Williams & Wilkins. 2018; 318-363.
- 83.Schultze-Mosgau S. Vascular reconstruction of congenital craniofacial defects. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019; 48:24.
- 84.Shoja MM, Ramdhan R, Jensen CJ, Chern JJ, Oakes WJ, Tubbs RS. Embryology of the craniocervical junction and posterior cranial fossa, part I: development of the upper vertebrae and skull. *Clinical Anatomy*. 2018;31(4):466-487.
- 85.Siismets EM, Hatch NE. Cranial neural crest cells and their role in the pathogenesis of craniofacial anomalies and coronal craniosynostosis. *Journal of Developmental Biology*. 2020;8(3):18.
- 86.Sirak KA, Fernandes DM, Cheronet O, Novak M, Gamarra B, et al. A minimally-invasive method for sampling human petrous bones from the cranial base for ancient DNA analysis. *Biotechniques*. 2017;62(6): 283-289.
- 87.Sperber GH. Craniofacial development, 4th edn. B.C. Decker, Hamilton, Ontario. 2001: 271.
- 88.Sweta P, Thailavathy D, Sweta KD. Growth Mandible And Temporomandibular Joint. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2020;7(08):1819-1823.
- 89.Tawfik HA, Dutton JJ. Embryologic and fetal development of the human orbit. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2018; 34(5):405-21.
- 90.Ten B, Esen K, Adanır SS, Hamzaoğlu EC, Çiçek F, Taghipour P, Talas DÜ. Anatomic features of the cranial aperture of the optic canal in children: a radiologic study. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2021; 43(2): 187-199.

91. Thorogood P, Ferretti P. Craniofacial development. In: Harris M, Edgar M, Meghji S (eds) *Clinical oral science*. Wright, Oxford. 1998: 38-48.
92. Tsyhykalo OV, Kuzniak NB, Popova IS, Olijnyk IY, Dmytrenko RR, Perebyinis PP, Horytskyi YV. Peculiarities of the upper lip morphogenesis and its relation to facial development. *Galician medical journal*. 2017; 24(2): 81-83.
93. Vachha BA, Robson CD. Imaging of pediatric orbital diseases. *Neuroimaging Clinics*. 2015; 25(3): 477-501.
94. Vadgaonkar R, Rai R, Prabhu LV, Rai AR, Tonse M, Vani PC. Morphometric study of the medial orbital wall emphasizing the ethmoidal foramina. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015; 37(7): 809-813.
95. West CM. A human embryo of twenty-five somites. *Journal of Anatomy*. 1937; 71(Pt 2), 169.
96. Whyte A, Boeddinghaus R. The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2019; 48(8): 20190205.
97. Xu J, Liu W, Deng X, Yang D, Li B, Chen K. Effects of mandibular distraction osteogenesis on anesthetic implications in children with hemifacial microsomia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2022; 66(7): 823-832
98. Yu T, Klein OD. Molecular and cellular mechanisms of tooth development, homeostasis and repair. *Development*. 2020; 147(2), dev184754.
99. Zhang Q, Wang H, Udagawa J, Otani H. Morphological and morphometric study on sphenoid and basioccipital ossification in normal human fetuses. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(3):138-148.
100. Zimmerer RM, Sander AK, Schönfeld A, Lethaus B, Gellrich NC, Neuhaus MT. Congenital Mandibular Hypoplasia: Patient-Specific Total Joint Replacement as a Line Extension in the Treatment of Complex Craniofacial Anomalies. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2022:1-9.