

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

С.Ю. Паліс, О.В. Цигикало, Н.Б. Кузняк, Р.Р. Дмитренко

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ТА БУДОВИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В
ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ**

Монографія

**Чернівці,
БДМУ
2022**

УДК 611.31.013:611.716.4.018

П14

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 6 від 23 грудня 2021 року)

Автори: С.Ю. Паліс, О.В. Цигикало, Н.Б. Кузняк, Р.Р. Дмитренко

Рецензенти:

Попадинець О.Г. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;

Федонюк Л.Я. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України;

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

Особливості морфогенезу та будови нижньої щелепи в пренатальному періоді онтогенезу людини: монографія / С.Ю. Паліс, О.В. Цигикало, Н.Б. Кузняк, Р.Р. Дмитренко. Чернівці: БДМУ, 2022. 157 с., іл. 105, табл. 7, бібл. 211.

У монографії наведені розширені та доповнені відомості про особливості морфогенезу та будови нижньої щелепи у внутрішньоутробному періоді розвитку людини: уточнені джерела, час закладки та особливості хронологічної послідовності морфогенезу нижньої щелепи людини завдяки використанню комплексу класичних та новітніх методів морфологічного дослідження та медичної діагностичної візуалізації. Результати дослідження можуть бути застосовані в лабораторіях скринінгу морфологічного матеріалу для оцінки ступеня дозрівання та прогнозування життєздатності плодів людини, ранньої малоінвазивної діагностики можливих анатомічних варіантів та вроджених вад. На основі отриманих даних можуть бути розроблені морфологічні критерії норми, діагностичні алгоритми анатомії нижньої щелепи та її структур у динаміці пренатального розвитку, що дозволить удосконалити заходи з пренатальної діагностики та розробити методи хірургічної корекції природжених вад зубо-щелепної системи.

УДК 611.31.013:611.716.4.018

© С.Ю. Паліс, О.В. Цигикало, Н.Б. Кузняк, Р.Р. Дмитренко, 2022
© БДМУ, 2022

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ПЕРЕДМОВА.....	6
ВСТУП (Цигикало О.В.).....	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) (Паліс С.Ю.).....	9
1.1. Особливості морфогенезу нижньої щелепи людини в ранньому періоді онтогенезу.....	9
1.2. Топографо-анатомічні особливості нижньої щелепи.....	15
1.3. Морфологічні передумови розвитку варіантів будови та вроджених вад нижньої щелепи людини.....	18
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ (Кузняк Н.Б.).....	22
2.1. Матеріал дослідження.....	22
2.2. Методи морфологічного дослідження.....	23
2.2.1. Антропометрія.....	23
2.2.2. Ін'єкція судин.....	24
2.2.3. Рентгенографія.....	25
2.2.4. Макромікроскопія.....	25
2.2.5. Гістологічне та гістотопографічне дослідження.....	26
2.2.6. Тривимірне комп'ютерне реконструювання.....	26
2.2.7. Морфометрія.....	30
2.2.8. Статистичний аналіз.....	30
2.2.9. Інноваційне забезпечення дослідження.....	32
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ЗАРОДКОВОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р.).....	33
3.1. Особливості закладки лицевого відділу голови людини.....	33
3.2. Особливості розвитку щелепно-лицевої ділянки на 5-му тижні пренатального періоду онтогенезу людини.....	39

3.3. Морфологічні особливості структур щелепно-лицевого апарата на 6-му тижні пренатального періоду розвитку людини	44
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ПЕРЕД-ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р.) ...	
4.1. Морфологічна характеристика тканинних структур щелепно-лицевого апарата на 7-му тижні пренатального періоду розвитку людини.....	51
4.2. Морфологічна характеристика щелепно-лицевого апарата людини на 8-му тижні розвитку	61
4.3. Морфологічні особливості тканинних структур щелепно-лицевого апарата людини на 9-му тижні внутрішньоутробного розвитку	68
4.4. Становлення структур щелепно-лицевого апарата впродовж 10-го тижня пренатального періоду онтогенезу людини	78
4.5. Морфологічна організація тканинних структур щелепно-лицевого апарата впродовж 11-12-го тижнів пренатального періоду онтогенезу людини	85
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАНТНОЇ АНАТОМІЇ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ (Дмитренко Р.Р.) ..	
95	
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ (Дмитренко Р.Р.)	
108	
АНОТАЦІЯ (англійською мовою)	
146	
ЛІТЕРАТУРА	
150	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВУР – внутрішньоутробний розвиток;

НЩ – нижня щелепа;

Об. – об'єктив;

Ок. – окуляр;

ТКД – тім'яно-куприкова довжина;

ТПД – тім'яно-п'яткова довжина;

ПЕРЕДМОВА

Вивчення джерел, термінів, хронологічної послідовності морфологічних змін, з'ясування критичних періодів та особливостей розвитку анатомічної будови зубо-щелепної системи в пренатальному періоді онтогенезу людини є актуальним напрямком морфологічного дослідження, який сприяє вирішенню важливої медико-соціальної проблеми – удосконаленню методів профілактики, ранньої діагностики та ефективної корекції вроджених вад і лікування набутих захворювань нижньої щелепи (НЩ) людини.

Вади розвитку щелепно-лицевої ділянки людини посідають третє місце серед аномалій розвитку. З них 70 % становлять вроджені незрощення верхньої губи та піднебіння, а 30 % – різні форми краніосиностозів та черепно-лицевих дизостозів [1, 2]. Постійне зростання частоти природжених та набутих вад зубо-щелепної системи людини і, зокрема, НЩ потребують й надалі комплексних досліджень морфогенезу та особливостей просторово-часової динаміки формоутворення органа в ранньому періоді онтогенезу людини. Незважаючи на велику кількість наукових праць, присвячених вивченню будови зубо-щелепної системи, є нестача комплексних досліджень розвитку НЩ в динаміці внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини, не визначені критичні періоди морфогенезу НЩ.

ВСТУП

Морфологічний опис структур щелепно-лицевої ділянки, зокрема особливостей розвитку НЩ, відстає від сучасних запитів практичної медицини. Зазвичай для вивчення цих питань використовують експериментальні моделі (лабораторні тварини) [3]. На пізніх стадіях краніофасіального розвитку людини застосовують методи створення та аналізу двовимірних реконструкцій [4, 5]. Даних про закономірності та особливості перебігу морфогенезу НЩ впродовж пренатального періоду онтогенезу людини є недостатньо. Відомі лише фрагментарні дослідження – зокрема щодо морфогенезу нижньої щелепи у передплодів людини [6, 7, 8].

З метою визначення особливостей розвитку та просторово-часової динаміки формоутворення нижньої щелепи в пренатальному періоді онтогенезу, з'ясування кореляційних закономірностей конституційної та статеві-вікової мінливості нижньої щелепи у плодів людини, ми дослідили препарати 30 зародків, 30 передплодів та 60 плодів людини.

Під час проведення дослідження використовувалась антропометрія застосована для встановлення віку пренатального розвитку та визначення коефіцієнту конституційного типу плодів людини; ін'єкція судин – для ідентифікації та вивчення дрібних кровоносних судин; рентгенографічні методики – для вивчення особливостей форми НЩ у плодів людини; макромікроскопія – для з'ясування особливостей будови НЩ в передплодовому та плодовому періодах онтогенезу людини; виготовлення гістологічних зрізів – для вивчення мікроскопічної будови НЩ у зародків та передплодів людини; морфометрія – для отримання даних про розміри НЩ; комп'ютерне тривимірне реконструювання – для з'ясування форми, особливостей топографії, отримання цифрових морфометричних даних НЩ; статистичний аналіз – для оцінки ступеня вірогідності одержаних результатів, з'ясування кореляцій між органометричними даними, статтю, віком та конституційним типом НЩ у плодів людини.

Уперше за допомогою комплексу методів морфологічного дослідження з'ясовано особливості динаміки просторово-часових перетворень НЩ та її морфологічних змін упродовж плодового періоду пренатального онтогенезу людини. Розширене та доповнене вчення про морфогенез та будову НЩ у внутрішньоутробному періоді розвитку людини: уточнені джерела, час закладки та особливості хронологічної послідовності морфогенезу НЩ людини завдяки використанню комплексу класичних і новітніх методів морфологічного дослідження та медичної діагностичної візуалізації. Вперше визначені закономірності просторово-часової динаміки формоутворення НЩ в ранньому

періоді онтогенезу людини. Вперше з'ясована конституційна та статеві-вікова мінливість НЩ на основі визначення конституційних типів плодів людини і їх кореляційного аналізу із статтю та віковим періодом пренатального розвитку.

Уперше визначені критичні періоди розвитку та формоутворення НЩ людини. Вперше створені тривимірні реконструкції та математичні моделі НЩ людини, що є важливим морфологічним підґрунтям для з'ясування її функціональної морфології та прогнозування ступеня життєздатності плода, раннього визначення меж індивідуальної анатомічної мінливості, встановлення критеріїв нормального морфогенезу структур НЩ у плодів людини і профілактики природженої патології лица та зубо-щелепної системи.

Одержані дані є науковим теоретичним підґрунтям для наступних експериментальних, порівняльно-анатомічних та порівняльно-ембріологічних досліджень, зокрема в клінічній анатомії, гістології, ембріології, стоматології. Результати дослідження можуть бути застосовані в лабораторіях скринінгу морфологічного матеріалу для оцінки ступеня дозрівання та прогнозування життєздатності плодів людини, ранньої малоінвазивної діагностики можливих анатомічних варіантів та вроджених вад. Виконане дослідження поглиблює, доповнює й уточнює відомості про віковий морфогенез структур лицевої ділянки людини.

На основі отриманих даних можуть бути розроблені морфологічні критерії норми для потреб сучасних та новітніх методів медичної діагностичної візуалізації НЩ у динаміці пренатального розвитку, що дозволить удосконалити заходи з пренатальної діагностики та методи хірургічної корекції природжених вад зубо-щелепної системи людини.

Матеріали монографії можуть бути використані у навчальному процесі кафедр анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, стоматології, дитячої хірургії тощо, а також під час написання навчальних підручників та посібників.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

1.1. Особливості морфогенезу нижньої щелепи людини в ранньому періоді онтогенезу

Виокремлення голови, як частини тіла людини відбувається протягом 3-4-го тижнів ВУР внаслідок потовщення переднього кінця нервової трубки зародка, навколо якого в подальшому із мезенхіми утворюються кістки черепа. При цьому остеогенез відбувається з гетерогенних зачатків [9] внаслідок дивергентної диференціації ембріонального матеріалу [10].

Із філогенетичної точки зору, найдревнішими є кістки основи черепа [11], які розвиваються на місці раніше утвореного хряща (непрямий остеогенез). Кістки, що формують склепіння мозкового відділу черепа, розвиваються в результаті десмогенного скостеніння мезенхімальних закладок (прямий остеогенез), а кістки лицевого відділу черепа формуються із закладок зябрових дуг [12, 13].

У зародковому періоді розвитку людини, передусім, із мезенхіми відбувається закладка основи мозкового відділу черепа, яка складається із двох пар хрящових пластинок. Кожна з них отримала назву прехордальних і паракордальних пластинок. Прехордальні пластинки локалізуються в ділянці переднього мозкового пухиря, а паракордальні – з боків від хорди, яка виникає у 2,5-тижневого зародка людини у вигляді округлого тяжа [12, 14].

Мезенхіма, яка розміщена ростральніше від прехордальних пластинок, у подальшому утворює хрящові носові зачатки, які згодом заміщуються кістковою тканиною. Ці кістки утворюють стінки носової порожнини. Із мезенхіми, яка локалізується вентральніше паракордальних пластинок, утворюються зяброві дуги – джерела формування вісцерального відділу голови [9, 12, 13, 15]. Цей процес починається із утворення ротової бухти (стомодеума) шляхом прогинання на вентральному боці голови у 3-х-тижневого зародка. Вона розміщена між мозковим пухирем та серцевим виступом, а її дно вистелене ектодермою.

Чіткої однозначної думки щодо термінів появи перших ознак стомодеума, які наводяться в різних літературних джерелах, немає. Так, за одними даними, вперше ротова бухта стає помітною на 3-му тижні [16, 17, 18, 19, 20], або наприкінці 3-го тижня [21, 22]. За даними інших авторів, її формування починається на 4-му тижні ембріогенезу [9, 15, 23, 24], коли вона вже добре виражена [25], або й пізніше, у зародків 5,0-5,5 ТКД [26]. Існують дані про те,

що впродовж 2-го тижня ВУР [27] і навіть раніше – на 12-й день ембріогенезу [28] між переднім мозковим пухирем та серцевим виступом стає ледь помітним вгинання ектодерми, яка являє собою первинну ротову ямку. По мірі заглиблення в мезенхіму, первинна ротова ямка своїм дном утворює контакт з ентодермою сліпого кінця передньої кишки, при цьому утворюючи глоткову (фарингіальну) мембрану, яка вистелена з боку ротової бухти ектодермою, а зі сторони передньої (глоткової) кишки – ентодермою, між якими немає прошарку мезенхіми, що досить важливо [29].

На 3-му тижні [16, 17, 18, 19], або до кінця 4-го тижня ВУР [30, 31], а за деякими даними, пізніше – у зародків 6,8-7,9 ТКД (5 тижнів) [32, 33] фарингіальна мембрана редукується з проривом, утворюючи первинну ротову порожнину, яка сполучається з порожниною передньої кишки.

В утворенні вторинної ротової порожнини бере участь і передній відділ глоткової кишки, біля якої з боків задньої частини голови та шиї на 3-му – 4-му тижні формуються філогенетичний зябровий апарат, який являє собою 5, а за іншими джерелами – 4 парних випинання ентодерми глоткової кишки в мезенхіму. Із зовнішнього боку в період 4-го тижня ВУР людини назустріч ентодермальним кишеням вгинається ектодерма, утворюючи при цьому зяброві щілини.

Білатерально розташовані вгинання ектодерми розділені між собою 5-ма парними валикоподібними потовщеннями, які своїми дистальними кінцями ростуть назустріч один одному. У кінцевому результаті вони сполучаються між собою по серединній лінії, утворюючи зяброві дуги. Хронологічно спочатку з'являється наприкінці 3-го тижня I (краніальна) дуга, на 24 добу – II дуга, на 26 – III і на 28 добу – IV [34], які беруть участь у формуванні вісцерального відділу голови, під'язикової кістки та суміжних структур [35].

Краніальна дуга отримала назву нижньощелепної (мандибулярної) через те, що з неї розвиваються нижня та верхня щелепи. Основу зябрових дуг складає мезенхіма, яка вкрита ззовні ектодермою, а із середини вистелена ентодермою [36, 37].

У формуванні щелепно-лицевого апарата беруть участь 5 відростків: непарний лобовий, або носолобовий, і два парних – верхньощелепний і нижньощелепний, які виникають ще до проривання глоткової мембрани [9, 10, 11, 38]. Всі 5 відростків разом обмежують первинну ротову порожнину (стомодеум).

Носолобовий відросток є похідним ектодерми і мезенхіми та обмежує передній мозок, а дві пари верхньо- та нижньощелепних відростків є елементами краніальної зябрової дуги, яка відокремлюється у зародків 2,5-4,5 мм ТКД, а вік – 3 [39] – 4 тижні ВУР [38]. Спочатку лицеві відростки слабо

виражені, але вже на 5-му тижні ВУР вони стають більш помітними. Вони досить швидко ростуть назустріч один одному і до кінця 7-го тижня ВУР зближаються [40, 41]. Згідно інших даних [42], їх зрощення розпочинається на тиждень раніше – у зародків 11-14 мм ТКД.

Із нижньощелепних відростків розвиваються НЩ і суміжні м'які тканини [43, 44]. Зачатки НЩ та прилеглих тканин чітко визначаються у зародків 5-го тижня ВУР 7-9 мм ТКД [31], а до кінця 6-го тижня ВУР з'являються вже жувальні та м'які м'язи [45, 46].

У більшості джерел наводяться дані про те, що формування НЩ відбувається в кінці 5-го тижня ВУР внаслідок наближення та зростання між собою білатерально розташованих нижньощелепних відростків [31, 44]. У цей період відбувається завершення мезенхімальної стадії розвитку та починається закладка хрящової та кісткової основ всього щелепно-лицевого апарата в цілому і нижньощелепних відростків зокрема. Перш за все, ці процеси прослідковуються в проксимальних відділах цих відростків, де з'являються хондрогенні зачатки, які ростуть у вентральному напрямку, утворюючи так звані Меккелеві хрящі [47, 48, 49]. Ця парна структура попередньо складає основу нижньощелепної дуги. Згідно з даними Wyganowska-Świątkowska M. et al. [48], вперше хрящі Меккеля спостерігаються на 5-му тижні ВУР у вигляді компактно розміщених дрібних клітин овальної форми, які оточені по периферії шаром хондроцитоподібних клітин. Проте Radlanski R.J. et al. [6] описують появу хрящів Меккеля тільки на 6-му тижні ВУР. Надалі вони чітко визначаються на всьому протязі нижньощелепних відростків. Дистальні кінці цих хрящів сходяться поблизу серединної лінії, а проксимальні кінці розташовані поблизу основи черепа та беруть участь в утворенні слухових кісточок (молоточка і коваделка) [48].

НЩ починає свій розвиток шляхом перетинчастого остеогенезу, але її подальший ріст пов'язаний із появою вторинних хрящів (найбільш важливим серед яких є виростковий хрящ). Вони беруть участь у формуванні парних виросткового та вінцевого відростків [6, 50, 51].

На початку 5-го тижня ВУР центральна частина хряща Меккеля сформована щільно упакованими клітинами овальної форми, які є помітно меншими, ніж клітини, які оточують хрящі. Вони є немовби своєрідним осередком, з якого розпочинається формування хряща. По периферії клітин починає утворюватись охрястя. Наприкінці 5-го тижня розвитку хрящ Меккеля набуває постійної овальної форми і простягається від вушного пухирця аж до підборідного симфізу [52, 53]. Як зазначають Wyganowska-Świątkowska M. et al. [48], у цей період ВУР поблизу нижнього краю хряща розташований підборідний нерв [54, 50], де спостерігається первинний центр скостеніння НЩ.

В інших джерелах [55, 56] наводяться дані про появу первинного центру скостеніння тільки наприкінці 6-го тижня ВУР. Ці дослідники не виключають появи таких центрів осифікації в інших відділах зачатка НЩ. По серединній лінії хрящі Меккеля розділяє тонкий шар мезенхіми. Поблизу слухового пухирця завдяки конденсації мезенхіми формуються слухові кісточки – молоточок та коваделко [47, 48].

На початку 6-го тижня ВУР, згідно досліджень Wyganowska-Świątkowska M. et al. [48], Przysańska A. et al. [50], у ділянці симфізу хрящ Меккеля збільшується і вигинається вгору. Проте Radlanski R.J. et al. [6] стверджують, що хрящ набуває U-подібної форми та може мати три види викривлень. Відстань між хрящами збільшується в ділянці нижнього краю. На цьому етапі волокна підборідно-під'язикового, підборідно-язикового, щелепно-під'язикового м'язів прикріплені до нижнього краю хряща [45]. Позаду зовнішнього слухового ходу спостерігаються хрящі молоточка та коваделка, які в подальшому з'єднуються із заднім кінцем хряща Меккеля.

Впродовж 6–7-го тижнів ВУР зовні від меккелевих хрящів з'являється закладка НЩ, яка виникає безпосередньо із прилеглої мезенхіми [57]. Спостерігається невелика увігнутість хряща в осередку первинного скостеніння НЩ, а надалі її осифікація відбувається вздовж усього хряща. Наприкінці 7-го тижня скостеніння НЩ відбувається не тільки дистально від первинного центру, а й у підборідній ділянці [58].

Упродовж 8-го тижня ВУР триває подальша осифікація НЩ і, зокрема, її гілок. Фалин Л.И. [18, 19] стверджує, що скостеніння НЩ відбувається за рахунок мезенхіми, а хрящ Меккеля в цьому участі не бере. Проте, Przysańska A. et al. [58], Radlanski R.J. et al. [56] описують і осифікацію хряща. Нижній комірковий нерв проходить між хрящами та осифікованою частиною НЩ [59, 60, 61]. Хрящ Меккеля починає втрачати свою чітку і з гладкими контурами форму, а відстань між задніми кінцями хрящів зростає. Осифіковані гілки НЩ слугують місцем для прикріплення жувальних м'язів і розташовані по обидва боки від хряща, а основа НЩ оточує його знизу та збоку [62, 63]. Тіло щелепи набуває U-подібної форми. Наприкінці 8-го тижня ВУР НЩ випинається вперед до носо-верхньощелепного комплексу, хрящ Меккеля видовжується. Клітини хряща стають кулястими, вакуолізуються та втрачають свої ядра. Трапляються ділянки поліядерності. Їх наявність означає формування кістковомозкової порожнини, що є характерною ознакою ендохондрального скостеніння. Окістя НЩ знаходиться в тісному контакті з хрящем і утворює виступи, які входять до хряща з боку щоки [64, 65].

З 9-го по 12-й тижні ВУР спостерігаються кілька критичних періодів розвитку НЩ, пов'язаних з утворенням скронево-нижньощелепного суглоба,

об'єднанням двох частин щелепи в одну, формуванням кінцевих точок прикріплення м'язів, а також початком регресивних змін у хрящах [45, 46].

Упродовж 9-го тижня ВУР хрящ Меккеля проходить через усю НЩ і все ще з'єднаний із слуховими кісточками [47, 48, 49]. Як тільки велика частина м'язових волокон переміщується з хряща на НЩ, він втрачає контакт з кісткою і площа його поперечного перерізу зменшується. За одними джерелами, хрящ Меккеля у підборідному відділі зазнає скостеніння і стає складовою частиною НЩ, відбувається й подальша вакуолізація клітин хряща [66]. В інших роботах [67, 68] автори не спостерігали перетворення його в остеогенні зачатки. Охрястя стоншується та одночасно в центрі з'являються ділянки поліядерності. У ділянці симфізу структура хряща залишається без змін.

Наприкінці 12-го тижня ВУР відбувається скостеніння хряща, переважно по нижньому краю. Кісткові балки в НЩ утворюють борозну, яка відкрита в бік ротової порожнини. У подальшому до неї наближуються зачатки зубів, а вздовж її дна проходять судини та коміркові нерви [69, 70]. Поступово кількість кісткових балок збільшується і вони утворюють зачаток губчастої речовини тіла НЩ. Проміжки заповнюються пухкою сполучною тканиною, судинами та кістковим мозком [71, 72]. Подальший ріст країв борозни призводить до утворення коміркового відростка НЩ [57, 73, 74]. У цей період задній кінець майбутньої НЩ вступає в зв'язок з лускою скроневої кістки, утворюючи скронево-нижньощелепний суглоб, в якому розвивається суглобовий диск [75]. Гілки щелепи у своєму розвитку проходять спочатку хрящову стадію, а вже потім осифікуються. Незважаючи на те, що хрящ Меккеля не є джерелом розвитку певної тканини НЩ, його вузлові залишки можна спостерігати в ділянці нижньощелепного симфізу наприкінці плодового періоду онтогенезу [74, 76].

Гілки НЩ спочатку закладаються як ущільнення волокнистої тканини, яка, хоча і є продовженням зачатка тіла НЩ, розташована дещо латеральніше від хряща Меккеля. Подальший розвиток гілки НЩ пов'язаний зі зворотним поширенням осифікації від тіла щелепи та з появою вторинного хряща. Між 10-м і 14-м тижнями ВУР у межах зачатка НЩ розвиваються три вторинних хряща. Найбільшим і найважливішим з них є виростковий хрящ, який, як випливає з назви, з'являється нижче фіброзного суглобового шару майбутнього виростка. Дані дослідники [77, 78] вважають, що за рахунок поширення і наступного скостеніння вважається, що цей хрящ крім всього є важливим центром росту НЩ приблизно до 16-го року життя.

Існують певні суперечності щодо ролі виросткових хрящів у рості НЩ. За одним із поглядів [79, 80] продовження проліферації хряща, перш за все, відповідає за збільшення як довжини НЩ, так і висоти її гілки. На противагу

йому, припускається, що проліферація виросткового хряща є відповіддю на ріст, а не його причиною [63, 81].

Менш важливі тимчасові, вторинні хрящі, які візуалізуються пов'язаними з вінцевим відростком і в ділянці нижньощелепного симфізу [82, 83].

Головка скронево-нижньощелепного суглоба формується шляхом ендесмального скостеніння. У ділянці майбутньої суглобової головки, де одночасно формується й суглобова ямка, до кінця 2-го місяця ВУР спостерігається конденсація мезенхімальних клітин. На 10-12-му тижні ВУР їх агрегація набуває форми, яка подібна до суглобової головки. У подальшому відбувається утворення хряща, який потім поступово замінюється кістковою тканиною. Під час 12-го тижня ВУР у мезенхімі з'являються дві розщілини, які утворюють верхню та нижню суглобові порожнини. Залишок проміжної мезенхіми є зачатком внутрішньосуглобового диску. Суглобова капсула розвивається з ущільнення мезенхіми, яка оточує зачаток суглоба [67, 84].

Хронологія формування жувальних м'язів людини в наукових джерелах описана неповно та фрагментарно. Згідно сучасним уявленням, одразу після зрощення нижньощелепних відростків, у поверхневій структури лиця врастають мезодермальні клітини першої та другої вісцеральних дуг, отже вони є джерелом розвитку жувальних та мимічних м'язів, зачатки яких стають помітними у зародків на 8-му тижні ВУР [68].

Жувальні м'язи формуються з нижньощелепної дуги. На початку 8-го тижня ВУР визначається формування латерального крилоподібного м'яза [68]. Дослідники зазначають, що протягом 11-20-го тижня ВУР жувальні м'язи людини складаються з м'язових пучків, які перебувають на різних стадіях розвитку міотубул [45, 67]. При цьому на 13-14-тижнях ВУР у жувальному і скронево-м'язах виявляються нервово-м'язові веретена.

На 4-му місяці ВУР, окрім міотубул, м'язи складаються також і з м'язових волокон.

Ріст та скостеніння НЩ триває до періоду новонародженості. Майже до кінця внутрішньоутробного розвитку вона є парною і з'єднана по серединній лінії волокнистим хрящем [34, 85]. Незадовго до народження грубоволокниста кісткова тканина щелепи заміщується пластинчастою та з'являються перші гаверсові системи (канали) [52, 86].

Ріст НЩ відбувається завдяки перебудові кістки. У загальному плані збільшення висоти тіла відбувається в першу чергу за рахунок формування губчастої кісткової тканини, хоча деяка частина кісткової тканини також утворюється вздовж нижнього краю НЩ. Збільшення довжини НЩ здійснюється завдяки утворенню кісткової тканини (нашарування кістки) на задній поверхні її гілки з компенсаторною резорбцією на її передній поверхні,

що супроводжується збільшення кісткової тканини на задній поверхні вінцевого відростка та резорбцією на передній поверхні виростка. Збільшення ширини НЩ здійснюється шляхом нашарування кістки на зовнішній поверхні НЩ та її резорбції на внутрішній поверхні.

Аналіз наукової літератури показав, що, незважаючи на велику кількість наукових праць, присвячених вивченню будови зубо-щелепної системи, існує брак комплексних досліджень розвитку та будови НЩ, який би охоплював весь пренатальний період – від закладки і до становлення її дефінітивної будови. Тому існує потреба у з'ясуванні хронологічної послідовності просторових та структурних перетворень, визначення критичних періодів морфогенезу НЩ впродовж внутрішньоутробного розвитку.

1.2. Топографо-анатомічні особливості нижньої щелепи

НЩ являє собою тверду основу нижньої частини лицевого відділу голови і майже завжди визначає її форму. За своїм розвитком, НЩ належить до плоских кісток, має підковоподібну форму, є непарною, проте складається з двох половин, які між собою з'єднанні підборідним симфізом, що заміщується кістковою тканиною протягом 1-2 років після народження. НЩ є єдиною рухливою та найбільшою кісткою лицевої частини черепа [65]. Розрізняють тіло НЩ, яке розташоване горизонтально, та дві гілки, спрямовані вгору. Тіло НЩ товще за її гілки. Гілки НЩ мають два відростки: суглобовий, який формує суглоб із скроневою кісткою; вінцевий, який слугує місцем прикріплення скроневого м'яза. Між ними знаходиться вирізка НЩ. Гілка НЩ утворює з її тілом кут щелепи. Тіло НЩ складається із масивної основи, на якій розташований альвеолярний відросток. Спереду тіло щелепи має потовщення і закінчується підборідним виступом.

Найбільша висота тіла НЩ визначається на рівні різців, а найменша – біля 3-го великого корінного зуба. Товщина тіла найбільша в ділянці великих кутніх зубів, найменша – на рівні малих. Поперечний розріз тіла щелепи в різних ділянках має неоднакову форму. Так, на рівні фронтальної групи зубів вона подібна до трикутника, основа якого обернена донизу, а в ділянці бічної групи зубів – навпаки.

Підборідний виступ знаходиться по середині зовнішньої поверхні тіла щелепи, має вигляд трикутника, вершина якого розміщена між центральними різцями. Виступ розширюється ближче до основи щелепи. На основі щелепи з кожного боку виступає підборідний горбик. Також, деякі автори зазначають, що біля виступу можуть знаходитись кісточки, так звані *ossicula mentalia* [87]. Вони можуть бути наслідком утворення самостійних ділянок скостеніння симфізу НЩ.

Вище та латеральніше від підборідного горбика НЩ розташований підборідний отвір, через який виходять на передню поверхню лица підборідний нерв та однойменні кровоносні судини. Сталої топографії цей отвір не має. Більшість авторів вважає, що він знаходиться між 1-м та 2-м малими кутніми зубами, на рівні верхівок їх коренів [88]. Проте, є згадки про те, що його локалізація може змінюватись аж від рівня 1-го малого кутнього зуба, до проміжку між 2-м малим кутнім та 1-м великим кутнім зубами [89, 90]. Частіше підборідний отвір відкривається у напрямку назад і вгору, але бувають випадки, коли він відкривається до переду. Відстань від основи щелепи до підборідного отвору складає у дорослих від 10-18 мм. Форма отвору частіше нагадує овал, рідше – коло. У деяких наукових джерелах зустрічається інформація про наявність додаткового підборідного отвору, або взагалі про його відсутність [91, 92, 93]. Також у окремих випадках можливе формування серединного підборідного каналу. Вважається, що він є залишком венозних каналів, які у плода проходять від симфізу НЩ до підборідного отвору [94, 95].

Дорсально від підборідного отвору проходить коса лінія, яка прямує до переднього краю гілки НЩ. Біля 2-го великого кутнього зуба на цій лінії знаходиться підмолярна горбистість.

Внутрішня поверхня тіла щелепи має складний кістковий рельєф, що зумовлено прикріпленням низки м'язів. По серединній лінії виступає підборідна ость, яка формується в місці скостеніння симфізу щелепи та слугує місцем початку підборідно-під'язикового та підборідно-язикового м'язів. У свою чергу, підборідна ость мінлива за формою. Одні автори стверджують [96, 97], що вона складається з трьох горбиків, рідше – чотирьох, інші описують її у формі гребеня або двох горбиків [98, 99]. Біля ості розташований отвір для гілки під'язикової артерії.

Латеральніше від підборідної ості, біля нижнього краю НЩ знаходиться двочеревцева ямка, до якої кріпиться однойменний м'яз. Дещо вище цієї ямки розміщена під'язикова ямка – ложе прилягання під'язикової слинної залози. Ці дві ямки між собою розмежовує щелепно-під'язикова лінія, яка проходить косо ззаду і вгору до внутрішньої поверхні гілки НЩ. Вона є місцем прикріплення щелепно-під'язикового м'яза та частини верхнього констриктора глотки. Нижче щелепно-під'язикової лінії та її латеральної частини проходить однойменна борозна для щелепно-під'язикового судинно-нервового пучка. За даними її дослідників [100, 101], вона може бути зігнута, або прямою. Інколи (досить не часто) може утворювати навіть канал.

Гілка НЩ має зовнішню та внутрішню поверхні, передній та задній краї та зверху закінчується вінцевим та суглобовим відростками. Задній край гілки є продовженням нижнього краю тіла щелепи, а в місці переходу утворюється кут

НЩ. Інколи в ділянці кута простежується відросток [102]. На зовнішній поверхні гілки НЩ знаходиться жувальна горбистість, яка є місцем прикріплення жувального м'яза, а з внутрішньої поверхні навпроти неї – крилоподібна горбистість, до якої прикріплюється сухожилок медіального крилоподібного м'яза. Медіальний бік цього м'яза вкритий міжкрилоподібною фасцією [103]. До кута НЩ між присереднім крилоподібним і жувальним м'язами прикріплюється шило-нижньощелепна зв'язка. Передній край гілки НЩ з бічної сторони є продовженням косої лінії, а з медіальної сторони він бере початок біля останньої зубної комірки у вигляді щічного гребеня, до якого прикріплюється щічний м'яз.

На внутрішній поверхні гілки НЩ, ближче до середини, розташований нижньощелепний отвір, який є входом до каналу НЩ. Зпереду та зверху цей отвір прикриває кістковий язичок, який може мати різну величину. До язичка прикріплюється крилоподібно-нижньощелепна зв'язка. Отвір НЩ знаходиться на відстані 10 – 25 мм від переднього краю гілки, від заднього краю – на 9-20 мм, від вирізки НЩ – на 17-29 мм та від кута – на 15-35 мм [104, 105].

Канал НЩ поділяють на низхідну, горизонтальну та кінцеву частини. Стінки каналу побудовані із компактної речовини та мають отвори, через які проходять гілки нижньощелепного нерва та судин до зубів. Горизонтальна частина переважно має прямий напрямок, проте деякі автори відмічають, що канал НЩ може мати вигнуту у вигляді синусоїда форму. Він на рівні великих кутніх зубів робить вигин опуклістю донизу, а при підході до підборідного отвору – догори. Найнижча точка каналу НЩ знаходиться на рівні першого і другого кутніх зубів і вона варіабельна для правої і лівої половин НЩ [106, 107, 108]. Стінки, що формують канал НЩ і виокремлюють його від губчастої речовини кістки, являють собою компактну кісткову речовину, їх товщина на всьому протязі каналу (від нижньощелепного до підборідного отворів) досить стала у віковому аспекті як у чоловіків, так і у жінок [86]. Залежно від відстані, на якій канал проходить від верхівок коренів зубів, можна виділити три варіанти проходження каналу: високе, середнє, низьке, що необхідно враховувати під час виконання маніпуляцій на НЩ [3, 99, 109, 110, 111].

Наукові джерела містять дані про наявність у НЩ додаткового каналу [112, 113]. Найчастіше його отвір розташований біля отвору НЩ, біля його краю, або в позадумолярній ямці. Додатковий канал проходить дещо нижче від основного і вразі повного розвитку може мати й вихідний отвір, який розміщений поруч із підборідним [92, 93]. Зазвичай у такому каналі проходить венозна судина. Також існують дані про ще один додатковий канал, який бере свій початок біля альвеоли одного із великих кутніх зубів [3, 114, 115], та закінчується отвором біля верхнього краю отвору НЩ, або в її каналі.

Вважається, що ці додаткові канали є рудиментами венозної системи каналів щелепи, які існують у внутрішньоутробному періоді розвитку людини [116, 117, 118].

Суглобовий відросток НЩ складається із головки та шийки. Шийка НЩ досить звужена, на її передній поверхні знаходиться крилоподібна ямка, де прикріплюється один із двох сухожилків бічного крилоподібного м'яза. Головка НЩ сплюснута в передньо-задньому напрямку та витягнута в поперечному. Форма головки індивідуально мінлива та відіграє велику роль у функціонуванні жувального апарата [119].

Вирізка НЩ мінлива за розмірами (глибина та ширина). За даними дослідників [120], ширина може коливатися від 26 до 43 мм, а глибина – від 7 до 21 мм. Ці розміри враховують при виконанні знеболення нижньощелепного нерва та під час проведення хірургічних маніпуляцій у цій ділянці [121, 122, 123].

Співвідношення компактної та губчастої речовини у НЩ різниться в її частинах. У цілому, компактної речовини майже вдвічі більше ніж губчастої. Зовнішня компактна пластинка має більшу товщину, ніж внутрішня. Найбільші скупчення губчастої речовини знаходяться в головці та шийці суглобового відростка щелепи, в ділянці жувальної та крилоподібної горбистостей [124, 125].

У губчастій речовині наймасивніші кісткові балки розташовані в місці прикріплення жувального та медіального крилоподібного м'язів, де кістка отримує найбільше навантаження під час жування. В НЩ також наявні системи кісткових пластинок, які є аналогами контрфорсів верхньої щелепи та розподіляють жувальне навантаження вздовж кісток черепа. Розрізняють альвеолярний та висхідний контрфорси [126, 127]. Альвеолярний контрфорс направляється від базальної дуги до альвеолярних підвищень. Висхідний контрфорс проходить по гілці НЩ до вінцевого та суглобового відростків.

1.3. Морфологічні передумови розвитку варіантів будови та вроджених вад нижньої щелепи людини

Відомо, що знання ранніх стадій пренатального розвитку та визначення особливостей процесів органогенезу, при яких наслідки однієї стадії перетворюються в умови наступної, є безумовним чинником, що сприяє глибокому розумінню анатомічних перетворень під час нормального ВУР [128]. Природжені вади розвитку (ПВР) посідають одне з перших місць у структурі причин дитячої смертності та інвалідності [129]. Незважаючи на вагомі досягнення сучасної медичної науки, все ще існують прогалини в чіткому розумінні патогенезу деяких ПВР, у визначенні ендогенних і екзогенних

факторів, що можуть мати тератогенний вплив. Отже, проблема антенатальної профілактики, ранньої діагностики та вчасної хірургічної корекції аномалій розвитку людини залишається актуальною [130, 131]. В Україні щороку народжується близько 600 дітей із ПВР щелепно-лицевої ділянки, у середньому по кожній області від 15-17 до 35-46 дітей на рік [1, 132]. ПВР лиця належать до тяжких у косметичному та функціональному відношенні дефектів розвитку, які характеризуються не лише грубими анатомічними порушеннями, але і супутніми системними розладами дихання, ковтання, мовлення тощо [133, 134].

Великий відсоток ПВР лиця припадає на щелепно-лицеву ділянку. У таких хворих розвивається великий комплекс стійких функціональних порушень. Механізм розвитку лицевого скелета людини генетично детермінований [2, 135]. Реалізація генетичної програми залежить від правильності структури спадкового геному, вчасності та певній послідовності закладки всіх тканин ембріона, нормального перебігу процесів онтогенезу, формування кісткових швів, росткових зон, синхондрозів та окістя [136, 137]. Важливу роль також відіграє функція жувальних, м'язових м'язів та м'язів язика, вплив яких на верхню та нижню щелепи проявляється вже у внутрішньоутробному періоді розвитку людини. При ПВР лиця значно порушується структура низки компонентів складного механізму морфогенезу лицевого скелета [133].

Згідно з міжнародною класифікацією захворювань МКХ-X (1996 р.), серед ПВР, деформацій та хромосомних аномалій (Q00-Q99) до вад лиця належать: 1) Q10 – Q18 ВВР ока, вуха, лиця та шиї. 2) Q35-37 Заяча губа та розщілина піднебіння. 3) Q67 Природжені кістково-м'язові деформації голови, лиця: асиметрія, здавлення лиця, доліхоцефалія, плагіоцефалія. 4) Q75 ПВР кісток черепа та лиця: краніосиностоз, черепно-лицевий дизостоз, гіпертелоризм, макроцефалія, щелепно-лицевий дизостоз, очно-щелепний дизостоз.

L.H. Lowe [138] наводить приклад системної класифікації ПВР середньої частини лиця, яка включає поділ залежно від ембріогенезу і анатомічного розташування: аномалії, які пов'язані з носовою порожниною (атрезія і стеноз хоан, стеноз грушоподібного отвору); носо-лобовою ділянкою (дермоїдні та епідермоїдні кісти, носові гліоми, енцефалоцеле); носо-слізним каналом (стеноз носо-слізного каналу, кіста слізного мішка); краніофациальні синдроми (акроцефалосиндактилія I типу – синдром Аперта, нижньощелепно-лицевий дизостоз – синдром Трічер Колінз).

Синдроми першої та другої зябрових дуг включають в себе групу аномалій, які виникають у результаті порушень процесу формування першої зябрової щілини, першої та другої зябрових дуг, що її замикають, а також зачатків виличної кістки [139]. Описана низка синдромів, які входять до цієї групи аномалій: некротична дисплазія, внутрішньоутробний лицевий некроз,

геміфаціальна мікросомія, гемігнатія і мікротія, отомандибулярний дизостоз, однобічний синдром Франческетті, або щелепно-лицевий дизостоз тощо [140].

До найхарактерніших ознак синдрому належать: однобічна мікрогенія, недорозвинення виличної кістки, деформації зовнішнього вуха, атрофія і парези м'язів лица та піднебіння, язика, макростомія, наявність навколоушних нориць та придатків. Проте в практичній діяльності трапляються випадки з неповним, частковим комплексом клінічних ознак – так звані абортивні, чи прості форми синдрому [141]. Ґрунтовну систематизацію цих аномалій представив у своїх роботах швейцарський окуліст Franceschetti (1949), класифікацію якого застосовують донині [142]. Згідно з Franceschetti, синдром першої та другої зябрових дуг поділяють на сім форм дизостозів, синдромів і дисморфій, а саме: 1. Нижньощелепно-фаціальний чи щелепно-лицевий дизостоз; 2. Нижньощелепний дизостоз (одно- або двобічний); 3. Око-вушний синдром (синдром Гольденхара); 4. Нижньощелепно-лицева дисплазія; 5. Дисцефалія; 6. Природжений параліч лица з вушними аномаліями; 7. Око-хребтовий синдром.

Серед вищезазначених синдромів пропонується також виділяти прості, ізольовані форми аномалій, у рамках однієї ділянки, та аномалії, що поширюються на декілька ділянок [141]. Враховуючи великий досвід виявлення та лікування синдромів першої та другої зябрових дуг, цей синдром не варто вважати однобічним типом щелепно-лицевого дизостозу чи синдрому Бері-Трічер-Колінза, як помилково стверджують деякі автори, а окремою групою деформацій [143, 144, 145]. Основна клінічна ознака, яка дозволяє диференціювати різниці між ураженням першої і другої зябрових дуг – форма збереженої вушної раковини чи її рудиментів. При синдромі першої і другої зябрових дуг вся вушна раковина деформована або повністю відсутня, а при синдромах першої зябрової дуги деформованою виявляється тільки передня її третина. Задні 2/3 вушної раковини, які формуються з переднього краю другої зябрової дуги, залишаються збереженими.

До рідкісних форм синдрому першої зябрової дуги відноситься також синдром Робена (Robin syndrome), для якого характерним є: розтвір і деформація нижньої губи та НЩ (мікрогенія), розтвір твердого і м'якого піднебіння, грубі деформації верхньої щелепи з характерним профілем у вигляді «пташиного лица», глосоптоз, а інколи і розщілина язика на дві або три частки [140, 146]. Недорозвинений язик може бути прирощеним до НЩ або до краю піднебіння. Синдром Робена вважається спадковим, у таких новонароджених спостерігається ціаноз, напади задухи (особливо в положенні на спині), порушення акту ковтання. Якщо причина такого стану новонародженого не виявляється в перші дні життя дитини, то прогноз щодо життя зазвичай не сприятливий.

Нижньощелепно-фаціальний дизостоз чи синдром Франческетті – надзвичайно рідкісне захворювання (у середньому 1 випадок на 50000 дітей, народжених живими), при якому уражуються структури, що походять із першої зябрової дуги та успадковується за домінантним типом з високою (до 90%) пенетрантністю. Характерним для цього синдрому є те, що суглобовий і вінцевий відростки НЩ гіпоплазовані, плоскі або аплазовані, поверхня тіла щелепи вигнута, кут – тупий або нормальний, гілки недорозвинуті, відростки вкриті гіаліновим хрящем. Терещенко В.А. [147] описує клінічний випадок виявлення синдрому Франческетті в новонародженого з класичними клінічними ознаками: мікрогенія, гіпоплазія виличних кісток, клиновидний ніс, очний гіпотеларизм, мікроофтальмія, деформація вушних раковин, гіпоплазія нігтьових пластин, широка грудна клітка. Після проведення додаткових методів дослідження виявлено: мікроцефалію, гіпоплазію мозолистого тіла, атрезію хоан справа, коарктацію аорти, атрофію дисків обох зорових нервів, тазову дистонію. Даний клінічний випадок є доказом системного ураження при ПВР та наголошує на особливому медичному підході для таких хворих [40, 148, 149].

Аналіз літератури демонструє, що незважаючи на багаторічні морфологічні вивчення природжених вад розвитку лица, дискусійними все ще залишаються питання відносно причин і механізмів виникнення рідкісних природжених вад розвитку. Проблема профілактики, діагностики та хірургічної корекції природжених вад розвитку щелепно-лицевої ділянки вимагає подальших наукових досліджень, що можливо здійснити завдяки застосуванню комплексу сучасних морфологічних методів дослідження з моделюванням особливостей нормального морфогенезу структур голови, та нижньої щелепи зокрема, у віковій динаміці онтогенезу людини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Дослідження особливостей морфогенезу та будови НЩ у динаміці пренатального періоду онтогенезу, з'ясування її варіантної анатомії та кореляції з конституційним типом у плодів людини потребують застосування адекватного та сучасного комплексу методів морфологічного дослідження.

У вивченні особливостей будови НЩ людини у хронологічній послідовності її пренатального розвитку – від закладки і до встановлення основних рис її дефінітивної будови наприкінці плодового періоду ВУР – вагомого значення набуває раціональна методологія морфологічного дослідження, зокрема, певний алгоритм задіяних методик, адекватність їх поєднання та наукова репрезентативність зіставлення класичних методів досліджень із сучасними методами медичної діагностичної візуалізації [152; 153]. Виконання етапів наукового дослідження в раціональній послідовності забезпечує не тільки високу вірогідність і статистичну цінність отриманих результатів, але й раціональне використання матеріалу [154].

Дослідження проведено на препаратах 30 зародків, 30 передплодів та 60 плодів людини безпосередньо в комунальній медичній установі «Чернівецьке патологоанатомічне бюро» згідно договору про співпрацю.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., №944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 4 від 20.12.2018 р.) не виявлено порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи.

Періоди ВУР систематизовані за класифікацією Г. А. Шмідта (1955), яку ми вважаємо найбільш логічно обґрунтованою, та з урахуванням Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, затвердженої Наказом МОЗ України № 179 від 29 березня 2006 р. Вік об'єктів визначали за зведеними таблицями Б. М. Петтена (1959)

[15], Б. П. Хватова, Ю. Н. Шаповалова (1969) [155] на підставі вимірювання тім'яно-куприкової та тім'яно-п'яткової довжин.

Спочатку проводили соматоскопію для визначення вад розвитку та анатомічних варіантів будови, наступний етапом здійснювали антропометрію для з'ясування віку та індексів конституційного типу (тільки у плодів). Зародки та передплоди фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну впродовж 3 тижнів, в фіксацію плодів здійснювали після ін'єкції кровоносних судин сумішами з барвниками, мобілізували на спеціальному каркасі в нормальному анатомічному положенні для сталості форми. Препарати між етапами дослідження зберігали в 5 % розчині формаліну.

2.2. Методи морфологічного дослідження

Ми вивчали особливості розвитку та становлення будови і топографії НЩ у послідовній динаміці внутрішньоутробного періоду розвитку людини, наслідуючи поради Б.М. Петтена [15] щодо використання історичного підходу як найдоцільнішого методологічного засобу у морфологічному дослідженні.

Для з'ясування закономірностей морфогенезу, пренатальної динаміки анатомічних змін та становлення топографії НЩ застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, які для дотримання наукової методології та для раціонального використання матеріалу застосовані в такій послідовності: 1) антропометрія; 2) ін'єкція судин; 3) рентгенографія; 4) мікромаскопія; 5) виготовлення гістологічних зрізів; 6) морфометрія; 7) тривимірне комп'ютерне реконструювання; 8) статистичний аналіз.

Під час соматоскопії визначали наявність можливих зовнішніх пошкоджень, маceraцій, з'ясовували варіанти будови і характер можливих вроджених вад. Об'єкти із аномаліями будови не залучали до вивчення та статистичного аналізу. Віковий і кількісний склад об'єктів дослідження із зазначенням застосованих методів дослідження представлений у таблиці 2.1.

2.2.1. Антропометрія. Важливим етапом морфологічного дослідження є антропометрія, яка дозволяє визначити вік об'єкта і, крім того, конституційний тип плода. Для цього всі свіжі трупи об'єктів до фіксації вимірювали для уточнення віку. Віковий склад об'єктів дослідження (див. рис. 2.1) визначали за зведеними таблицями Б. М. Петтена [15], Б. П. Хватова і Ю. Н. Шаповалова [155], А. Г. Кнорре [10] на вимірювання сантиметровою стрічкою ТКД та ТПД.

Поздовжні розміри (ТКД, ТПД) вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки; поперечні розміри, а також поздовжній і поперечний діаметр голови – за допомогою штангельного чи товстотного циркулів; обводи – за допомогою сантиметрової стрічки, кути – за допомогою кутоміра.

Таблиця 2.1

Віковий та кількісний склад об'єктів дослідження

Періоди пренаталь- ного розвитку	Вік		ТКД, мм	ТПД, мм	Методи дослідження				Всього об'єктів	
	тижні	місяці			Макро- скопичні	Мікро- скопичні	Рентгено- логічні	Реконст- рування		
Зародко- вий	3	1	1,5-3,6	—	—	3		3	3	30
	4		4,0-5,5	—	—	3	—	5	6	
	5	2	6,0-8,5	—	—	6	—	9	11	
	6		9,0-13,5	—	—	11	—	6	10	
Перед- плодовий	7	2	14,0-20,0	—	—	6	—	5	6	30
	8		21,0-30,0	—	—	4	—	4	4	
	9	3	31,0-41,0	—	—	5	—	5	5	
	10		42,0-53,0	—	—	5	—	4	5	
	11		54,0-66,0	—	—	5	—	5	5	
	12		67,0-80,0	—	—	5	—	5	5	
Плодовий	13-16	4	85,0-130,0	160,0-200,0	8	3	8	8	8	60
	17-20	5	135,0-185,0	210,0-250,0	9	4	9	9	9	
	21-24	6	190,0-230,0	255,0-300,0	9	5	9	9	9	
	25-28	7	240,0-270,0	310,0-350,0	9	4	9	9	9	
	29-32	8	280,0-310,0	360,0-400,0	9	3	9	9	9	
	33-36	9	320,0-340,0	410,0-450,0	8	4	8	8	8	
	37-40	10	350,0-370,0	460,0-500,0	8	3	8	8	8	
Всього					60	79	60	60	120	

За результатами вимірювань обчислювали коефіцієнт конституційного типу за величиною краніального індексу (Вовк Ю.Н., 2009) [156] (2.1), який є співвідношенням поперечного діаметра (відстань між найбільш віддаленими точками тім'яних горбів) та поздовжнього діаметра (відстань між надпереніссям та зовнішнім потиличним виступом), а також за співвідношенням між висотою (відстань від надперенісся до носо-остової точки) та шириною лиця (міжвилична відстань) (2.2).

$$K1 = \text{міжтім'яна відстань} / \text{лобово-потилична відстань} \times 100 \quad (2.1)$$

$$K2 = \text{висота лиця} / \text{ширина лиця} \times 100 \quad (2.2)$$

2.2.2. Ін'єкція судин. Ін'єкцію судин виконували для подальших макроскопічного, мікроскопічного, рентгенологічного досліджень та триви-

мірного комп'ютерного реконструювання [4, 157]. Трубочасті структури – кровоносні судини, заповнені поліхромними ін'єкційними сумішами, значно легше ідентифікувати після фіксації під час препарування та реконструювання. Застосування поліхромних рентгенконтрастних речовин у складі ін'єкційних мас (суміш для ін'єкції артерій складається із свинцевого сурику, спирту та гліцерину; суміш для ін'єкції вен складається з барію сірчаноокислого, гліцерину, спирту та метиленового блакитного) дозволяє використовувати декілька методів дослідження на одному препараті (макромікроскопію, рентгенографію, реконструювання тощо) [158, 159, 160].

Ін'єкцію артеріальних кровоносних судин здійснювали через катетер, уведений у грудну аорту з боку лівої плевральної порожнини через задньо-бічний доступ у шостому міжребровому просторі. Ін'єкцію судин венозної системи здійснювали на нефіксованих трупах плодів. У 4-5 місячних плодів рентгеноконтрастну суміш вводили через катетер, введений у проксимальну частину верхньої порожнистої вени. Використовували доступ – передньобічну торакотомію справа в шостому міжребер'ї. У плодів віком більше 6 місяців ВУР суміші вводили через пупкову вену.

2.2.3. Рентгенографія. Для вивчення особливостей будови НЩ у плодів людини застосовували метод рентгенографічного дослідження [161, 162, 163]. Після фіксації препаратів у формаліні впродовж 20 діб проводили оглядову рентгенографію на апараті ER-750B. При цьому напруга на трубці становила 40-50 кВ, сила струму – 25-50 мА, фокусна відстань – 90 см, експозиція – 25-34 с. Для вивчення артерій і вен одночасно на одному препараті поліконтрастні суміші готували на основі рентгенконтрастної речовини та барвника.

2.2.4. Макромікроскопія. Мікромаскроскопію здійснювали під контролем збільшувальної оптики на фіксованих препаратах [164, 165, 166]. Для фіксації готували три види розчинів формаліну: 5%, 10% та забуферений нейтральний розчин (формалін (40% розчин формальдегіду) – 100 мл, однозаміщений натрію фосфат – 4 г, безводний двозаміщений натрію фосфат – 6,5 %, вода дистильована – до 1000 мл).

Перед фіксацією забирали матеріал для гістологічного дослідження і фіксували його в забуференому нейтральному формаліні. Для запобігання забруднення розчину кров'ю, меконієм, фрагментами плодових оболонок, ін'єкційними сумішами і розчинниками, свіжий препарат ретельно промивали і, обережно розітнувши порожнини тіла невеликими розрізами, занурювали в 5% розчин формаліну для "проміжної" фіксації при 5°C на 3 доби. У порожнини тіла плода вводили іригатори. Завдяки цьому надалі значно полегшувалися рентгенографічне та макроскопічне дослідження. Перед заключною фіксацією робили оглядові рентгенівські знімки голови з використанням контрастних

міток та аплікаційних сумішей. Остаточна фіксація і зберігання препаратів між етапами дослідження тривали в 10% розчині формаліну.

Під контролем збільшувальної оптики ($2^{\times}$ - $3^{\times}$) відпрепаровували НЩ, починаючи від краю нижньої щелепи та привушної ділянки. Обережно видаляли шкіру з підшкірною жировою клітковиною та підшкірним м'язом ший, намагаючись не пошкодити та виділити гілки лицевого нерва, судини та привушну протоку. Заповнені сумішшю судини набагато легше ідентифікувати і виділяти з оточуючих тканин без порушення їхньої цілісності. Усі етапи дослідження фотодокументували. Дані вимірювань та виявлені топографо-анатомічні особливості заносили в протокол, а згодом систематизували в електронні таблиці для математичної та статистичної обробки.

2.2.5. Гістологічне та гістотопографічне дослідження. Гістологічне дослідження НЩ зародків та передплідів людини здійснювали за допомогою виготовлення та вивчення під мікроскопом серій півтонких зрізів [167, 168]. Проводили мікоморфометрію, із серій послідовних гістотопографічних зрізів робили графічні та тривимірні комп'ютерні реконструкції, виготовляли мікрофотографії.

Фіксовані в забуференому нейтральному формаліні фрагменти органо-комплексів НЩ промивали проточною водою впродовж однієї доби. Для уникнення набряку сполучної тканини препарати обробляли також 5 % розчином сірчаноокислого натрію. Зневоднення препаратів здійснювали шляхом проведення їх через батарею етилового спирту зростаючої концентрації (від 30° до абсолютного спирту включно). Заливали препарати у парафін. Як проміжне середовище між абсолютним спиртом та парафіном використовували ксилол. Із парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли серії гістологічних зрізів завтовшки 5-10 мкм. Гістологічні зрізи проводили в одній із трьох взаємно перпендикулярних площин (фронтальній, сагітальній, горизонтальній), що давало змогу точно визначити будову різних частин НЩ. Мікротомні зрізи задарвлювали гематоксиліном і еозином, борним карміном, імпрегнували сріблом. Після забарвлювання гістологічні зрізи заключали під покривні скельця у канадський бальзам [169, 170]. Виготовлені препарати через 1-2 доби вивчали під мікроскопом та фотодокументували.

2.2.6. Тривимірне комп'ютерне реконструювання. Із кожної серії гістотопографічних зрізів виготовляли тривимірні комп'ютерні реконструкції для вивчення просторової будови та топографії структур НЩ [171, 172, 173, 174]. Для цього за загальноприйнятою методикою виготовляли парафіновий блок із препаратом, закріплювали його в об'єктотримачі мікротома, задавали товщину виконання послідовних зрізів – від 7 до 10 мкм. На штативі закріплювали цифрове мікрофотографічне устаткування, фокусували оптичну

систему на поверхні блока (оптична вісь її повинна бути перпендикулярною до площини руху мікромомного леза), кадрували зображення, моделювали освітлення. Поліхромна ін'єкція кровоносних судин, яку ми виконували плодам, значно полегшує ідентифікацію артерій і вен (рис. 2.1, 2.2).

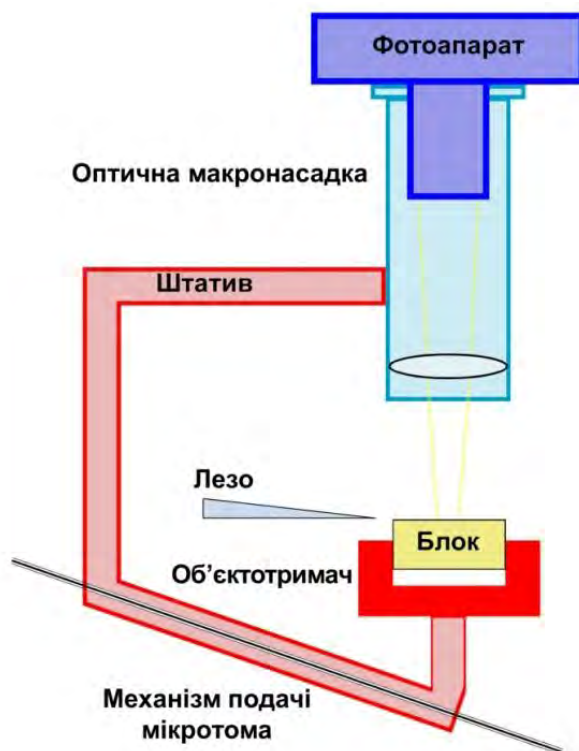


Рис. 2.1. Схема пристрою для тривимірного комп'ютерного реконструювання мікроскопічних структур (пояснення в тексті).

Після кожного робочого руху мікромомного леза фотографували поверхню парафінового блоку з препаратом. На перший кадр фотографували мікрометричну шкалу в площині зрізу з метою масштабування та калібрування морфометричного модуля комп'ютерної програми для реконструювання та морфометрії. З окремих зрізів виготовляли гістологічні препарати. Із серії отриманих цифрових зображень за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення (Virtual Anatomist) виготовляли тривимірну комп'ютерну модель досліджуваної анатомічної структури, виконували морфометрію.

Для побудови тривимірного комп'ютерного зображення виконували вручну за допомогою графічного маніпулятора Wacom, потім здійснювали поверхневий рендерінг. Він передбачає окреслення анатомічної структури на кожному зрізі певним кольором, що дозволяє чітко уявити їх форму, взаєморозміщення, відносні розміри тощо [5, 175, 176]. Крім того, є можливість досить точно проводити морфометрію – визначати розміри, кути, площу, об'єм.

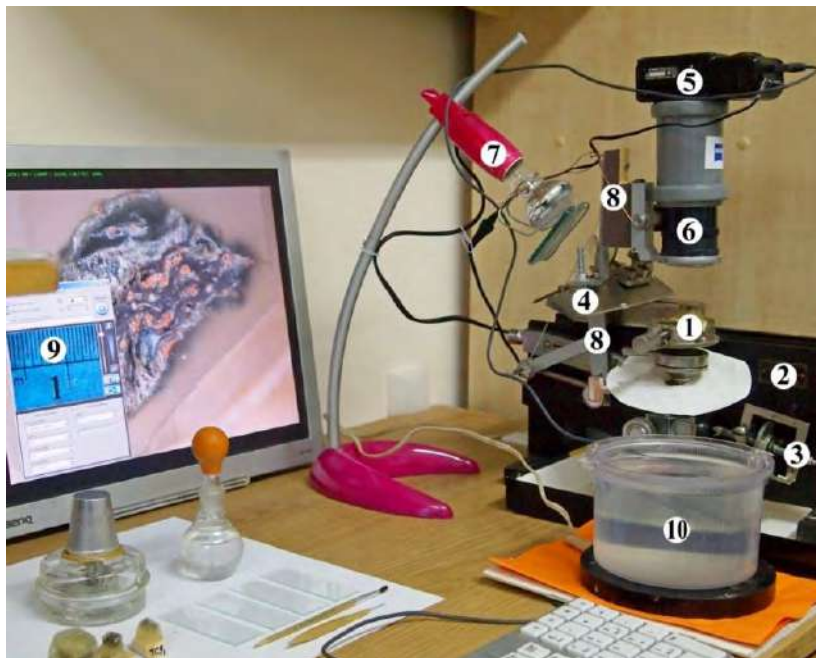


Рис. 2.2. Програмно-апаратний комплекс для тривимірного комп'ютерного реконструювання мікроскопічних структур за серією мікротомних зрізів. Позначення:

1 – парафіновий блок з препаратом; 2 – мікротом; 3 – механізм подачі; 4 – мікротомне лезо; 5 – цифрова фотокамера; 6 – макроскопічна фотонасадка; 7 – освітлювач; 8 – фотоштатив на механізмі подачі мікротома; 9 – зображення мікрометричної шкали у вікні програми для тривимірного реконструювання; 10 – водяна баня для зрізів.

Алгоритм виготовлення тривимірної комп'ютерної реконструкції одночасно з гістологічними препаратами представлений на рис. 2.3 і має таку послідовність операцій:

1. Оцифровування зрізів (отримання серії послідовних зрізів у вигляді графічних файлів);
2. Завантаження серії файлів у комп'ютерну програму для реконструювання;
3. Калібрування серії (визначення розміру пікселя та вокселя);
4. Сегментація (обведення на кожному зрізі структур, які вивчаються);
5. Рендерінг (об'ємний чи поверхневий) – створення просторової моделі.

Для того, щоб комп'ютерна реконструкція відповідала всім пропорціям оригінала та для уникнення похибок під час її морфометрії, проводили калібрування кожної серії послідовних графічних файлів. У комп'ютерну програму вводили розміри пікселя (координати X, Y) та розмір вокселя (координата Z) графічного файлу. Наприклад, якщо ширина кожного графічного файлу послідовної серії, яка підлягає реконструюванню, дорівнює 1200 пікселів, що,

відповідно до мікрометричної лінійки, є тотожним 19 мм, то розмір одного пікселя дорівнює 0,0158 мм (19:1200). Розмір вокселя – це міра товщини зрізу (координата Z), залежить від товщини препарата та кількості виготовлених з нього зрізів.



Рис. 2.3. Алгоритм етапів гістологічного дослідження та тривимірного комп'ютерного реконструювання.

Наприклад, товщина препарата – 4 мм, а кількість виготовлених зрізів (графічних файлів) – 350. У такому випадку розмір вокселя дорівнює 0,0114 мм (4:350). Наш досвід свідчить, що недоцільно завантажувати в програму для реконструювання всю серію зрізів, оскільки ручна сегментація кількох сотень файлів трудомістка, а їхній рендерінг вимагає колосальних ресурсів комп'ютера. Найкращі результати отримані під час обробки серії з 60-80 файлів. Для цього ми відбирали кожен третій чи кожен четвертий файл та перерахувати розмір вокселя. Наприклад, із 350 файлів-зрізів, виготовлених із препарата товщиною 4 мм, ми відібрали кожен 5-й зріз, тобто 70 файлів. У такому разі розмір вокселя дорівнює 0,058 (4:70).

Під час дослідження серії КТ зрізів голови плода для з'ясування проекційної анатомії щічної ділянки та її площі ми застосовували один із видів тривимірного комп'ютерного реконструювання – об'ємний рендерінг. Для цього немає необхідності проводити ручну сегментацію структур, які

вивчаються. Слід зазначити, що це можливо лише тоді, коли зображення зрізів побудовано з одного-двох кольорів, тобто є градієнт, який дозволяє комп'ютерній програмі точно визначити межі анатомічних структур.

Із серії цифрових зображень за допомогою відповідного програмного забезпечення виготовляли тривимірну реконструкційну модель досліджуваних структур і проводили морфометрію. Головними перевагами способу є: 1) простота виготовлення послідовної серії цифрових зображень анатомічного препарату; 2) вирішення проблеми дотримання послідовності та точного зіставлення зображень; 3) можливість точно вимірювати кути між анатомічними структурами та їх розміри в потрібних площинах.

2.2.7. Морфометрія. Вимірювання розмірів здійснювали за допомогою штангенциркуля, транспортиру, окуляра з мікрометром. Довжину визначали як найбільший краніокаудальний розмір, ширину – як найбільший поперечний, а товщину – найбільший передньозадній розмір органа. Визначали площу та об'єм НЩ за допомогою програмних інструментів спеціалізованого програмного забезпечення для тривимірного реконструювання.

Точки для визначення морфометричних параметрів нижньої щелепи для подальшого статистичного аналізу її вікових змін представлені на рис. 2.4, 2.5, де:

- A-B – товщина тіла нижньої щелепи
- C-D – довжина нижньої щелепи в сагітальній площині
- E-F – відстань між суглобовими відростками нижньої щелепи
- O-P – висота нижньої щелепи
- Q-R – довжина тіла нижньої щелепи
- G-H – максимальна довжина нижньої щелепи
- < TUV – кут нижньої щелепи
- < KLM – кут вигину тіла нижньої щелепи

2.2.8. Статистичний аналіз матеріалів морфологічного дослідження проводився з використанням обчислювальної техніки з програмним забезпеченням у вигляді математичного апарата електронних таблиць «StatPlus 2005 Professional 3.5.3» (Analyst Soft). Для аналізу отриманих даних використовували загальноприйняті методи дескриптивної статистики та кореляційного аналізу.

При обробці результатів, що потрапляли під нормальний розподіл, використовували методи варіаційної статистики з вираховуванням середньої арифметичної величини та середньоквадратичної помилки середньої арифметичної. Вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою критерія надійності Ст'юдента (t). Для твердження про вірогідність відмінностей бралася загальноприйнята в медико-біологічних дослідженнях величина рівня вірогідності – $p < 0,05$.

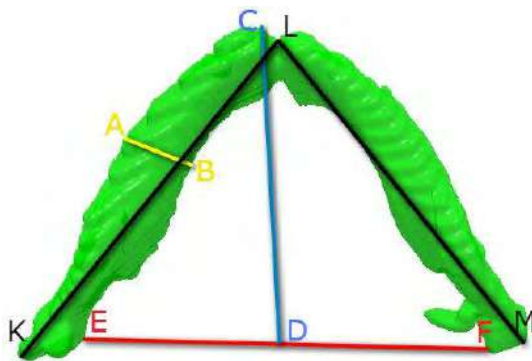


Рис. 2.4. Тривимірна реконструктивна модель нижньої щелепи 5-місячного плода людини в горизонтальній площині з орієнтирними точками та вимірювальними лініями. А-В – товщина тіла нижньої щелепи; С-Д – довжина нижньої щелепи в сагітальній площині; Е-Ф – відстань між суглобовими відростками нижньої щелепи; $\angle KLM$ – кут вигину тіла нижньої щелепи.

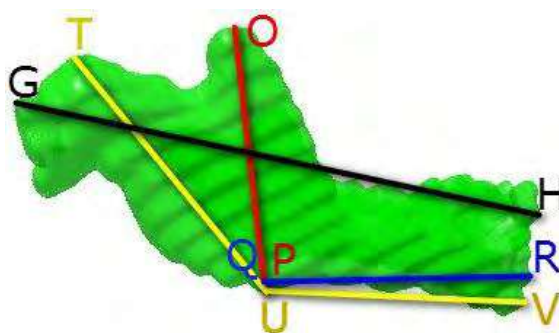


Рис. 2.5. Тривимірна реконструктивна модель нижньої щелепи 5-місячного плода людини в бічній проекції з орієнтирними точками та вимірювальними лініями. О-Р – висота нижньої щелепи; Q-R – довжина тіла нижньої щелепи; G-H – максимальна довжина нижньої щелепи; $\angle TUV$ – кут нижньої щелепи.

Для вивчення взаємозв'язків між різними показниками проводився кореляційний аналіз з врахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона, який характеризує напрямок та силу зв'язків, у невеликих вибірках – коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. До уваги брали тільки показники з величиною рівня вірогідності $p < 0,05$.

Методами багатфакторного регресійного аналізу нами визначена динаміка змін основних морфометричних параметрів нижньої щелепи у взаємозв'язку з віком, статтю та коефіцієнтом конституційного типу. Морфометричні показники (лінійні розміри, кути та об'єм нижньої щелепи) отримували завдяки вимірювань тривимірних реконструкційних моделей нижніх щелеп у спеціалізованій комп'ютерній програмі для аналізу комп'ютерних томограм голови плодів людини.

2.2.9. Інноваційне забезпечення дослідження. Під час дослідження було створено та впроваджено низку корисних моделей [177, 178, 179, 180]:

1. Спосіб фіксації анатомічних препаратів для макроскопічного дослідження (патент на корисну модель № 111468 Україна)

Формула винаходу: Спосіб фіксації анатомічних препаратів для макроскопічного дослідження, який відрізняється 10 тим, що анатомічний препарат фіксують за допомогою набору однакових циліндричних фіксаторів-упорів довжиною 60 мм та діаметром 22 мм, які складаються з двох напівциліндрів, з'єднаних вздовж за допомогою клею "88" прошарком пористої гуми товщиною 2 мм, і з тертям фіксуються в отворах препарувального столика з потрібною висотою для надання анатомічному препарату необхідної для макроскопічного дослідження позиції.

2. «Комірчаста» водяна баня (патент на корисну модель № 116245 Україна).

Формула винаходу: Водяна баня для виготовлення послідовних серій гістологічних зрізів, що виготовлена з твердого матеріалу та має квадратну форму розмірами 250×250×50 мм, яка відрізняється тим, що додатково містить спеціальні напівзанурені обмежувачі, які виготовлено з стрічки органічного скла товщиною 4 мм, розмірами 260×20 мм (2 шт.) та 215×20 мм (7 шт.), що опираються виступами на краї ванни та розташовані у вигляді лабіринту, відстань між стінками якого складає 30 мм.

3. Равликова водяна баня (патент на корисну модель № 116246 Україна).

Формула винаходу: Равликова водяна баня для виготовлення послідовних серій гістологічних зрізів, що виготовлена з твердого матеріалу та має круглу форму, яка відрізняється тим, що діаметр ванни складає 260 мм, в конструкцію входить напівзанурений обмежувач, виготовлений зі стрічки органічного скла розмірами поперечного перерізу 20×4 мм, зігнутого шляхом нагрівання у вигляді плоскої спіралі, який опирається по центру на дно бані металевим штифтом, відстань між витками якого складає 28,5 мм.

4. Водяна баня-лабіринт (патент на корисну модель № 116247 Україна).

Формула винаходу: Водяна баня-лабіринт для виготовлення послідовних серій гістологічних зрізів, що виготовлена з твердого матеріалу та має квадратну форму розмірами 250×250×50 мм, яка відрізняється тим, що містить спеціальні напівзанурені обмежувачі, виготовлені зі стрічки органічного скла товщиною 4 мм, розмірами 260×20 мм (2 шт. та 7 шт. взаємно перпендикулярних), що опираються виступами на краї ванни та розташовані у вигляді комірок розмірами 30×80 мм.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ЗАРОДКОВОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ

3.1. Особливості закладки лицевого відділу голови людини

Встановлено, що формування голови у зародка людини починається на 3-му тижні внутрішньоутробного розвитку у вигляді потовщення переднього кінця нервової трубки. Згодом навколо цього потовщення з ектодерми і мезенхіми утворюються м'які та тверді тканини голови і, зокрема, структур щелепно-лицевої ділянки.

Зяброві (глоткові, бранхіальні) дуги або зябровий апарат, беруть безпосередню участь в утворенні твердих і м'яких тканин вісцелярного (лицевого) відділу голови, тому детальне вивчення послідовних етапів морфогенезу щелепно-лицевого апарата в нормі має вагоме значення для пояснення причин виникнення варіантів будови та етіопатогенезу природжених його вад.

Динаміка морфологічних змін структурних компонентів зябрових дуг досліджена на серіях архівних мікропрепаратів з колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Розвиток первинної ротової порожнини (стомодеуму) розпочинається з утворення ротової ямки, яка є закладкою не тільки переднього відділу ротової порожнини, а й майбутньої носової порожнини (рис. 3.1). Спочатку вхід у ротову ямку має форму щілини, яка обмежена п'ятьма валиками, або відростками. Верхній край ротової щілини складається із непарного лобового відростка і розташованих по обидва боки від нього верхньощелепних відростків. Нижній край первинної ротової щілини утворений двома нижньощелепними відростками, які є похідними першої зябрової дуги (рис. 3.2).

Аналіз серійних гістологічних зрізів 4-х тижневих зародків людини показав, що в їх головному відділі виявляється невелика заглибина, яка є стомодеальною западиною, вистелена ектодермальним одношаровим кубічним епітелієм. Каудально вона межує з краніальним кінцем зачатка передньої кишки. Між стомодеумом і первинною кишкою розташовується фарингеальна мембрана, яка з боку кишкової трубки також вистелена одношаровим кубічним епітелієм ендодермального походження.

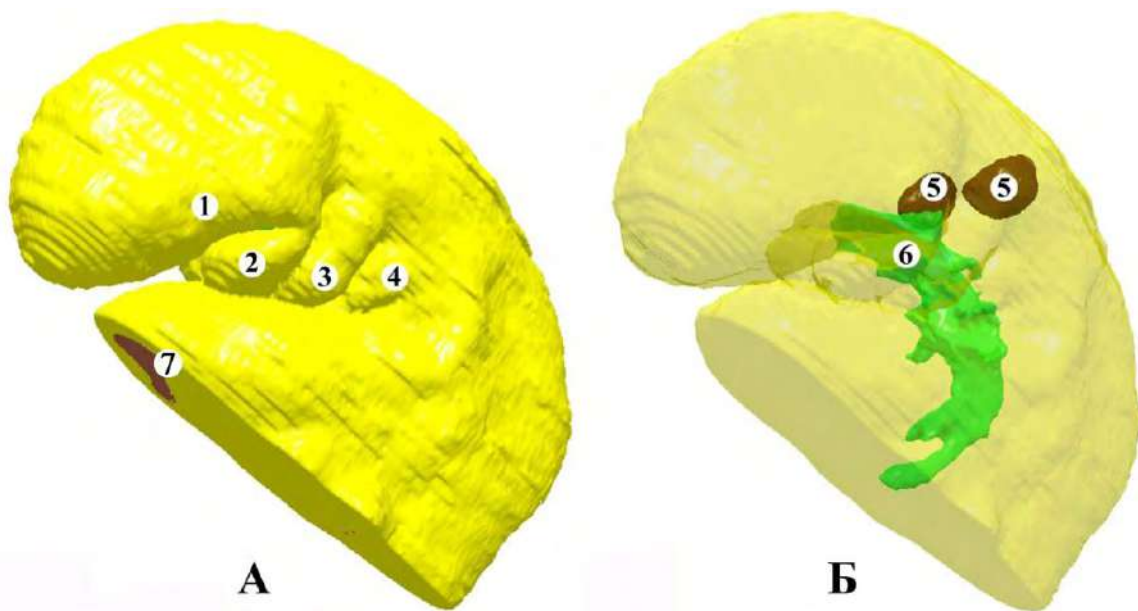


Рис. 3.1. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої половини зародка людини 4,5 мм ТКД. Ліва проекція. Зб.: 12^x. Позначення:

1 – голова зародка; 2 – нижньощелепний відросток I зябрової дуги; 3 – II зяброва дуга; 4 – III зяброва дуга; 5 – зоровий міхурець; 6 – глотковий зачаток; 7 – зачаток серця.

Епітеліоцити з обох боків фарингеальної мембрани, попри різне їх походження, схожі за своїми морфологічними характеристиками. Вони мають однакову форму, містять досить великі, круглі, інтенсивно забарвлені ядра, займають центральне положення. Відмінності між ними виявлені за тинкторіальними властивостями цитоплазми. У клітинах ектодермального походження вона має базofilні властивості, а в ендодермальних епітеліоцитах забарвлюється слабо оксифільно.

У краніальній частині зародка, на рівні переднього відділу первинної кишки, з обох боків візуалізуються 2 парні заглибини ектодерми в прилеглу мезенхіму, які є зачатками зябрових щілин. Перша пара щілин глибша (рис. 3.2), їх дно вистелене 2-3-рядним стовпчастим епітелієм. Каудальніше візуалізуються другі, менші, заглибини, вистелені кубічними клітинами. Між обома парами щілин знаходяться невеликі підвищення, які є парними зачатками нижньощелепної та під'язикової вісцелярних дуг, які ззовні вкриті одношаровим кубічним епітелієм з базofilною цитоплазмою. Нижньощелепні підвищення, як і передні щілини, більше виражені, порівняно з під'язиковими.



Рис. 3.2. Поперечний зріз зародка людини 3,5 мм ТКД (кінець 3-го тижня внутрішньоутробного розвитку). Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – нервовий жолобок, 2 – передня кишка, 3 – нижньощелепна дуга, 4 – перша зяброва щілина, 5 – під’язикова дуга, 6 – друга зяброва щілина, 7 – порожнина передсердя, 8 – порожнина шлуночка серця.

З боку просвіту глоткової кишки білатерально утворюються впинання епітелію в підлеглу мезенхіму, які спрямовуються своїми вершинами назустріч заглибинам ектодерми (зачаткам парних передніх зябрових щілин). Ці заглибини є першими глотковими кишнями. Вони, як і передня кишка, вистелені кубічним епітелієм, цитоплазма клітин якого слабо оксифільна.

Між зябровими щілинами і кишнями простежується досить виражений прошарок, представлений недиференційованою мезенхімою, яка складає також основу вісцелярних дуг. Мезенхімоцити у вісцелярних дугах щільно прилягають один до одного, мають зірчасту форму, містять великі інтенсивно забарвлені ядра, та слабо базифільну цитоплазму. Від тіл клітин відходять тонкі цитоплазматичні відростки, кінці яких по мірі віддалення від тіл мезенхімоцитів стають тоншими і втрачаються в площині зрізу. Контактуючи між собою відростками, мезенхімоцити утворюють тонкопетлясту сітку. Клітини мезенхіми, прилеглої до ектодермальної вистилки вісцелярних дуг, своїми відростками вступають з нею у тісний контакт, оскільки базальна мембрана між цими утвореннями ще не визначається. Також слід відмітити, що вже в цьому віці у складі вісцелярних дуг є невеликі просвіти – зачатки зябрових артерій, які вистелені одним шаром плоских примордіальних ендотеліоцитів, які знаходяться в тісному контакті з оточуючими їх мезенхімними клітинами.

Під час вивчення серії гістологічних зрізів зародка людини 3,6 мм ТКД (кінець 3-го – початок 4-го тижня ВУР) виявлено 3 пари вісцелярних дуг (рис. 3.3). З них перша пара разом з лобовим горбом обмежують з обох боків вхід у первинну ротову порожнину – стомодеум, яка сполучається з глотковою кишкою, а на місці глоткової мембрани виявлені її залишки.

Характеризуючи морфологію зачатків вісцелярних дуг, слід зазначити, що найбільшими з них є нижньощелепні, а зачатки третьої (фарингеальної) дуги – ще слабо виражені. Морфологія мезенхімоцитів, зачатків вісцелярних дуг, що утворюють їх основу, суттєво не відрізняється від попередньої стадії розвитку. Дуги відокремлені між собою парними зябровими щілинами, з яких перші є найглибшими.

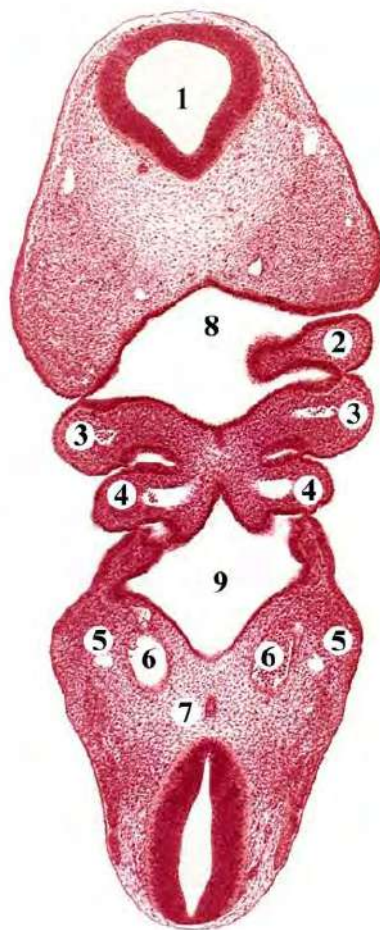


Рис. 3.3. Фронтальний зріз зародка людини 3,6 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 120^x. Позначення:

1 – проміжний мозок; 2 – нижньощелепний відросток I зябрової дуги; 3 – II зяброва дуга; 4 – III зяброва дуга; 5 – прикардіальні вени; 6 – дорсальні аорти; 7 – нотохорд; 8 – ротова ямка; 9 – глотковий зачаток.

Морфологічною особливістю епітелію, який вистилає зяброві щілини зародка на 4-му тижні ВУР є те, що він стає вже багат шаровим. Дно першої пари зябрових щілин представлене 3-4-ма шарами клітин, а біля їх країв число шарів зменшується до 1-2. Епітеліоцити, що вистилають другі та треті зяброві щілини, розташовуються в 2-3 шари, а в зоні переходу в шкірну частину число їх шарів також зменшується до 1-2-х. Базальні епітеліоцити мають кубічну форму, містять великі круглі ядра та гомогенно забарвлену відносно світлу каріоплазму. Висота клітин 2-го і 3-го шарів дещо нижча, а ядра в них набувають овальної форми і також світлі.

З боку передньої кишки спостерігається 2-га пара глоткових кишень і намічається утворення третьої пари. Одношаровий епітелій, який вистилає глоткові кишень, представлений низькими призматичними клітинами, ядра в яких залягають на різних рівнях. Цитоплазма епітеліоцитів, як і раніше, зберігає слабо виражену оксифілію.

У товщі мезенхіми нижньощелепної та під'язикової вісцелярних дуг визначаються закладки зябрових артерій у вигляді порожнистих утворів різної величини. Їх стінка представлена одним шаром примордіальних ендотеліоцитів, навколо яких розташовується ущільнена мезенхіма. Її конденсація в нижньощелепній дузі більш виражена, ніж в під'язиковій. Поряд з артеріями стають помітними гілки нервів, які легко відрізняються від навколишньої мезенхіми за характерними для них морфологічними особливостями і тинкторіальними властивостями (рис. 3.4). Основу лобового горба, як і вісцелярних дуг, також складає недиференційована мезенхіма, вкрита 1-2-шаровим епітелієм.

У дослідженого 4-тижневого зародка людини (4,0 мм ТКД) у складі парних зачатків нижньощелепної дуги виявлене відособлення верхньо- та нижньощелепних відростків (рис. 3.4). Вважаємо, що це відбувається внаслідок посиленої проліферації та занурення між цими зачатками епітелію ектодермального походження. У його складі епітеліоцити розташовуються в кілька шарів. На серійних зрізах зародка визначається невеликих розмірів зачаток язика у вигляді непарного мезодермального горбка, вкритого одним шаром епітелію. Цей горбок знизу межує з серцевим виступом, утвореним перикардом, і який складає одне ціле із структурами, які формують стінку грудної клітки.

До 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку відбувається швидкий ріст нижньощелепних відростків, які зростаються між собою по серединній лінії і дають початок формуванню НЩ та нижньої губи (рис. 3.5). Попередньо основу нижньощелепної дуги складають два хрящі Меккеля – похідні першої глоткової дуги. Вперше вони спостерігається вже на 5-му тижні розвитку (зародки 4,0-5,0 мм ТКД) у вигляді щільно розміщених дрібних клітин овальної форми, які оточені по периферії шаром хондроцитоподібних клітин.

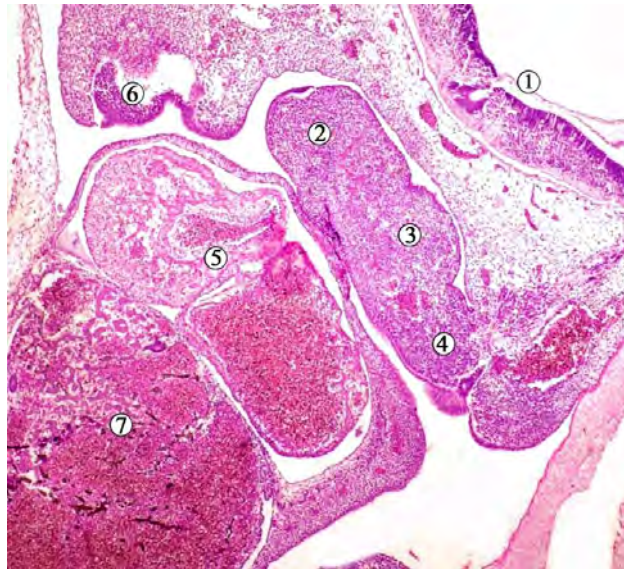


Рис. 3.4. Косо-поперечний зріз зародка людини 4,0 мм ТКД (4-й тиждень ВУР). Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – нервовий жолобок (ромбенцефалон), 2 – нижньощелепна дуга, в якій намічається розділення на вентральний (нижньощелепний) і краніальний (верхньощелепний) відростки, 3 – під’язикова дуга, 4 – посторальна дуга, 5 – серце, 6 – очний келих, 7 – печінка.



Рис. 3.5. Поперечний зріз краніального відділу зародка людини 4,0 мм ТКД (кінець 4-го тижня ВУР). Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – проміжний мозок; 2 – зачаток ока; 3 – ротова бухта; 4 – верхньощелепний відросток I зябрової дуги; 5 – нижньощелепний відросток I зябрової дуги; 6 – I зяброва кишенья; 7 – II (під’язикова) зяброва дуга; 8 – III (посторальна) зяброва дуга; 9 – IV зяброва дуга.

3.2. Особливості розвитку щелепно-лицевої ділянки на 5-му тижні пренатального періоду онтогенезу людини

Впродовж 5-го тижня ВУР в зачатках щелепно-лицевого апарата людини відбуваються подальші морфологічні перетворення. На серійних зрізах зародків 5,5 мм ТКД вже визначається 4-та вісцелярна дуга, розміри якої найменші порівняно з трьома першими дугами (рис. 3.6).

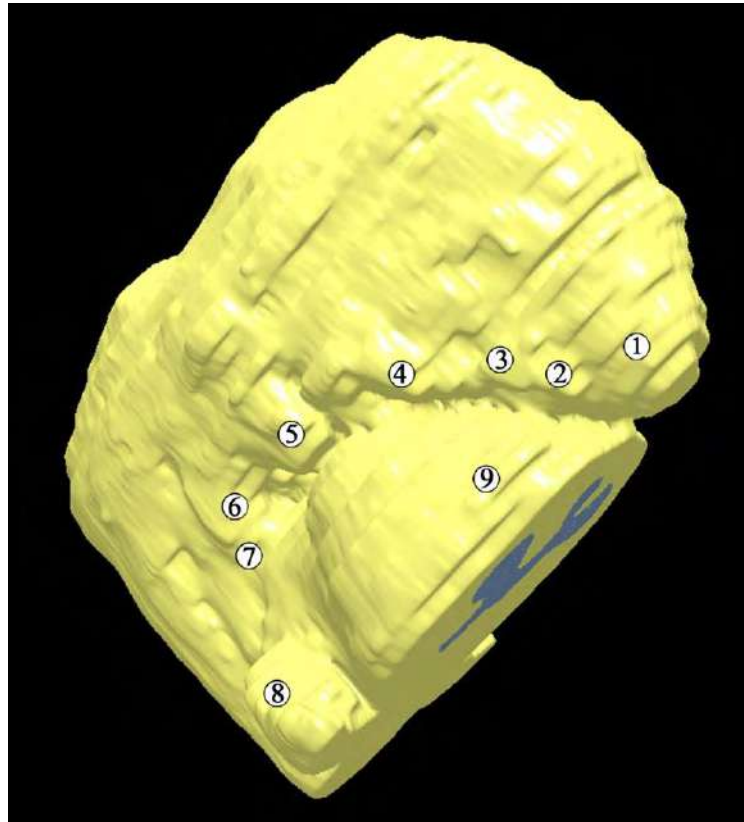


Рис. 3.6. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої частини зародка людини 6,0 мм ТКД. Права передньо-верхня проекція. Позначення:

1 – лобовий відросток; 2 – бічний носовий відросток; 3 – верхньо-щелепний відросток I зябрової дуги; 4 – нижньо-щелепний відросток I зябрової дуги; 5 – II зяброва дуга; 6 – III зяброва дуга; 7 – IV зяброва дуга; 8 – брунька верхньої кінцівки.

Зачатки усіх 4-х дуг з боку шкірної поверхні покриті 1-2-шаровим кубічним епітелієм, під яким розташовується мезенхіма. У деяких місцях між ними визначаються ознаки базальної мембрани, структури якої при імпрегнації сріблом набувають аргірофільних властивостей. Первинна ротова порожнина вистелена одношаровим епітелієм з однорядним розташуванням в ній ядер. З боку глоткової кишки, відповідно до зябрових щілин, виявляється 4 пари зябрових кишень із замикаючими пластинками, які вистелені одношаровим

циліндричним епітелієм з багаторядним розташуванням ядер і слабо оксифільною цитоплазмою.

Характерно, що у зародків цієї вікової групи глибина зябрових щілин і кишень досягає максимуму, внаслідок чого їх ектодермальні та ентодермальні епітеліальні вистилання вступають у безпосередній контакт між собою, а прошарок мезенхіми, який існував раніше, зникає. У складі зачатків першої вісцелярної дуги намічається розділення їх дистальних кінців на нижньо- і верхньощелепні відростки, над якими нависає лобовий валик (рис. 3.7).

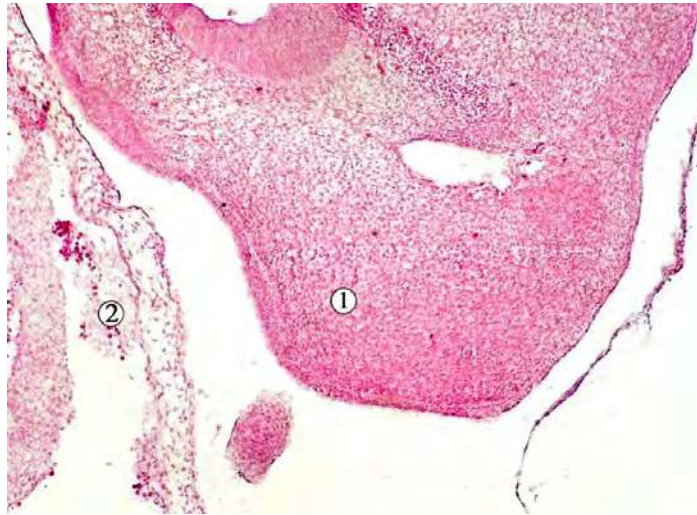


Рис. 3.7. Сагітальний зріз головного відділу зародка людини 6,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 60^x. Позначення: 1 – лобовий валик, 2 – порожнина передсердя.

З боку ротової порожнини вісцелярні дуги вистелені одношаровим кубічним епітелієм, ядра в якому розташовуються на різних рівнях. Місцями створюється враження, що кількість рядів ядер в них досягає 3-4-х.

У підлеглій мезенхімі виражені ознаки диференціювання її клітинних елементів у напрямі фібробластного диферону. На це вказує поява серед мезенхімоцитів клітин видовженої форми з двома цитоплазматичними відростками, що відходять від них в протилежні сторони. Ядра в таких клітинах, на відміну від інших, набувають овальної форми. У зоні локалізації зябрових артерій I і II вісцелярних дуг між мезенхімоцитами, що диференціюються, виявляється при забарвленні базofilна аморфна речовина, а при імпрегнації сріблом – найтонші аргірофільні волокна.

Як і у зародків на попередньому етапі розвитку, виявляється тісний зв'язок мезенхімоцитів з ектодермальними клітинами шкірної поверхні вісцелярних дуг, який здійснюється за допомогою цитоплазматичних відростків. Зачаток язика, що відокремився на попередній стадії ембріогенезу у вигляді

непарного мезодермального горбка, по своїх розмірах стає більш вираженим. Біля нього з боків розташовуються два парні горбки, які вкриті багаторядним епітелієм.

До кінця 5-го тижня ВУР (зародки 7,0 мм ТКД) білатерально розташовані нижньощелепні зачатки максимально зближуються між собою. Чіткішими стають зачатки верхньощелепних відростків, які спрямовані краніально по відношенню до нижньощелепних. На поперечних зрізах голови добре простежуються парні носові медіальні і латеральні відростки, що обмежують носові ямки (рис. 3.8), між якими рострально розташовується лобовий валик.



Рис. 3.8. Фронтальний зріз зародка 8,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об. 8, ок. 7. Позначення:

1 – бічний носовий відросток; 2 – носова ямка; 3 – середній носовий відросток; 4 – зачаток серця; 5 – проміжний мозок.

Вивчення серійних зрізів зародків 7,0 мм ТКД, показало, що нижньо- і верхньощелепні відростки, що утворюються з першої зябрової дуги, диференціюються асинхронно.

Нижньощелепні зачатки до цього часу представлені об'ємнішими утвореннями, дистальні кінці яких зближуються між собою, але ще не утворюють замкнутої дуги. У проксимальних їх відділах виявляються зачатки острівців хряща Меккеля у вигляді ущільнено розташованих мезенхімоцитів, які диференціюються в хондрогенні клітини. В окремих клітинах ядра починають зміщуватися на периферію, досить інтенсивно забарвлюються. На межі з хондрогенними острівцями, в мезенхімі, яка оточує їх, виявляються клітини, форма яких овальна або дещо витягнута відносно поверхні хрящових

зачатків. Їх цитоплазма менш базофільна, ніж в клітинах, що утворюють хрящ Меккеля. Менш виражена і щільність розташування цих клітин в порівнянні з тими, які формують хрящові зачатки.

Клітинні елементи хрящових зачатків розділені вузькими прошарками слабо базофільного міжклітинного матриксу. Навколо хрящових зачатків розташовується недиференційована мезенхіма, міра конденсації якої нерівномірна в різних гістогенетичних зонах. Зокрема, розташовані поряд з острівцями хряща Меккеля, що потрапляють в зрізи, ділянки мезенхіми більше конденсовані, ніж ті що знаходяться на віддаленні від них, що, як ми вважаємо, пов'язано з різними темпами проліферації мезенхімоцитів в цих зонах. Окрім того, мезенхімоцити, які розташовані у безпосередній близькості до хряща Меккеля, відрізняються за формою, а також ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Вони стають овальними, внаслідок чого змінюються також розміри взаємно-перпендикулярних діаметрів їх ядер. При імпрегнації солями срібла у безпосередній близькості з хрящем Меккеля виявляються мережі густо розташованих тонких аргирофільних волокон.

У мезенхімі, яка оточує латерально хрящ Меккеля, також виявляються осередки конденсації клітин, які різняться за формою від мезенхімоцитів, розташованих у ділянках з менш щільним їх розташуванням. При цьому кількість клітин, розташованих у центрі таких скупчень на одиницю площі зрізу більша, ніж на периферії. Звертає на себе увагу характер розташування мезенхімоцитів один відносно одного. Якщо в центральних ділянках скупчень важко говорити про будь-яку організованість, то по периферії вони орієнтовані концентрично відносно центральної частини.

Судячи з локалізації таких ущільнень мезенхіми в закладці НЩ і морфологічних перетворень їх клітин, а також за характером тинкторіальних властивостей їх структурних компонентів і синтопії, що відповідає такій у зародків пізніших стадій розвитку, слід вважати, що вже в цьому віці такими ущільненими ділянками мезенхіми є попередники остеогенних острівців. Це засвідчує і той факт, що в ділянках ущільнення виявляються аргирофільні волокна, тоді як в ділянках з пухко розташованими мезенхімними клітинами вони не визначаються.

Слід зауважити, що диференціація верхньощелепних відростків відстає від нижньощелепних. Структурні компоненти мезенхіми в них ще мають характерну для неї будову: більшість мезенхімоцитів містять велике кулясте ядро, тонкий обідок слабо базофільної цитоплазми, від тіл клітин відходять цитоплазматичні відростки. Частина цих відростків контактують один з одним, утворюючи своєрідну сітку.

Вивчення топографічних особливостей будови мезенхіми, що формує м'які тканини щелепно-лицевого відділу голови, показало, що щільність її клітин, розташованих ближче до епітеліального покриву, більше виражена, ніж у віддалених від епітелію ділянках. Судячи з тинкторіальних властивостей цитоплазми, можна зробити висновок, що проліферативні процеси в навколоепітеліальній зоні мезенхіми протікають більш інтенсивно, ніж у віддалених від епітелію ділянках. Така тенденція більш прискореного диференціювання мезенхіми в зонах, прилеглих до епітелію, виявляється як в нижньо-, так і у верхньощелепних зачатках, що, мабуть, пов'язано з дуже раннім встановленням реципрокного зв'язку між епітелієм і розташованою під ним мезенхімою. Це, на нашу думку, пов'язано також з активним виселенням ектодермальних клітин з боку епітеліального пласта вісцеральних дуг із подальшою їх участю в утворенні ектомезенхіми. Ймовірно, цей процес триває і на 5-му тижні ембріогенезу, але в меншій мірі виражений, ніж у 4-тижневих зародків.

Слід зауважити, що чіткого розділення м'яких тканин ротової порожнини на губи і ясна в будові, нижньої та верхньої щелеп, в цій віковій групі ще не визначається.

Ознак формування мимічної мускулатури не виявлено на цьому етапі ВУР. Але серед мезенхімальних клітин уздовж гілок хряща Меккеля виразно виявляються тяжі базофільних забарвлених нервових стовбурів.

Із зовнішнього боку мезенхімальні тканинні закладки щелепно-лицевого апарата вкриті одним-двома шарами епітеліоцитів, форма яких близька до кубічної, вони розташовуються на базальній мембрані.

Оцінюючи стан васкулогенезу в зачатках щелепно-лицевого відділу голови у зародків цього віку, необхідно відмітити, що до кінця 5-го тижня розвитку в нижньощелепних зачатках визначаються як вже сформовані первинні гемокапіляри, так і щілиноподібні утворення (рис. 3.9).

Первинні кровоносні судини чітко простежуються навколо зачатків хряща Меккеля, поблизу остеогенних зачатків і безпосередньо між ними. У вказаних судинних утвореннях ще відсутні формені елементи крові, але виявляються також і кров'яні островці у вигляді скупчень мегалобластів, навколо яких локалізуються клітини, що трансформуються в ендотеліоцити.

Отже, впродовж 5-го тижня ВУР людини досить чітко визначаються гістогенетичні перетворення в зачатках щелепно-лицевого апарата, що призводять до відособлення його твердих і м'яких тканин. При цьому відзначається асинхронність перебігу морфологічних перетворень у процесі формування нижньої і верхньої щелеп.

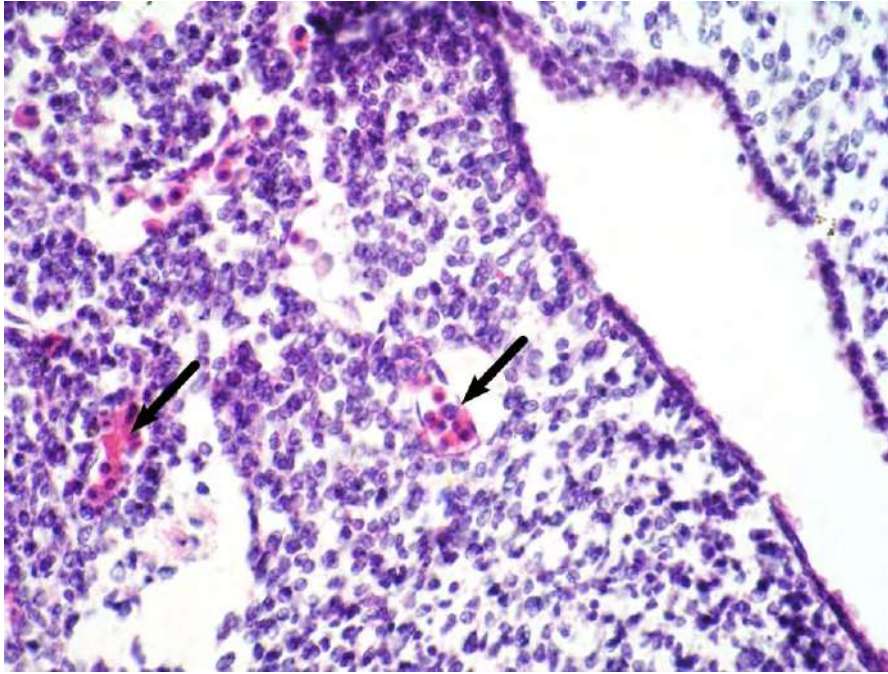


Рис. 3.9. Зріз нижньощелепного відростка I зябрової дуги зародка людини 7,0 мм ТКД (5-й тиждень ВУР). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 100^x. Стрілками позначені кров'яні острівці в мезенхімі.

3.3. Морфологічні особливості структур щелепно-лицевого апарата на 6-му тижні пренатального періоду розвитку людини

Під час вивчення 10 серій гістологічних зрізів зародків людини 9,0-13,5 мм ТКД встановлено, що впродовж 6-го тижня ВУР щелепно-лицевий апарат лише віддалено нагадує риси, характерні для лиця людини, оскільки в цей період носові відростки ще зближуються між собою і з верхньощелепними відростками.

Під час вивчення гістологічних зрізів препаратів зародків 9,0 мм ТКД (початок 6-го тижня ВУР) встановлено, що ротова порожнина зверху і з боків обмежена непарним лобовим, парними медіальними, латеральними носовими і верхньощелепними відростками, а знизу – вентральними відростками нижньощелепної дуги, які беруть участь у формуванні НЩ (рис. 3.10, 3.11).

Основу цих утворень складає мезенхіма, що диференціюється в тверді та м'які тканини губо-щелепних зачатків, які зовні покриті одношаровим кубічним епітелієм, а з боку ротової порожнини виявляються ознаки багатшарового розташування епітеліоцитів. Між епітеліальними клітинами і підлеглою мезенхімою контурує оксифільно забарвлена базальна мембрана (рис. 3.12).



Рис. 3.10. Фронтальний зріз зародка 9,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – бічний носовий відросток; 2 – зачаток піднебінного відростка верхньої щелепи; 3 – зачаток язика у просвіті первинної ротової порожнини; 4 – зачаток НЩ; 5 – зачаток серця.

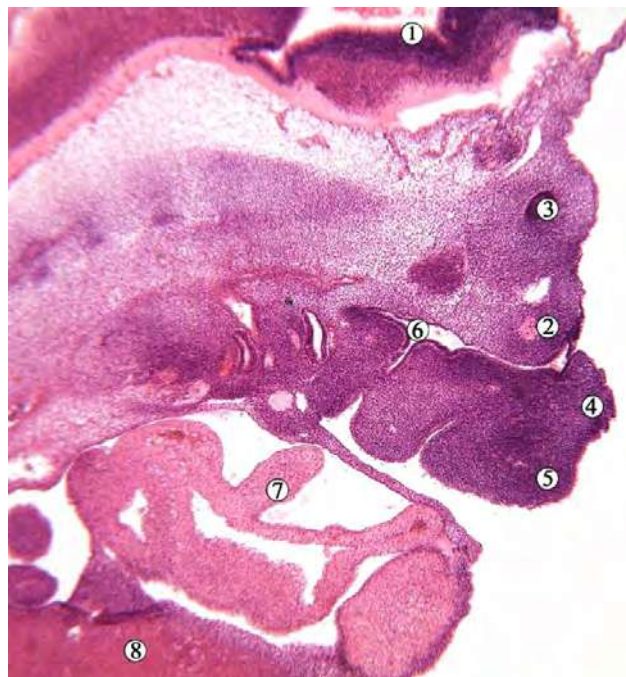


Рис. 3.11. Сагітальний зріз зародка людини 8,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – зачаток головного мозку; 2 – лобовий відросток; 3 – зачаток ока; 4 – верхньощелепний відросток; 5 – нижньощелепний відросток; 6 – первинна ротова порожнина; 7 – серце; 8 – печінка.

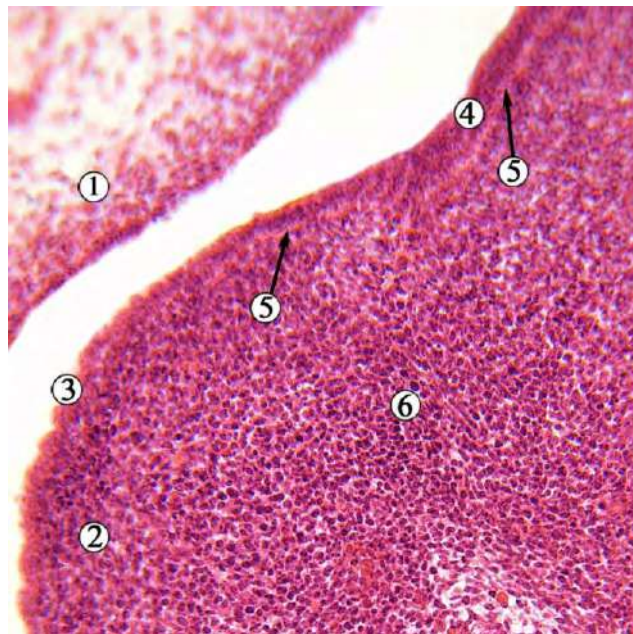


Рис. 3.12. Парасагітальний зріз голови зародка людини 8,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 7, об. 20:

1 – лобовий відросток; 2 – I зяброва дуга; 3 – одношаровий кубічний епітелій; 4 – багат шаровий кубічний епітелій; 5 – базальна мембрана; 6 – мезенхіма.

Цитоплазма епітеліоцитів при забарвлюванні гематоксиліном і еозином проявляє слабо виражену базофілію, тоді як їх ядра забарвлюються інтенсивніше.

Клітинні елементи мезенхіми, яка прилягає до епітелію, та які формують м'які тканини щелепно-лицевого апарата, поступово набувають ознак, характерних для молодих клітин фібробластного диферону. Ознаками цього є різноманітність їх форм, розмірів і ядерно-цитоплазматичних співвідношень, а також різна міра базофілії їх цитоплазми (рис. 3.13).

На нашу думку, такі морфологічні перетворення мезенхіми свідчать про ускладнення будови білкових з'єднань завдяки синтезу мезенхімоцитами фібрилярних білків під час їхньої диференціації. Отже, мезенхімоцити беруть участь у формуванні волокнистих компонентів міжклітинної речовини, яка виявляється при срібленні мікропрепаратів (рис. 3.14).

Вже на початку 6-го тижня ВУР (зародки 8,0-11,0 мм ТКД) центральна частина хряща Меккеля сформована щільно упакованими клітинами овальної форми, які є помітно меншими, ніж клітини, які оточують хрящі (рис. 3.15). Вони є ніби своєрідним осередком, із якого розпочинається формування хряща. По периферії клітин починає утворюватися охрястя, яке чітко простежується наприкінці 6-го тижня ВУР.



Рис. 3.13. Поперечний зріз зародка людини 8,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – зачаток головного мозку; 2 – голова зародка (лобовий відросток); 3 – I зяброва дуга; 4 – зачаток хряща Меккеля.

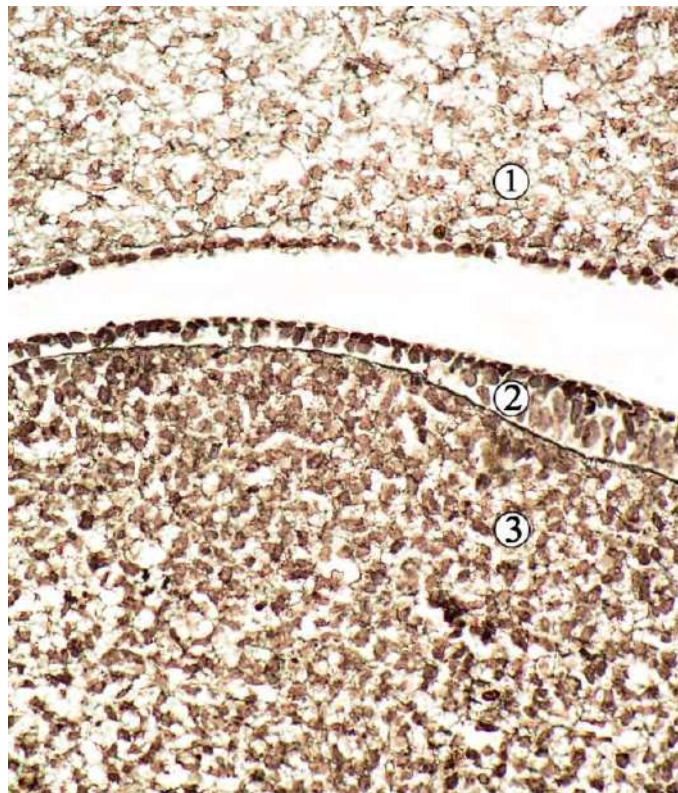


Рис. 3.14. Сагітальний зріз нижньощелепної дуги зародка людини 8,0 мм ТКД. Імпрегнація сріблом за Гоморі. Мікрофотографія. Зб.: 180^x. Позначення:

1 – перимедулярна мезенхіма; 2 – епітелій; 3 – мезенхіма НЩ.

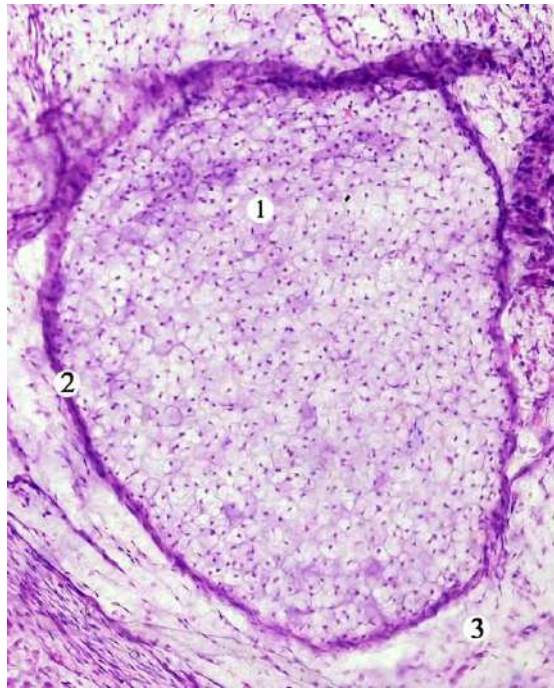


Рис. 3.15. Поперечний зріз хряща Меккеля зародка людини 13,5 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 80^x. Позначення: 1 – хрящ Меккеля; 2 – охрястя; 3 – мезенхіма.

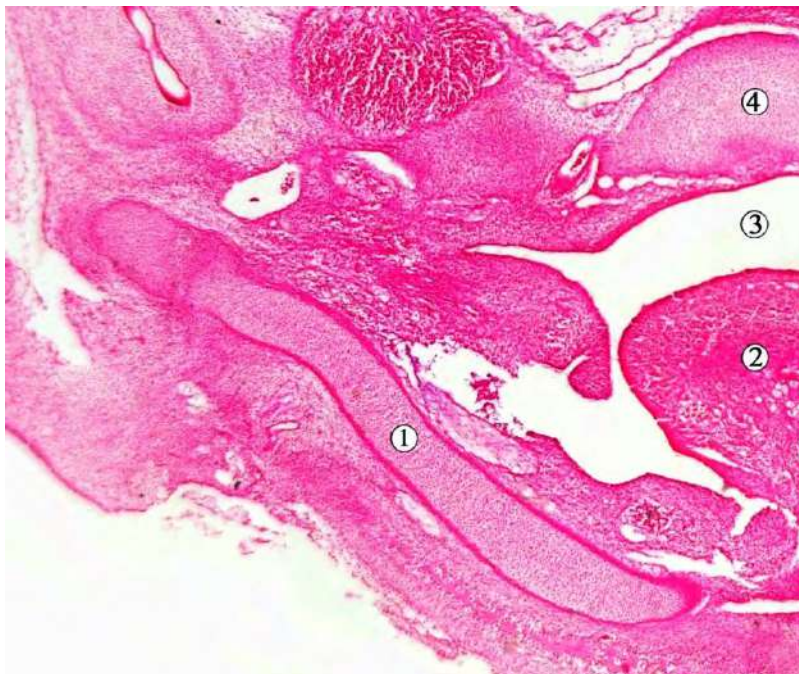


Рис. 3.16. Косо-фронтальний зріз правої половини голови зародка людини 11,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 40^x. Позначення:

1 – хрящ Мекеля; 2 – зачаток язика; 3 – зачаток ротової порожнини; 4 – зачаток основи черепа.

Наприкінці зародкового періоду розвитку людини (зародки 11,0-13,5 мм ТКД, що відповідає кінцю 6-го тижня ВУР) хрящ Меккеля набуває овальної форми на поперечному перерізі та простягається від вушного пухирця до підборідного симфізу (рис. 3.16).

Структури хряща Меккеля, які відокремилися на 5-му тижні ембріогенезу в закладці НЩ, протягом 6-го тижня стають більш помітними.

У зародків 10,0-11,0 мм ТКД (середина 6-го тижня ВУР) ділянки ущільнення мезенхіми, розташовані по обидва боки латеральніше хрящових нижньощелепних зачатків, є зачатками остеогенних острівців, у складі яких клітинні елементи характеризуються іншими формами клітин і ядерно-цитоплазматичним співвідношенням у них. Міра вираженості остеогенних зачатків у дистальному напрямі знижується, а в ділянці вентральних кінців хряща Меккеля вони відсутні (див. рис. 3.16).

Наприкінці 6-го тижня ембріогенезу (зародки 12,0-13,5 мм ТКД) вентральні відростки нижньощелепної дуги максимально зближуються між собою, формуючи НЩ (рис. 3.17).

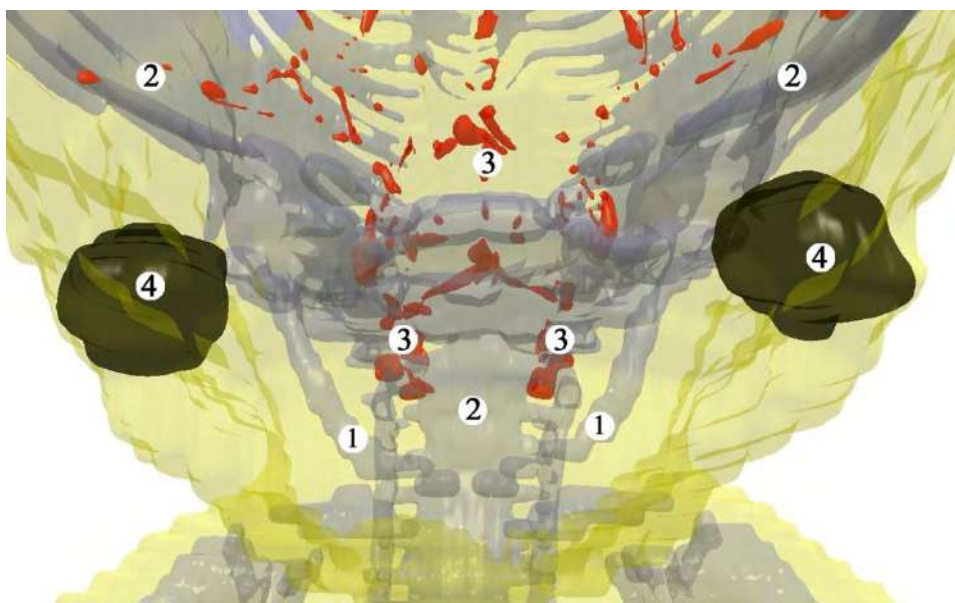


Рис. 3.17. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої половини зародка людини 13,5 мм ТКД. Передня проекція. Зб. 18^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – зачаток мозкового відділу черепа; 3 – кровоносні судини; 4 – очні яблука.

Більш вираженим, у порівнянні з 5-тижневими зародками, у щелепно-лицевих закладках стає місцеве судиноутворення, що проявляється у вигляді протокапілярів, які зливаються між собою, і окремих кров'яних острівців. При

цьому в протокапілярах ще немає формених елементів крові, тоді як у просвіті кров'яних острівців відбувається активний гемопоез. У складі клітин кров'яних острівців виявлені мегалобласти і базофільні еритробласти.

Серед структурних компонентів, які формують м'які тканини щелепно-лицевого апарата на цьому етапі розвитку чітко спостерігаються нервові стовбури (рис. 3.18), тоді як ознак зачатків жувальних м'язів не виявлено.

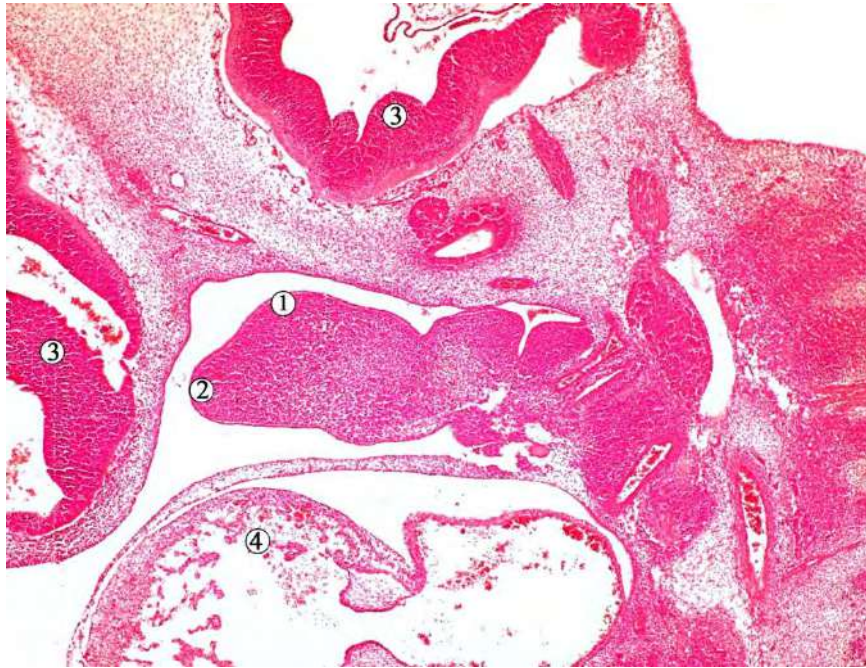


Рис. 3.18. Сагітальний зріз краніальної частини зародка людини 13,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 40^x. Позначення:

1 – верхньощелепний відросток; 2 – нижньощелепний відросток; 3 – головний мозок; 4 – серце.

Отже, наприкінці зародкового періоду ВУР в зачатках щелепно-лицевого відділу голови людини відбуваються інтенсивні процеси морфологічних перебудов, які прискорюються, порівняно з попередніми періодами ембріогенезу. Воно проявляється посиленою проліферацією мезенхімоцитів в навколоепітеліальних зонах і їх дивергентною диференціацією як у бік фібробластного, так і остеогенного диферонів, що, як ми вважаємо, безпосередньо пов'язано з прискореним васкулогенезом у цій ділянці. Відмічені нами на попередніх етапах розвитку ознаки асинхронності морфогенетичних перетворень у нижньо- і верхньощелепних зачатках, зберігаються і наприкінці зародкового періоду розвитку.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ПЕРЕДПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

4.1. Морфологічна характеристика структур щелепно-лицевого апарата на 7-му тижні пренатального періоду розвитку людини

Під час вивчення серій гістологічних зрізів передплодів людини та їх тривимірного реконструювання встановлено, що в них чіткіше визначаються зовнішні ознаки формоутворення вісцелярного відділу голови, внаслідок чого передплід набуває рис, які віддалено нагадують дефінітивні ознаки лица дорослої людини (рис. 4.1).

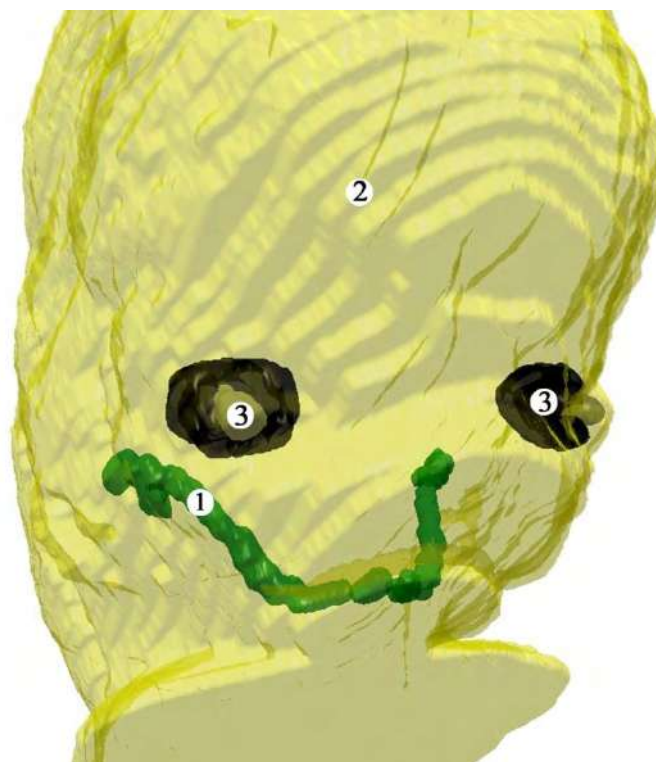


Рис. 4.1. Тривимірна комп'ютерна реконструкційна модель голови передплода людини 15,0 мм ТКД. Права передньо-бічна проекція. Зб.: 20^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – голова; 3 – очні яблука.

На гістологічних препаратах та тривимірних комп'ютерних реконструкціях чітко визначається хрящ Меккеля, який простягається від ділянки підборіддя до хряща вушної капсули (до зачатка скронево-нижньощелепного суглоба) (рис. 4.2).

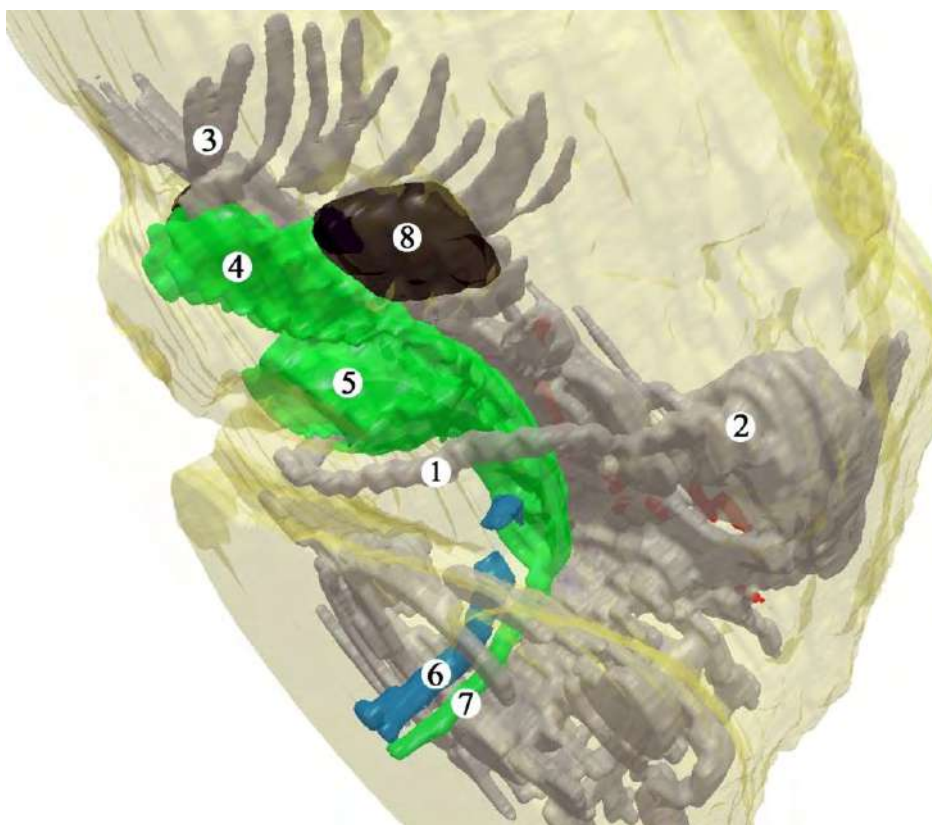


Рис. 4.2. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої половини зародка людини 15,5 мм ТКД. Ліва передньо-бічна проекція. Зб. 18^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – хрящ вушної капсули; 3 – зачаток черепа; 4 – контури носової порожнини; 5 – контури ротової порожнини; 6 – трахеобронхіальний зачаток; 7 – зачаток стравоходу.

На початку передплодового періоду ВУР поблизу нижнього краю хряща Меккеля, в місці первинного центру скостеніння НЩ, розташований підборідний нерв. По серединній лінії в ділянці підборіддя хрящі Меккеля розмежовані тонким шаром мезенхіми (рис. 4.3).

На початку передплодового періоду ВУР людини спостерігаються різні форми хряща Меккеля – «U»- «V»- та ліраподібні, що можна пояснити нерівномірними темпами перебігу процесів інволюції хряща Меккеля та скостеніння зачатка НЩ.

На початку 7-го тижня ВУР вже спостерігається вигин хрящів Меккеля вгору та поява місць прикріплення до їхнього нижнього краю підборідно-під'язикового, підборідно-язикового та щелепно-під'язикового м'язів, які чітко визначаються наприкінці даного періоду розвитку (рис. 4.4).



Рис. 4.3. Фронтальний зріз підборідної ділянки передплота людини 14,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 60^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – охрястя; 3 – мезенхіма.

Наприкінці 7-го тижня розвитку (передплоти 17,0-22,0 ТКД) зовні від хрящів Меккеля спостерігається зачаток НЩ, який виникає з прилеглої мезенхіми. Помітна невелика увігнутість хряща в осередок первинного скостеніння НЩ, надалі її осифікація відбувається вздовж усього хряща. Наприкінці 7-го тижня ВУР скостеніння НЩ відбувається не тільки дистально від первинного центру, але також у підборідній ділянці, завдяки чому хрящ Меккеля стає немов оточеним кісткою вздовж передньої та задньої поверхонь (рис. 4.5). Також спостерігається втиснення зубної пластинки у проміжок між хрящем та передньою кістковою поверхнею нижньої щелепи.

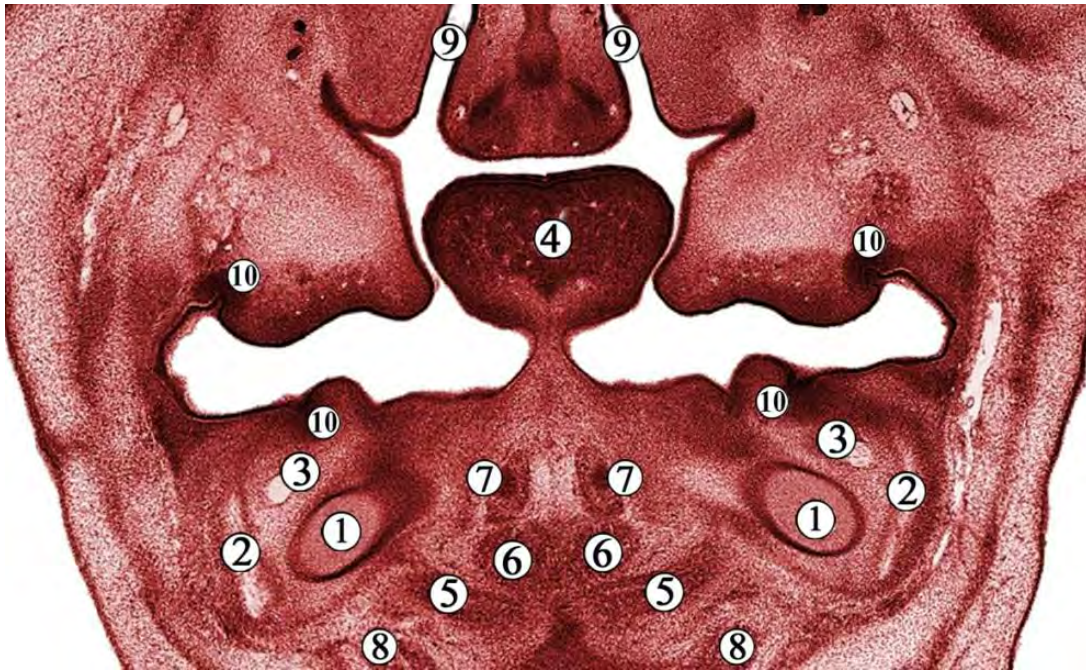


Рис. 4.4. Фронтальний зріз нижньої частини голови передплота людини 16,0 мм ТКД. Забарвлення борним карміном. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – зачаток НЩ; 3 – нижній комірковий нерв; 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 – носова порожнина; 10 – зачатки зубів.

Аналіз серійних зрізів препаратів 7-тижневих передплотів людини свідчить про подальші якісні перетворення в основних закладках щелепно-лицевого апарата. Зокрема у передплотів 16,0-17,0 мм ТКД у складі епітелію, який вистилає нижню і верхню щелепи з боку первинної ротової порожнини, виявляються невеликі потовщення, які занурюються в підлеглу мезенхіму - зачатки вестибулярних пластинок (див. рис. 4.4).

На послідовних серійних зрізах у НЩ чітко видно острівці хряща Меккеля, вентральні кінці якого продовжують зближуватися. Компоненти хрящової тканини набувають зрілості, причому міра їх диференціювання в гістотопографічному плані з медіальної і латеральної сторін різниться. Так, у латеральних зонах хряща щільність клітинних елементів на одиницю площі менша, ніж у медіальних. Крім цього, хондробласти обох зон відрізняються за формою, розмірами і ядерно-цитоплазматичним співвідношенням.

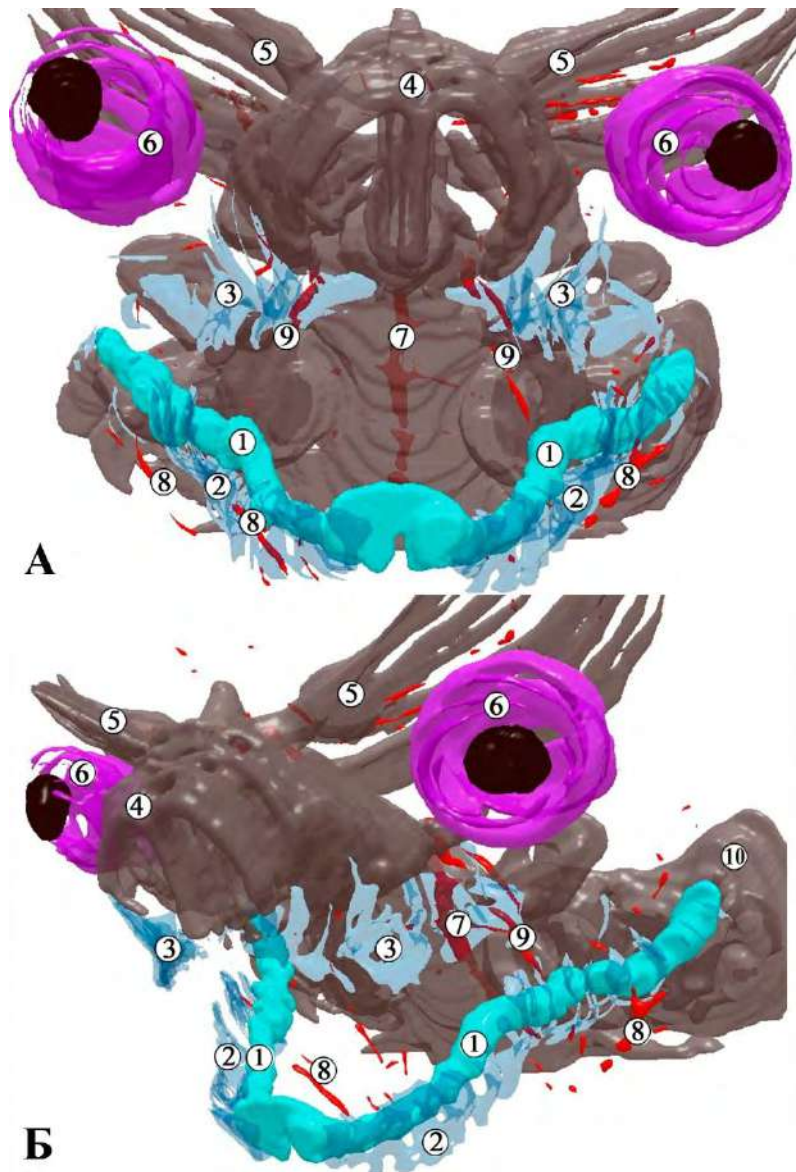


Рис. 4.5. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови передплота людини 19,0 мм ТКД. А – передня проекція, Б – ліва передньо-бічна проекція. Зб.: 15^x. Позначення:

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.

Хондроцити, які розташовані медіальніше, округліші, містять кулясті ядра, що локалізуються переважно ексцентрично. Цитоплазма деяких клітин вакуолізована, а в латерально розташованих хрящових клітинах ці явища менш виражені. По периферії уздовж усього хряща знаходяться клітини, форма яких овальна, характерна для хондрогенних клітин, які беруть участь, як ми вважаємо, у формуванні охрястя.

Основний компонент міжклітинної речовини хрящової тканини проявляє базофілію. Звертає на себе увагу і той факт, що серед структур нижньощелепних закладок виразніше, ніж у об'єктів попередніх стадій, виявляються осередки остеогенезу, що локалізуються із зовні від хряща Меккеля у вигляді окремих острівців з явними ознаками мінералізації, яка стає особливо помітною наприкінці 7-го тижня ВУР. Мінералізовані острівці кісткової тканини оточені щільно прилеглими один до одного остеобластами, форма яких різна: від овальної до трапецієподібної (рис. 4.6).

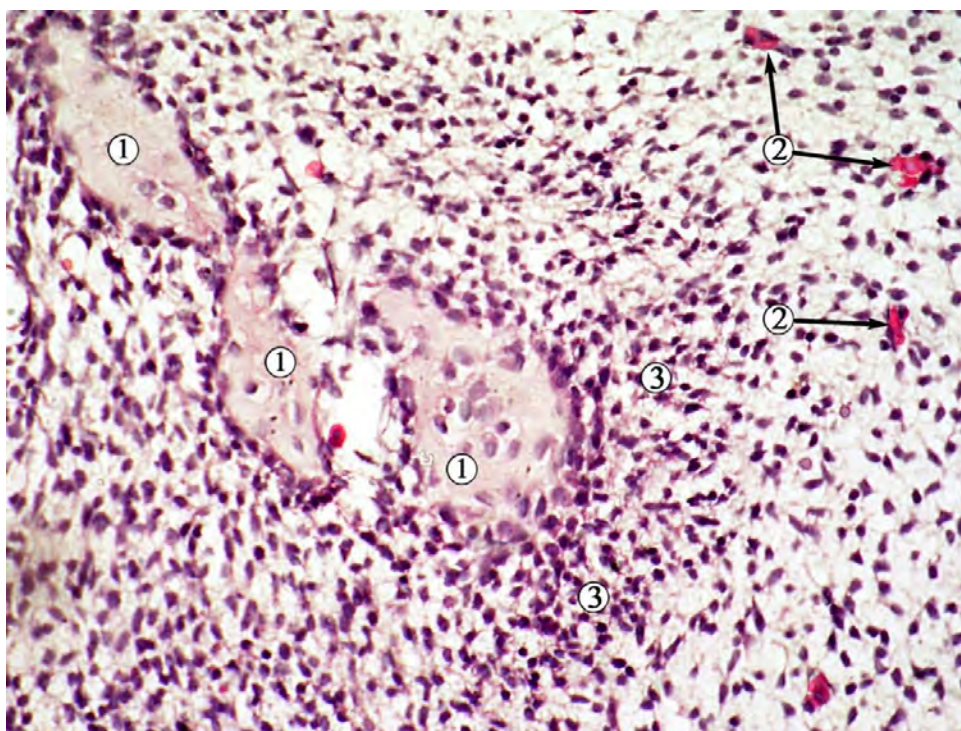


Рис. 4.6. Гістологічний зріз НЩ передплота 18,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 190^x. Позначення:

1 – остеогенні острівці, 2 – конденсована мезенхіма навколо остеогенних острівців, 3 – кров'яні острівці.

Порівнюючи морфологію окремих остеогенних острівців, ми звернули увагу на те, що вони відрізняються між собою по мірі свого розвитку розмірами, кількістю клітин у міжклітинному матриксі, ступенем мінералізації осередків остеогенезу, на що вказує відмінність тинкторіальних властивостей складових їх структур.

Вважаємо, що мінералізація остеогенних острівців відбувається асинхронно, повторюючи динаміку процесів формоутворення нижньощелепних відростків. Нами виявлено, що інтенсивніше зафарбовуються ті їх ділянки, які

розташовуються ближче до хряща Меккеля. Вважаємо, що це пов'язано з реципрокними зв'язками, які встановлюються між структурами хряща Меккеля, що беруть участь у формоутворенні НЩ, і остеогенними компонентами, у процесі диференціації. Навколо остеогенних острівців локалізується ущільнена мезенхіма, що бере участь в остеогенезі.

Ядра остеобластів мають овальну форму і найчастіше розташовуються ексцентрично, зміщуючись до апікального полюсу, а цитоплазма проявляє різною мірою виражену базofilію.

Клітини, розташовані у середині остеогенних острівців, набувають видовженої зірчастої форми з різною кількістю коротких відростків. Цитоплазма цих клітин забарвлюється основними барвниками менш інтенсивно, ніж у ділянці, яка оточує острівці остеобластів. Вони розташовуються поодинокі, знаходячись у так званих лакунах, контури яких повторюють форму клітин. Внаслідок дії фіксатора розміри клітин стають помітно меншими від лакунарних утворень, у зв'язку з чим навколо них помітно світлі незафарбовані порожнини. Судячи із специфічної форми таких клітин, ізольованих одна від одної міжклітинною речовиною, їх вже можна назвати остеocyтами, що знаходяться на різних етапах зрілості.

Основа ясен, губ і щік утворена мезенхімою з характерною для неї структурною організацією. Слід вказати, що, як і на попередніх етапах розвитку, щільність розташування мезенхімоцитів і їх морфологічні особливості неоднакові в різних зонах вказаних органних утворень. Найбільш виражені проліферативні процеси мезенхімних клітин спостерігаються в навкологепітеліальній зоні в нижньощелепних зачатках, а також навколо хрящів Меккеля і остеогенних зачатків, що є відображенням міжклітинних і міжтканинних взаємодій, що складаються між ними.

Органні закладки, що формують щелепно-лицевий апарат, вкриті епітелієм, характер будови якого різний зовні та з боку ротової порожнини. Так, шкірна поверхня губ і щік вкрита 1-2-шаровим епітелієм, а при переході на майбутню облямівку губ кількість шарів клітин зростає. Слизову оболонку ротової порожнини, також вистилає багатошаровий епітелій.

Між мезенхімною основою губ і щік, з одного боку, і яснами, з іншого, внаслідок виражених проліферативних процесів 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, що формуються, стають більш вираженими, ніж на попередньому етапі розвитку. В їх епітелії вже відзначаються невеликі заглиблення, що відділяють губи і щоки від ясен.

Епітелій, що заповнює губо- і щічно-ясенні простори, характеризується вертикальним поліморфізмом складових його клітин. У ній чітко розрізняються 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 помічається сплюснення клітин.

Цитоплазма епітеліоцитів забарвлюється слабо базofilно. Серед клітин базального і супрабазального шарів зустрічаються ознаки мітозу, а в поверхневому шарі у багатьох клітинах відзначається виражена вакуолізація цитоплазми, ущільнення матриксу ядер і їх зморщування, що можна розцінювати як ознаки апоптичних процесів, наслідком чого є формування присінка ротової порожнини. Епітелій відокремлений від мезенхіми базальною мембраною, вона чітко контурує.

До кінця 7-го тижня ембріогенезу в НЩ та верхньощелепних відростках, які зближуються, відзначається утворення зубних пластинок, які на зрізах мають вигляд суцільних епітеліальних тяжів, що складаються із щільно упакованих клітин, і занурюються в ясна з боку їх дистальних кінців (рис. 4.7).



Рис. 4.7. Сагітальний зріз голови 7-тижневого зародка людини (17,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 90^x. Позначення:

1 – нижня губа, 2 – верхня щелепа, 3 – язик, 4 – зубні пластинки.

Клітинні елементи, що утворюють зубні пластинки, характеризуються полярним поліморфізмом. Розташовані на базальній мембрані клітини мають низьку кубічну форму з досить великими ядрами, навколо яких візуалізуються вузькі обідки цитоплазми, а ті що локалізуються в центральній частині тяжів – полігональні, більші за базальні клітини і відрізняються від них більш вираженим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Внаслідок цього центральна частина зубних пластинок виглядає світлішою, ніж базальна. Цитоплазма епітеліоцитів, як і в епітелії, що формує присінок ротової порожнини, слабо базофільна.

Товщина зубних пластинок у проксимально-дистальному напрямі не однакова. Дистальні їх кінці дещо ширші за проксимальні. Це, мабуть, пов'язано з більш високими темпами проліферативних процесів у дистальних їх відділах у зв'язку з формуванням зубних бруньок, які мають вигляд невеликих колбоподібних утворень, сформованих епітеліальними клітинами, з полярним поліморфізмом. Так, епітеліоцити, які локалізуються на базальній мембрані, за формою наближаються до стовпчастих. Ядра в них овальні, видовжені, інтенсивно забарвлені. В багатьох клітинах спостерігаються картини мітозу. Клітини, які розташовуються в центрі таких утворень, набувають полігональної форми, містять округлі ядра і слабо базофільну цитоплазму. Мезенхіма, що оточує зубні бруньки, ущільнена і відрізняється від такої у віддаленіших від них зонах меншими розмірами клітин та іншим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, що може свідчити про більш прискорену проліферацію в зоні щільного розташування мезенхімоцитів. У НЩ виявляються ущільнення мезенхіми, яка прилягає до дистальних відділів зубної пластинки, що слід вважати зачатками зубних сосочків (рис. 4.8).

Новою ознакою, що характеризує прогресивні перетворення в щелепно-лицевому апараті людини впродовж 7-го тижня ВУР, є початок формування мимічної і жувальної мускулатури, яка представлена міобластами. У морфологічному плані для них характерна овальна форма. Їх центральну частину займають видовженої форми ядра. Цитоплазма зафарбовується оксифільно, що відрізняє їх від мезенхімоцитів, які диференціюються у бік фібробластного диферону.

Описані вище морфологічні перетворення в складових частинах зачатків щелепно-лицевого апарата людини супроводжуються посиленням васкулогенезом. Так, у мезенхімі, яка локалізується між кістковими острівцями і навколо хрящів Меккеля, що становить основу губ, щік, ясен, які формуються, динаміка цього процесу, як і на попередніх етапах розвитку, простежується в різній мірі розвитку судинної сітки. Визначаються так звані обмінні канали, обмежені подовженими клітинами мезенхімного походження, капіляроподібні

утворення (протокапіляри) і кров'яні острівці, які місцями зливаються між собою. В обмінних каналах і протокапілярах ще відсутні формені елементи крові, але в кров'яних острівцях активно відбувається гемопоез. Серед клітин кров'яних острівців виявляються мегалобласти і еритробласти різного ступеню зрілості, у зв'язку з чим цитоплазма останніх відрізняється за тинкторіальними властивостями.

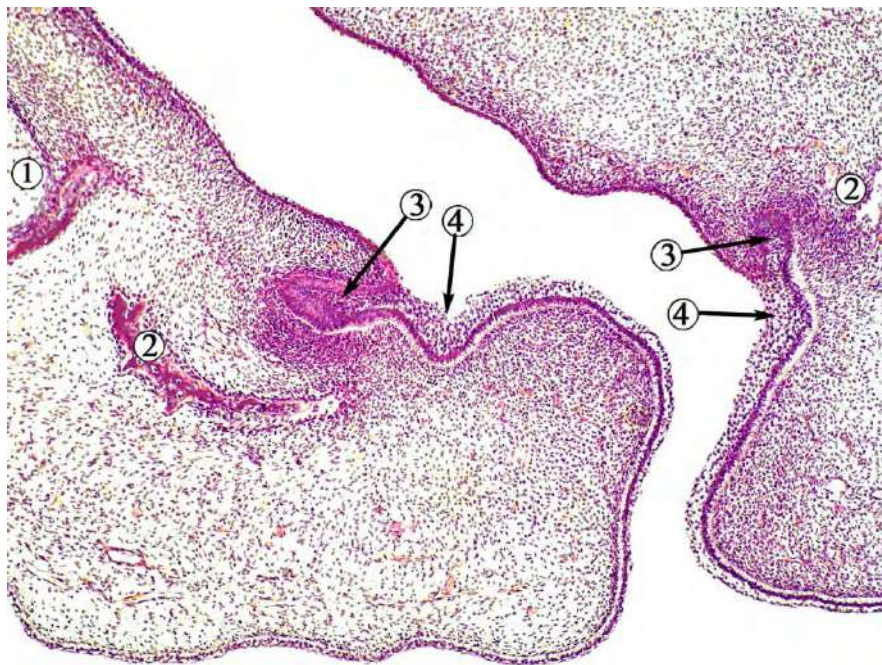


Рис. 4.8. Сагітальний зріз голови передплота людини 20,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 90^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – осередки остеогенезу; 3 – зубні пластинки із зачатками зубних бруньок, навколо яких конденсується мезенхіма – зачаток зубних сосочків; 4 – вестибулярні пластинки.

Отже, на 7-му тижні ВУР диференціювання структур, які беруть участь у формуванні щелепно-лицевого апарата, відбувається більш прискорено порівняно з попереднім етапом розвитку. У НЩ активніше відбувається остеогенез. Відзначається формування присінка ротової порожнини, закладаються зубні пластинки, а до кінця 7-го тижня відзначається закладка зубних бруньок. Визначається відособлення мимічної та жувальної мускулатури.

При цьому триває відставання темпів гістогенетичних перетворень у верхньощелепних зачатках порівняно із нижньощелепними.

Морфометричні дані НЩ 7-тижневих передплодів людини наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Морфометричні дані НЩ передплodів людини на 7-му тижні ВУР, мм

Вік, тижні	ТКД, мм	Довжина кістки нижньої щелепи, мм	Довжина нижньої щелепи, мм	Ширина нижньої щелепи, мм	Відстань між ментальними отворами, мм	Кут нижньої щелепи, градуси
7	14,0	2,1	1,1	3,6	1,2	88,5
	15,5	2,3	1,3	4,0	1,1	89,4
	16,0	2,4	1,1	4,8	2,0	90,9
	17,5	2,6	1,4	3,0	2,4	92,0
	18,0	3,0	1,8	4,3	1,9	89,8
	19,5	2,9	1,6	4,5	2,1	90,5
M±m		2,55±0,16	1,38±0,12	4,03±0,29	1,78±0,23	90,18±0,55

4.2. Морфологічна характеристика щелепно-лицевого апарата людини на 8-му тижні розвитку

Упродовж 8-го тижня ВУР (передплodi 21,0-30,0 ТКД) триває подальша осифікація НЩ, зокрема це стає помітним у ділянці її гілок (рис. 4.9).

Хрящ Меккеля починає втрачати свої чіткі межі та гладку поверхню, відстань між задніми кінцями хрящів збільшується. Клітини хряща вакуолізуються та втрачають свої ядра (рис. 4.10). Скостеніння поширюється на всі відділи НЩ. Осифіковані гілки НЩ слугують місцем для прикріплення жувальних м'язів і розташовані по обидва боки від хряща, а основа НЩ оточує його знизу та збоку. Тіло щелепи набуває U-подібної форми (рис. 4.11).

Наприкінці 8-го тижня розвитку НЩ випинається вперед до носово-верхньощелепного комплексу, хрящ Меккеля видовжується, трапляються ділянки полідерності, що свідчить про формування кістковомозкової порожнини. Це є характерною ознакою ендохондрального скостеніння. Окістя НЩ знаходиться в тісному контакті з хрящем і утворює виступи, які входять до хряща з боку щоки.

Впродовж 8-го тижня спостерігаються високі темпи морфогенезу, що супроводжуються вираженими поетапними динамічними якісними і кількісними перетвореннями в структурах різних органних закладок, у тому числі і в тих, що формують щелепно-лицевий апарат.

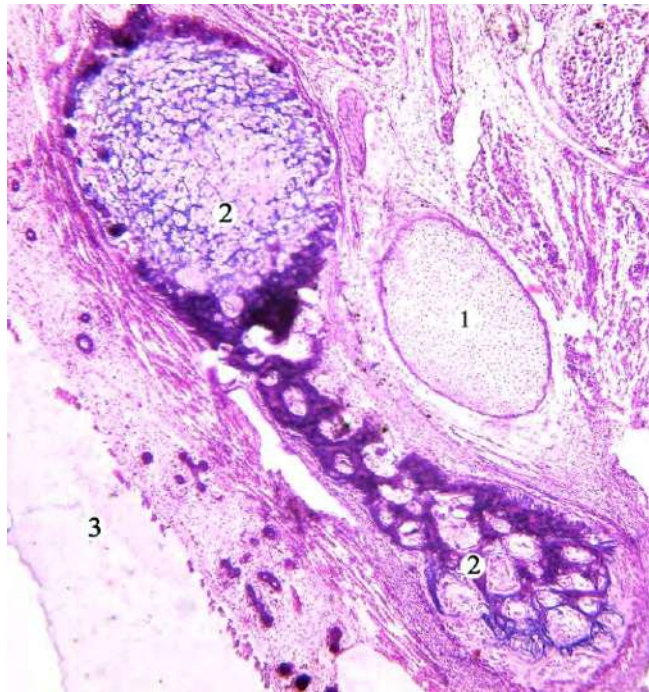


Рис. 4.9. Фронтальний зріз правої НЩ передплота людини 25,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення: 1 – хрящ Меккеля; 2 – зачаток НЩ; 3 – шкіра.



Рис. 4.10. Фронтальний зріз правої НЩ в підборідній ділянці передплота людини 30,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 40^x. Позначення: 1 – хрящ Меккеля; 2 – охрястя; 3 – зачаток НЩ; 4 – шкіра.

Аналіз серій мікропрепаратів показав, що впродовж 8-го тижня ВУР на органному рівні завдяки зближенню відростків, які формують верхню щелепу, завершується утворення верхньої губи, а в НЩ триває зближення вентральних кінців хряща Меккеля (рис. 4.12).

На всіх серійних мікропрепаратах та тривимірних комп'ютерних реконструкціях виразно спостерігаються структури піднебінних пластинок, які починають набувати горизонтального положення, розташовуючись білатеральніше від язика. У них визначаються остеогенні структури, що характеризуються описаними вище морфологічними особливостями. Між піднебінними пластинками, що зближуються, медіально знаходиться носова перегородка, в якій також виявляються осередки остеогенезу (рис. 4.13).

На тканинному рівні більш виразно простежуються процеси формоутворення присінка рота. Вестибулярні пластинки, утворені багат шаровим епітелієм, відділяють губи і щоки від ясен. У них виявляються неглибокі борозни, що є свідченням відособлення ясенної поверхні губ і, відповідно, губної поверхні ясен, які вистелені багат шаровим епітелієм. У ротовій порожнині розташовується досить великих розмірів язик, на дорзальній поверхні якого з'являються сосочки, утворені локальними розростаннями епітеліоцитів.

У поверхневих шарах епітеліального пласта, що вистилає присінок ротової порожнини, намічається сплюснення його клітин, серед яких спостерігається збільшення числа епітеліоцитів, що піддаються перетворенням, характерним для апоптозу. Це особливо помітно в тих клітинах, які локалізуються на дні присінка рота. Під час переходу епітелію на задню поверхню ясен кількість його клітинних шарів помітно зменшується. В обох щелепах на серійних зрізах чітко видно зубні пластинки, що занурюються в мезенхіму ясен у вигляді тяжів, зовнішні поверхні яких мають зубні бруньки (рис. 4.14), що формуються.

До кінця 8-го тижня ВУР у зубних бруньках можна виділити проксимально розташовану верхівку і дистально – основу, яка поступово стає сплюсненою. Епітеліоцити зубних бруньок також відрізняються поліморфізмом: ті, що знаходяться на базальній мембрані, мають стовпчасту форму, багато хто з них перебуває в стані мітозу, а центральна частина бруньок утворена полігональними епітеліальними клітинами, цитоплазма яких значно світліше забарвлена, ніж у розташованих базальніше. Вони відрізняються також більшими розмірами і ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Якісним перетворенням піддається мезенхіма, що локалізується навколо зубних бруньок. Вона характеризується конденсацією клітин, що можна розцінювати як ознаку їх посиленої проліферації і утворення зубних мішечків.

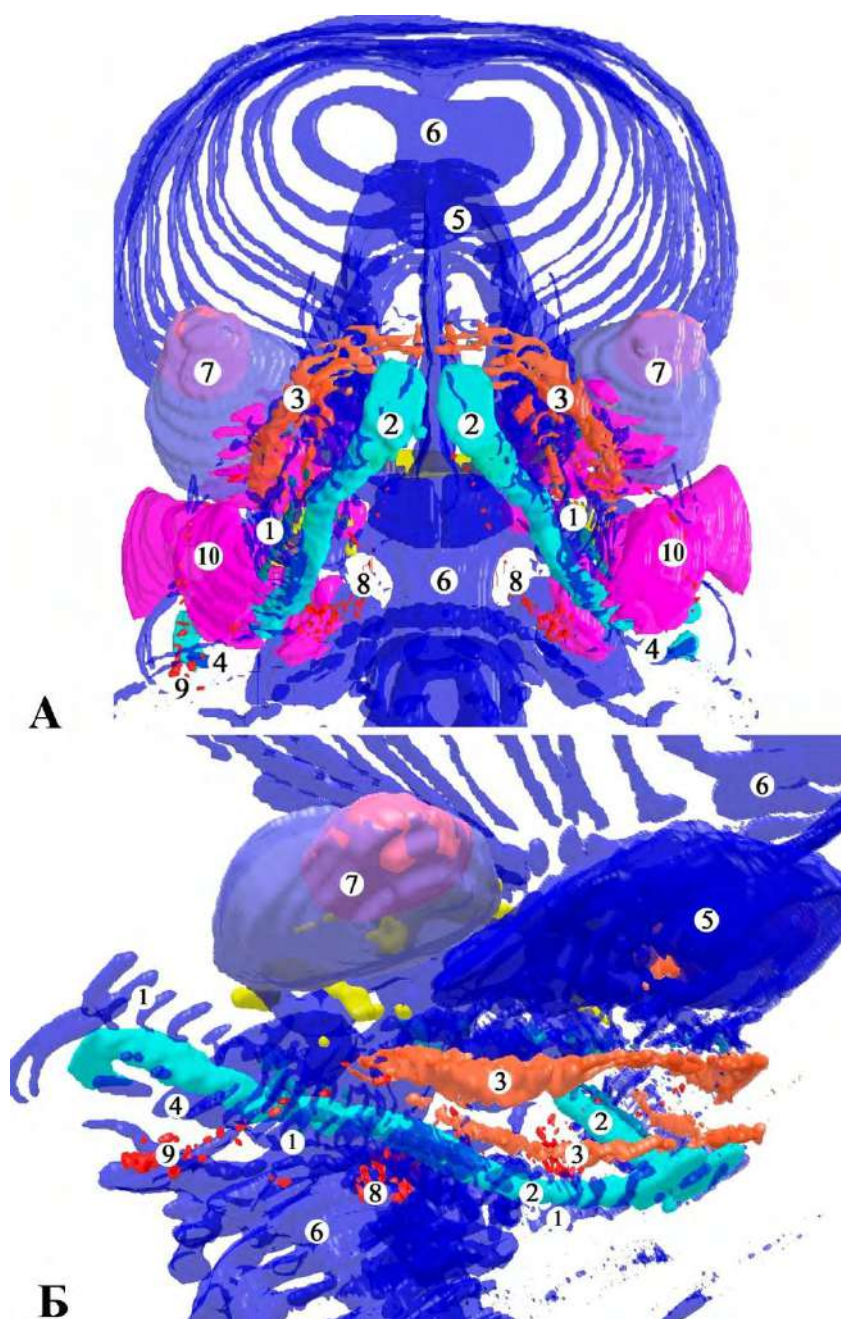


Рис. 4.11. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови передплота людини 28,0 мм ТКД. А – передньо-нижня проекція, Б – права передньо-бічна проекція. Зб.: 7^х. Позначення:

1 – зачаток НЩ; 2 – хрящ Меккеля; 3 – зубні бруньки; 4 – дистальні кінці хряща Меккеля; 5 – носова капсула; 6 – зачаток кісток склепіння черепа; 7 – очні яблука; 8 – язикові артерії; 9 – нижня коміркова артерія; 10 – зачатки жувальних м'язів.

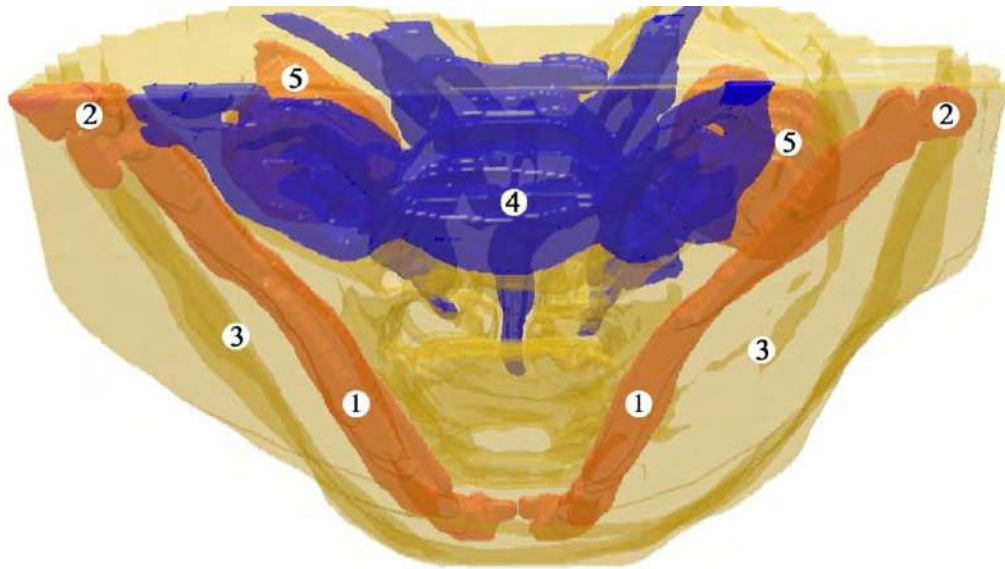


Рис. 4.12. Тривимірна комп'ютерна реконструкція нижньої частини голови передплода людини 25,0 мм ТКД. Задня проекція. Зб.: 7^x. Позначення:

1 – вентральний кінець хряща Меккеля; 2 – дистальний кінець хряща Меккеля; 4 – зачатки кісток черепа; 5 – хрящ вушної капсули.



Рис. 4.13. Фронтальний зріз голови 8-тижневого передплода людини 25,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: 20^x. Позначення:

1 – носова перегородка; 2 – язик; 3 – хрящ Меккеля; 4 – вогнища остеогенезу у верхній і нижній щелепах; 5 – зубні бруньки; 6 – зачатки коміркових відростків; 7 – ротова порожнина.

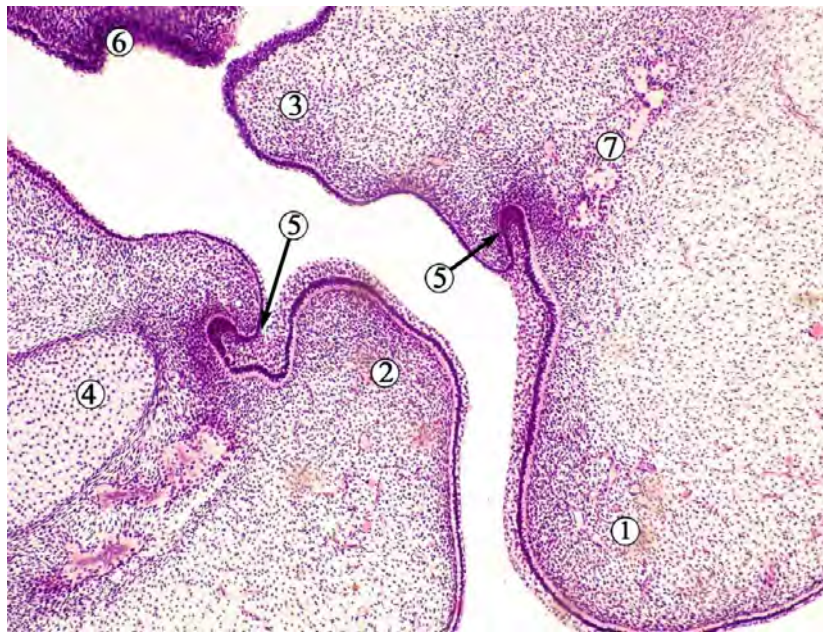


Рис. 4.14. Фрагмент зрізу голови передплода людини 23,0 мм ТКД. Присінок ротової порожнини вистилає багатошаровий епітелій. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: 30^x. Позначення:

1 – верхня губа; 2 – нижня губа; 3 – бічна піднебінна пластинка; 4 – хрящ Меккеля; 5 – зубні пластинки; 6 – язик; 7 – вогнища остеогенезу.

Форма мезенхімоцитів, розташованих навколо зубних бруньок, стає видовженою, і вони орієнтуються своїми великими діаметрами паралельно базальній мембрані, яка відділяє мезенхіму від зубних бруньок.

У цьому періоді ВУР вже виразніше візуалізуються ділянки мезенхіми, які перетворюються в зубні сосочки. У НЩ вони представлені ущільнено розташованими клітинами біля основи зубних бруньок. Відмічені подальші зміни в якісному складі клітин, які утворюють тверді і м'які тканини.

Основу НЩ складає хрящ Меккеля і мезенхіма, яка оточує його та диференціюється в пухку волокнисту сполучну тканину. Морфологія хряща Меккеля приблизно така ж, як і у передплodів попередньої стадії розвитку. Він складається з відносно щільно прилеглих одна до однієї клітин полігональної форми, більшість яких диференціюється в хондроцити. Хрящові клітини розділені тонкими прошарками міжклітинної речовини, що забарвлюються основними барвниками.

Велика частина хрящових клітин, особливо ті, які локалізуються в центральній частині хряща, мають нечітку форму, тоді як клітини, розташовані по периферії, зберігають овальну форму, а ті, які знаходяться на межі хрящів з прилеглою мезенхімою, видовжені та орієнтуються своїми довгими діаметрами паралельно поверхні хряща. Цитоплазма в обох типах клітин забарвлюється

основними барвниками, але базofilія більш виражена в менш зрілих хондробластах, які формують периферичні зони хряща. І, чим поверхніше вони знаходяться, тим більше вираженою стає різниця в розмірах їх взаємноперпендикулярних діаметрів, яка може перевищувати у 2-3 рази. Судячи з форми таких клітин і волокнистих компонентів, що знаходяться між ними, їх слід віднести до клітин фібробластичного диферону.

Хрящ Меккеля відмежований від мезенхіми охрястям, яке її оточує, пучками мезенхіми розташовуються клітинні елементи, які відрізняються за своїми морфологічними особливостями як від клітин хрящової тканини, так і від розташованих ззовні від хряща мезенхімоцитів.

Латерально від хряща Меккеля помітні острівці кісткової тканини, які в порівнянні з такими утвореннями у передплідів 7-го тижня ВУР збільшилися в розмірах як за рахунок їх розростання, так і внаслідок злиття між собою. У результаті цього простір між остеогенними острівцями, заповнений мезенхімою, помітно зменшився. Вогнища скостеніння поширюються вздовж хрящів Меккеля як в проксимальному, так і в дистальному напрямках, формуючи кісткову основу НЩ, зокрема зачатки альвеолярних відростків, у вигляді жолобків, відкритих у бік зубних бруньок.

Як і на попередній стадії розвитку, мезенхіма, навколо хрящів характеризується більш ущільненим розташуванням у ній клітин, як і навколо острівців кісткової тканини.

У верхній щелепі також помітні осередки остеогенезу у вигляді окремих остеогенних острівців різного розміру (див. рис. 4.14), що забарвлюються оксифільно, по периферії яких локалізуються остеобласти, що диференціюються. У середині них поодинокі розташовані остеоцити, відокремлені один від одного міжклітинним матриксом. Деякі з остеогенних острівців перебувають на початкових етапах остеогенезу у вигляді остеїдних мас, що знаходяться в оточенні остеогенних клітин. У середині таких утворень ще відсутні клітини. Оксифілія в осередках остеогенезу верхньощелепних зачатків менш виражена, чим в остеогенних острівцях НЩ. Отже, морфологічні особливості та тинкторіальні властивості міжклітинного матриксу остеогенних зачатків свідчать про гетерохронність кісткоутворення в нижній і верхній щелепах.

Структурні компоненти зачатків губ, щік, ясен, навколо твердих зачатків обох щелеп представлені мезенхімоцитами, що диференціюються в різних напрямках, тому в різних зонах мезенхіми їх морфологія, а також щільність розподілу неоднакові. Частина мезенхімоцитів трансформуються в клітинні елементи пухкої волокнистої сполучної тканини, а частина – продовжуює брати участь у васкулогенезі. При цьому разом з обмінними каналами, приморді-

альними гемокапілярами і кров'яними острівцями вже виявляються судини складнішої будови.

Відособлення м'язових елементів мімічної і жувальної мускулатури, що почалося на попередніх етапах розвитку, до кінця 8-го тижня ВУР набуває більш вираженого характеру, внаслідок чого виразніше виявляються зачатки щічних м'язів, а також щелепно-під'язикового м'яза і м'язів язика, відособлення яких почалося найраніше.

Отже, наприкінці 8-го тижня ВУР людини морфогенетичні процеси в щелепно-лицевому апараті характеризуються подальшими перетвореннями, в результаті яких формується тверда основа щелеп, а м'які тканини, які оточують їх, втрачають ознаки, характерні для мезенхіми, трансформуючись у структури пухкої волокнистої сполучної та м'язової тканин. Відповідні прогресивні зміни спостерігаються і в ектодермальних похідних щелепно-лицевого апарата, які беруть участь у формуванні присінка ротової порожнини та в утворенні зубних зачатків.

Морфометричні дані НЩ 8-тижневих передплodів людини представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Морфометричні дані НЩ передплodів людини на 8-му тижні ВУР, $M \pm m$, мм

Вік, тижні	ТКД, мм	Довжина кістки нижньої щелепи, мм	Довжина нижньої щелепи, мм	Ширина нижньої щелепи, мм	Відстань між ментальними отворами, мм	Кут нижньої щелепи, градуси
8	21,5	3,0	1,4	4,7	1,8	85,5
	23,0	2,8	1,9	3,9	2,4	85,2
	26,5	3,1	2,0	4,1	2,3	82,6
	29,5	3,0	2,3	4,4	2,1	82,0
$M \pm m$		2,97 $\pm$ 0,07	1,9 $\pm$ 0,21	4,27 $\pm$ 0,2	2,15 $\pm$ 0,15	83,82 $\pm$ 1,02

4.3. Морфологічні особливості тканинних структур щелепно-лицевого апарата людини на 9-му тижні внутрішньоутробного розвитку

Впродовж 9-го тижня ВУР морфогенетичні перетворення в закладках щелепно-лицевого апарата передплodів людини надалі характеризуються якісними та кількісними змінами, які виявляються як на органному, так і на тканинному рівнях.

Так, на органному рівні відзначається консолідація бічних піднебінних відростків, які формують тверде піднебіння, і які у вентро-дорзальному напрямі зливаються на більшому протязі між собою, в результаті цього ротова порожнина відокремлюється від носової (рис. 4.15).



Рис. 4.15. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови передплота людини 40,0 мм ТКД. Права бічна проекція. Зб.: 12^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – ротова порожнина; 3 – зачаток піднебіння; 4 – носова порожнина; 5 – очне яблуко; 6 – ротова щілина; 7 – глотка.

Носова перегородка вступає в контакт з бічними піднебінними пластинками, що відходять від верхньощелепних відростків. У місцях контактів піднебінних пластинок між собою і з носовою перегородкою простежуються чіткі межі.

Основу перегородки, що розділяє носову порожнину, складає гіаліновий хрящ, який дещо розширюється донизу. Навколо нього вузькою смужкою розташовуються остеогенні утворення, оточені ущільненою молодого сполучною тканиною (рис. 4.16).

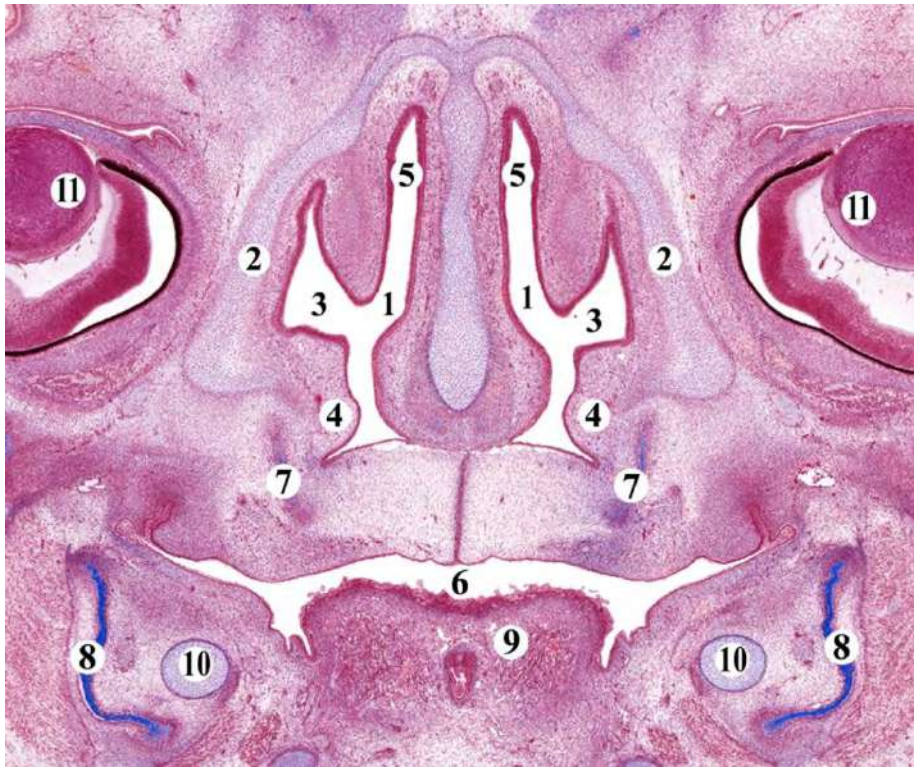


Рис. 4.16. Фронтальний зріз носової ділянки передплота людини 32,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – носова порожнина; 2 – мезенхіма бічних стінок; 3 – середній носовий хід; 4 – нижня носова раковина; 5 – верхній носовий хід; 6 – ротова порожнина; 7 – зачаток верхньої щелепи; 8 – зачаток НЩ; 9 – зачаток язика; 10 – хрящ і Меккеля; 11 – очне яблуко.

На тривимірних комп'ютерних реконструкціях НЩ вже відмічаються її кути і гілки, проксимальні кінці яких завершуються потовщеннями, які є зачатками скронево-нижньощелепних суглобів.

При аналізі послідовних серійних зрізів помітно, як в дорзо-вентральному напрямі змінюється топографія і морфологічні особливості структурних утворень, що становлять НЩ від її кутів ззаду до зближення дистальних кінців хрящів Меккеля в ділянці підборіддя.

Там, де проксимальні кінці хрящів Меккеля потрапляють у поперечні зрізи, вони мають вигляд округлих утворень, вкритих чітко контуруючим окрястям. На інших зрізах візуалізується зміна площин перерізу хряща Меккеля на тангенціальні. У вентральному напрямі з обох боків виразно простежується зближення його дистальних кінців, між якими знаходиться прошарок сполучної тканини з ущільнено розташованими клітинними елементами (рис. 4.17).

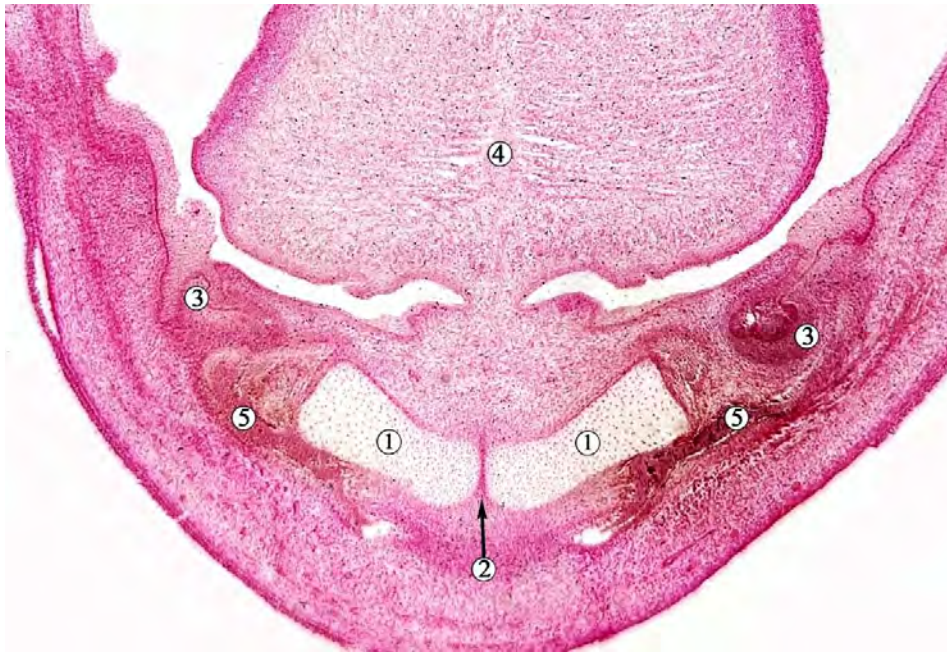


Рис. 4.17. Фронтальний зріз НЩ передплота людини 41,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 60^x. Позначення: 1 – хрящ Меккеля; 2 – прошарок сполучної тканини в ділянці контакту дистальних кінців хряща Меккеля; 3 – зачатки зубів; 4 – язик; 5 – зачатки НЩ.

У обох щелепах активно здійснюється остеогенез, внаслідок чого формується їх кісткова основа. У НЩ кісткові перекладки, що локалізуються з обох боків вентро-латеральніше хряща Меккеля, зближуються в дистальному напрямі. Проте в ділянці підборіддя вони, як і кінці хряща Меккеля, залишаються розділеними прошарком сполучної тканини, представленої ущільнено розташованими клітинними елементами (див. рис. 4.17). Внаслідок апозиційного росту кількість кісткової тканини у щелепно-лицевому апараті помітно зростає, внаслідок чого вона бере участь в утворенні форми лицевого відділу голови (4.18).

На тканинному рівні, порівняно з попередньою стадією ВУР, у хрящі Меккеля спостерігається помітне зниження щільності розподілу хондроцитів на одиницю об'єму, в ньому починаються дегенеративні зміни. Так, у міру віддалення від надхрястя, розміри хрящових клітин помітно збільшуються, а ядра багатьох піддаються пікнотичним змінам. Цитоплазма таких клітин вакуолізується, її тинкторіальні властивості істотно слабшають. У більшості клітин їх структури спостерігаються у вигляді фрагментів, що коагулювали, та локалізуються поблизу ядер. У місці зближення дистальних кінців хряща Меккеля спостерігається аналогічна картина, але характер описаних змін поширюється не в середину хряща, а в медіально-латеральному напрямі.

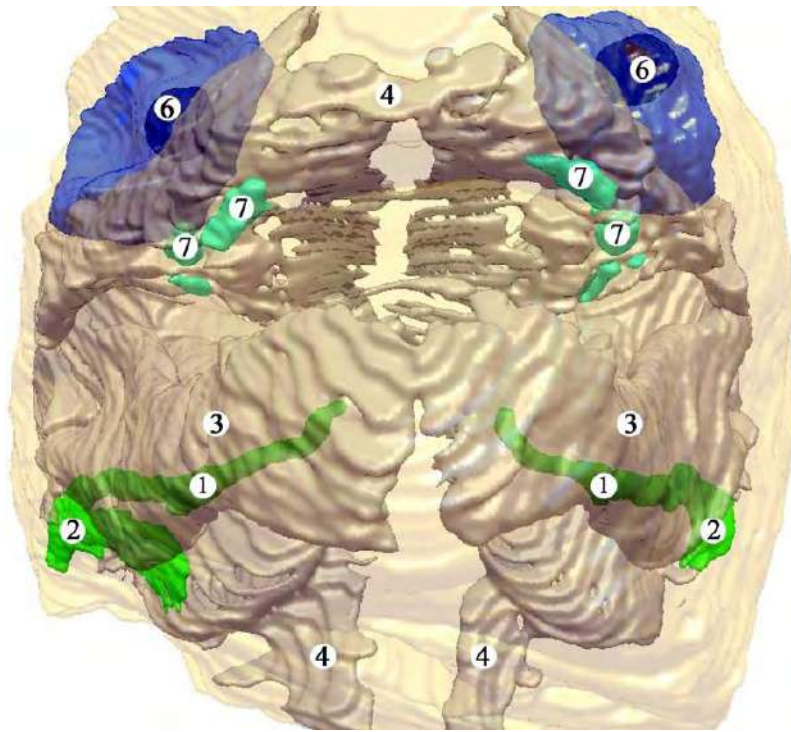


Рис. 4.18. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови передплота людини 40,0 мм ТКД. Нижня передня проекція. Зб.: 15х. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – хрящ вушної капсули; 3 – зачаток НЩ; 4 – зачаток хребтового стовпа; 5 – зачаток черепа; 6 – очні яблука; 7 – зачатки зубів.

Міжклітинний матрикс хрящової тканини забарвлюється слабо базофільно, а охрястя оксифільно. Це можна пояснити колагенізацією її волокнистих компонентів, що проявляється їх фуксинофілією при забарвлюванні за методом ван Гізона.

Між волокнами візуалізуються клітини, що мають на поздовжніх зрізах веретеноподібну форму, характерну для фіброцитів. На межі між охрястям і хрящем розташовуються хондробласти, форма яких овальна, а їх розміри помітно менші, ніж у хондроцитів в центральній зоні хряща.

Морфологічні зміни структури кісткової тканини характеризуються загальнобіологічними закономірностями остеогенезу в обох щелепах, проте, як і на попередньому етапі розвитку, в НЩ кісткоутворення, як і раніше, має випереджаучі темпи перебігу. Так, якщо у верхній щелепі ще немає суцільної консолідації кісткових острівців, то в нижній – вони практично вже утворюють єдину кісткову структуру трабекулярного типу. При цьому загальним для обох щелеп є те, що наростання маси кісткової тканини в них здійснюється аппозиційним шляхом за рахунок активної проліферації остеобластів, розташованих по поверхні кісткової тканини, і секреції ними компонентів міжклітинної речовини, в яку вони себе поступово замурують.

Морфологія остеобластів, розташованих по периферії кісткової основи щелеп, дуже різноманітна. Передусім, вони відрізняються за формою. Серед них є овальні та безформні, базофілія цитоплазми яких неоднозначна, що пов'язано з неоднаковою мірою їх диференціювання. У міру занурення клітин в міжклітинну речовину, вони набувають видовженої форм.

На цьому етапі розвитку темпи гістогенетичного становлення здійснюються в НЩ. Однією з ознак цього залишається більш прискорений в ній остеогенез, а також те, що в осередках її кісткової основи вже відбувається утворення стромальних елементів червоного кісткового мозку (рис. 4.19), тоді як у верхній щелепі цього не спостерігається.

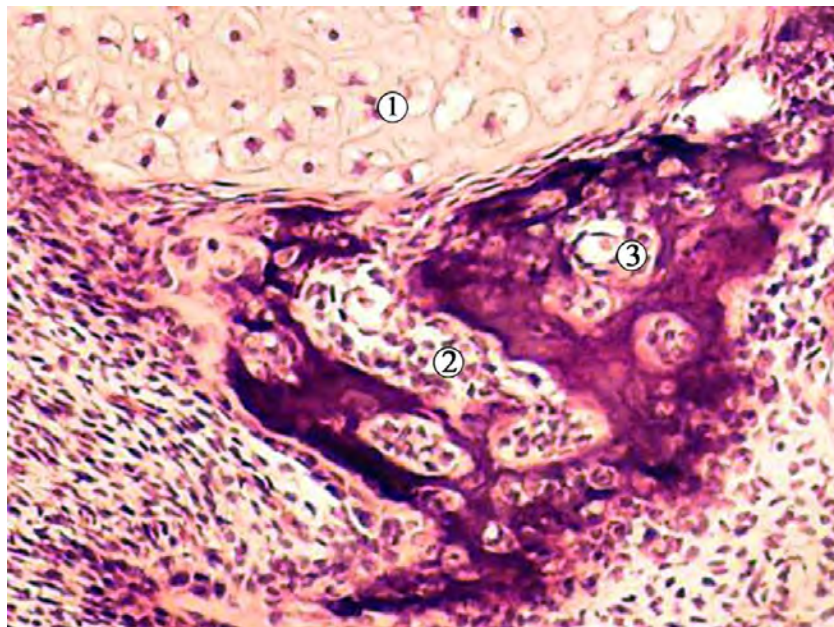


Рис. 4.19. Фрагмент НЩ 9-тижневого передплота людини 40,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 120^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – червоний кістковий мозок; 3 – кровоносні судини.

У обох щелепах відбувається утворення альвеолярних відростків у вигляді кісткових пластинок, що з'єднуються біля основи.

Дистальні кінці кісткових пластинок формують альвеолярні жолобки (рис. 4.20). При цьому товщина і ступінь розвитку зовнішніх пластинок більш виражена в порівнянні з внутрішніми. Усередині жолобки заповнені мезенхімою. Серед її пухко розташованих клітин є як типові мезенхімоцити, так і на етапі диференціювання. Між мезенхімоцитами, які локалізуються в альвеолярних жолобках, чітко виділяються своїми морфологічними особливостями структури альвеолярних нервів, які забарвлюються базофільно.

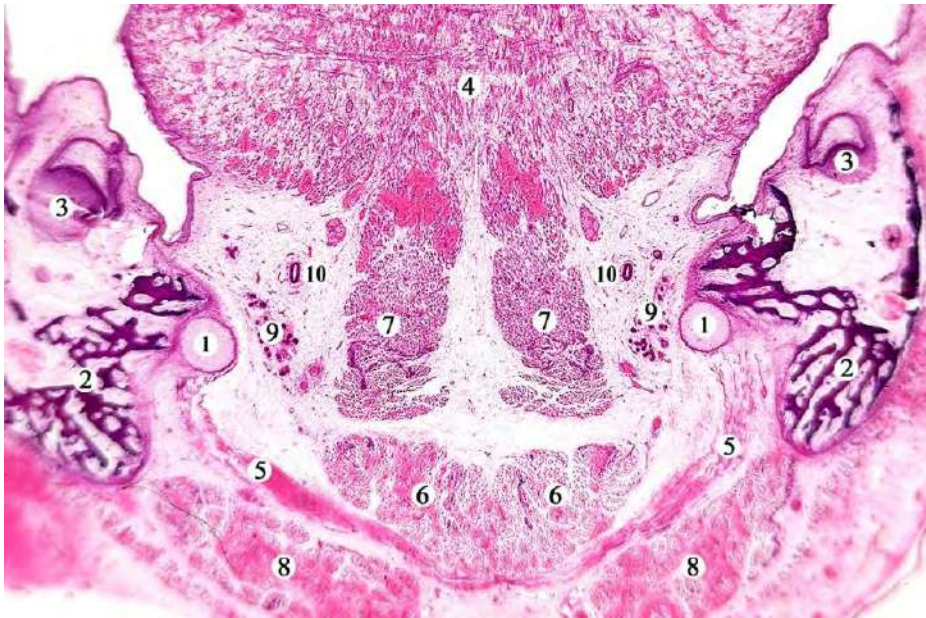


Рис. 4.20. Фронтальний зріз НЩ голови передплота людини 35,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

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.

Окрім цього, добре помітні ознаки формування кровоносних судин різного діаметру. Стінка їх утворена типовими ендотеліоцитами, а в просвіті помітні формені елементи крові (рис. 4.21).

Структури м'яких тканин, формуються навколо твердої основи щелеп, є зачатками ясен, губ і щік. Зовні губи і щоки покриті багатошаровим епітелієм ектодермального походження, кількість шарів в якому змінюється залежно від топографії. Так, на губах і бічній поверхні щік кількість шарів епітелію досягає 3-4, а нижня поверхня підборіддя вкрита двошаровим епітелієм.

Між цими топографічними зонами кількість шарів епітеліоцитів варіює. Найтовстіший пласт клітин визначається з внутрішньої сторони щік присінка ротової порожнини в місці переходу його у вестибулярну пластинку, проте не за рахунок збільшення кількості шарів клітин, а за рахунок різкої зміни їх розмірів. При цьому базальний шар епітеліального пласта на усьому протязі утворений високими стовпчастими клітинами із слабо базофільною цитоплазмою і апікально розташованими інтенсивно забарвленими круглими або овальними ядрами, щільно прилеглими один до одного. Розташовані ж над базальними клітинами епітеліоцити полігональні, їх ядра зміщені апікально. Форма їх куляста або полігональна, вони помітно більше, ніж у базальних

клітинах, і світліше забарвлюються. Цитоплазма таких клітин вакуолізована, і тому нейтрофільна.

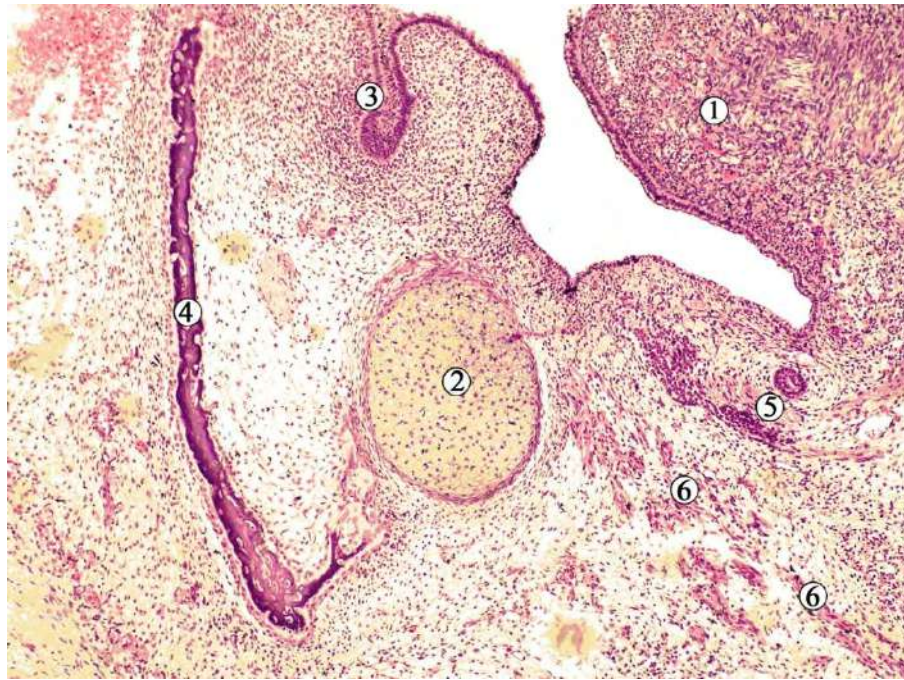


Рис. 4.21. Фронтальний зріз голови (правого фрагменту НЩ) передплота людини 40,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном Маєра та еозином. Мікрофотографія. Зб.: 60^x. Позначення:

1 – язик; 2 – хрящ Меккеля; 3 – зубна пластинка; 4 – осередки остеогенезу - зачаток альвеолярного відростка; 5 – закладка під'язикової залози та її протоки; 6 – фібробласти.

Зменшення кількості шарів епітеліоцитів у підборідній ділянці до 2-3-х супроводжується їх сплюсненням, різко змінюється і форма ядер. Вони стають видовженими, а у багатьох клітинах навіть паличкоподібними із закругленими кінцями.

Епітеліальне вистилання інших відділів ротової порожнини також характеризується зональними морфологічними особливостями. Так, епітелій, що вкриває бічні піднебінні відростки з боку ротової порожнини, представлений одним шаром кубічних клітин з кулястими ядрами, при переході його на внутрішню поверхню ясен – стає двошаровим. При цьому поверхневі клітини відрізняються значним їх сплюсненням і менш базофільною цитоплазмою порівняно з базальними. На лабіальній поверхні ясен кількість шарів епітеліоцитів досягає 2-3-х, і більше.

Дно ротової порожнини вистилене 2-3-шаровим епітелієм. При переході на вентральну і бічні поверхні язика характер епітеліального покриву зміню-

ється – він стає переважно двошаровим. При цьому базальний шар, як і в інших зонах ротової порожнини, утворений високими стовпчастими клітинами, але відрізняється тим, що ядра в них розташовуються в 3-4 ряди. Другий, поверхневий, шар представлений сплюсненими клітинами з паличкоподібними ядрами, що орієнтуються вздовж поверхні епітеліального пласта.

Дорзальна поверхня язика покрита тришаровим, а місцями багатшаровим епітелієм. При цьому базальний його шар також утворений високими клітинами з багаторядним розташуванням ядер, проміжний шар представлений полігональними клітинами, а покривні клітини мають тенденцію до сплюснення, у зв'язку з чим їх ядра стають овальними і різко зміщуються апікально. На цьому етапі відбувається утворення сосочків язика, у зв'язку з чим його спинка має горбисту поверхню. Найбільш виражені вони в ділянці його кореня. В утворенні сосочків бере участь переважно багатшаровий (до 5 шарів) епітелій. Молода пухка сполучна тканина в основному залишається інтактною, тому епітеліальні клітини на більшому протязі розташовується на рівній базальній мембрані і лише в деяких місцях до епітеліального пласта вдаються невеликі випинання, що є зачатками вторинних сосочків.

Морфологічні особливості зубних пластинок приблизно такі ж, як і у 8-тижневих передплідів. На зовнішній поверхні їх дистальних відділів видні зачатки зубів, які порівняно з 8-тижневими передплодами відрізняються прогресивними перетвореннями. Біля основи зубних зачатків більш вираженої стає конденсація мезенхіми, внаслідок чого формуються емалеві органи, які у 9-тижневих передплідів починають набувати форми «ковпачка» (рис. 4.22).

Слід підкреслити, що процес закладки зубних бруньок і емалевих органів у нижній і верхній щелепах має асинхронний перебіг, що відображають збільшені розміри мезенхімних сосочків у НЩ. Вони закладаються тут дещо раніше, ніж у верхній. При цьому в проксимальних відділах ясен, де в подальшому розвиваються постійні багатокореневі зуби, цей процес запізнюється.

Емалеві органи утворені епітеліоцитами, проліферація яких має більш прискорений перебіг у зоні контакту з мезенхімою, де щільність їх розташування максимальна порівняно з центральною частиною. Мезенхімоцити зубних сосочків також активно проліферують і, різко ущільнюючись на одиниці об'єму, змінюють форму і орієнтацію своїх ядер, які стають овальними та розташовуються перпендикулярно по відношенню до базальної мембрани внутрішнього шару епітеліальних клітин емалевого органа.

Емалеві органи разом із зубними сосочками оточені конденсованою мезенхімою, яка утворює зубні мішечки, клітини яких своїми довгими діаметрами також набувають спрямовану концентричну орієнтацію навколо зубних зачатків.

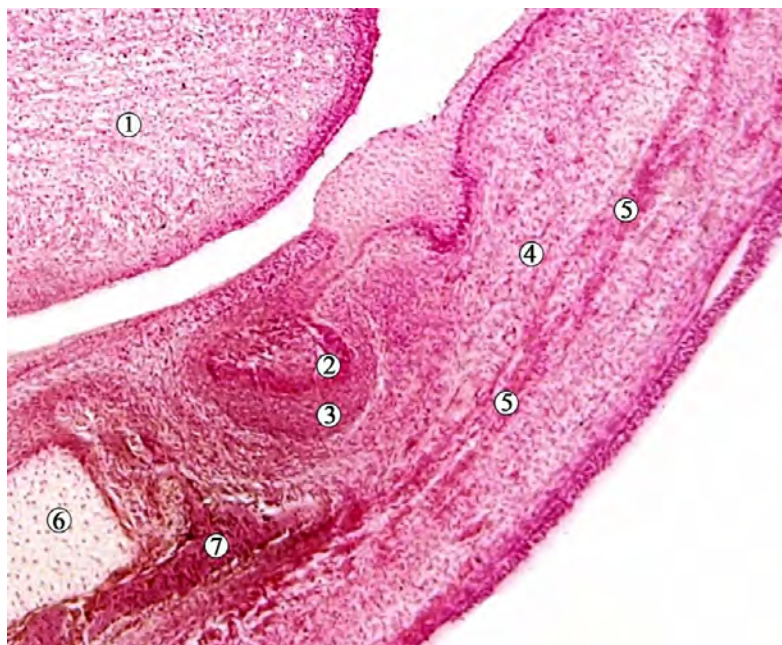


Рис. 4.22. Фронтальний зріз голови (лівий фрагмент НЩ) передплота людини 40,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 120^x. Позначення:

1 – язик; 2 – закладка емалевого органа; 3 – конденсація мезенхіми в зоні утворення зубного сосочка; 4 – кровоносна судина в альвеолярному жолобку; 5 – фібробласти; 6 – Меккелев хрящ; 7 – вогнища остеогенезу НЩ.

Серед м'яких тканин НЩ виділяються вираженою оксифілією міобласти і міотубули жувальних і мимічних м'язів лицевого відділу голови, які відрізняються різною мірою свого диференціювання. Вони радіально підходять до кісткової основи щелепного апарата і віялоподібно спрямовуються до основи зачатків вінцевого і виросткового відростків.

Мезенхіма вісцелярного відділу черепа, структури сполучної тканини, також відрізняється зональністю якісних і кількісних перетворень. Як і на попередніх етапах ВУР, відзначаються осередки більш прискореної проліферації її клітин, які прилягають до епітеліальних пластів, знаходяться поблизу від хрящових і кісткових зачатків, а також у місцях, де активно відбувається васкулогенез.

Сполучнотканинні компоненти в ділянці підборіддя, які зв'язують між собою дистальні кінці обох половин кістки тіла НЩ, у вигляді досить широкого прошарку розташовуються по середній лінії підборіддя і істотно відрізняються за своїми морфологічними особливостями від сполучнотканинних структур, які оточують кісткові трабекули НЩ із зовнішнього її боку значно вираженою щільністю клітинних елементів, які є фібробластним дифероном. Та частина клітин, яка безпосередньо прилягає до кісткової тканини, диференціюється в

остеобласти, які відрізняються від клітин фібробластного дифферону більшими розмірами ядер і вираженою базофілією цитоплазми. Судячи зі своєї орієнтації клітин у складі сполучнотканинної прошарку між дистальними кінцями зачатків НЩ, тут формується провізорна її структура у вигляді сполучнотканинної зв'язки, яка надалі замінюватиметься кістковою тканиною.

Отже, до кінця 9-го тижня пренатального періоду онтогенезу людини відбувається утворення вторинної ротової порожнини, що супроводжується подальшим ускладненням міжклітинних і міжтканинних взаємовідношень у гетерогенних закладах щелепно-лицевого апарата.

Морфометричні дані НЩ 9-тижневих передплідів людини представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Морфометричні дані НЩ передплідів людини на 9-му тижні ВУР, $M \pm m$, мм

Вік, тижні	ТКД, мм	Довжина кістки нижньої щелепи, мм	Довжина нижньої щелепи, мм	Ширина нижньої щелепи, мм	Відстань між ментальними отворами, мм	Кут нижньої щелепи, градуси
9	31,5	3,2	2,1	4,8	2,8	81,9
	34,5	2,9	2,5	4,2	1,8	79,0
	36,0	3,5	2,4	4,9	2,4	76,2
	38,5	3,7	2,9	4,3	1,5	79,4
	40,5	3,2	3,0	4,6	1,1	80,1
$M \pm m$		$3,3 \pm 0,15$	$2,58 \pm 0,18$	$4,56 \pm 0,15$	$1,92 \pm 0,34$	$79,32 \pm 1,03$

4.4. Становлення структур щелепно-лицевого апарата впродовж 10-го тижня пренатального періоду онтогенезу людини

На 10-му тижні ВУР темпи диференціювання твердих і м'яких тканин щелепно-лицевого апарата людини, порівняно з попереднім етапом розвитку, продовжують наростати. Нами встановлено, що у плодів 9,5-тижневого віку (36,0 мм ТКД) розділення первинної ротової порожнини, що почалося наприкінці 2-го місяця ВУР, на дефінітивні ротову та носову порожнини завдяки зближенню та злиття між собою піднебінних відростків, практично завершується і лише краї обох половинок м'якого піднебіння в самому кінцевому відділі ще знаходяться один від одного на деякій відстані.

Носова перегородка також на всьому протязі 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 своїй частині поверхня носової перегородки, що контактує з піднебінними відростками, на цьому етапі все ще залишається повністю вкритою багатошаровим нероговілим епітелієм.

Верхня щелепа моделюється острівцями кісткової тканини, що зливаються між собою, а тверду основу НЩ разом з кістковою тканиною продовжує складати хрящ Меккеля (рис. 4.23).

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 фуксинофільно забарвлені колагенові волокна, а у внутрішньому локалізуються остеобласти, орієнтовані своїми довгими діаметрами паралельно поверхні кісткової основи.

Матрикс кісткової тканини контрастується неоднорідно. Периферична його зона проявляє оксифільні властивості, а центральна забарвлюється основними барвниками. У ньому визначаються лакуни, які набувають різної форми, в яких розташовуються остецити з цитоплазматичними відростками, що відходять від них. У результаті дії фіксатора їх тіла істотно зменшені в розмірах, тому навколо клітин візуалізуються незабарвлені порожнини, які надають кістковій тканині комірчастого вигляду.

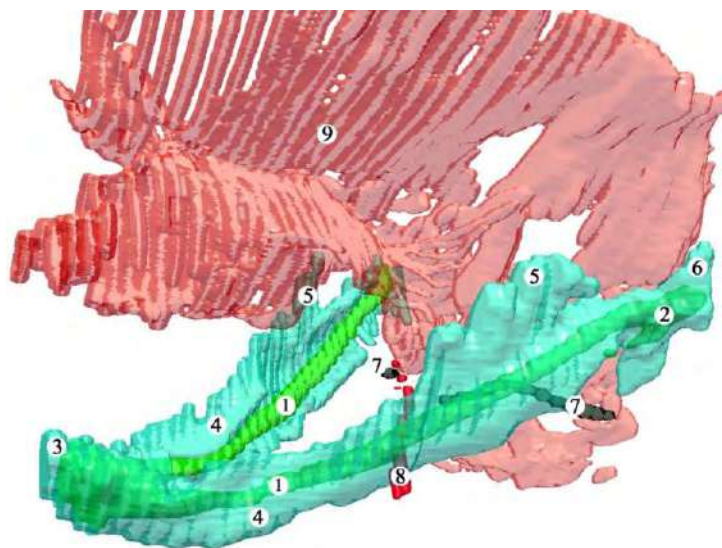


Рис. 4.23. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови передплота людини 48,0 мм ТКД. Ліва передньо-бічна проекція. Зб.: 25^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – дистальний відділ хряща Меккеля; 3 – зачаток підборідного виступа; 4 – зачаток тіла НЩ; 5 – зачаток вінцевого відростка; 6 – зачаток виросткового відростка; 7 – під'язиковий нерв; 8 – лицева артерія; 9 – зачаток кісток черепа.

Характерною особливістю розвитку НЩ наприкінці 10-го тижня ВУР є злиття дистальних кінців хрящів Меккеля, в ділянці підборіддя (див. рис. 4.23), а кісткові утворення, розташовуючись вентро-латерально по відношенню до нього, також спрямовуються вперед, зближуючись між собою, з'єднуються по серединній лінії провізornoю сполучнотканинною зв'язкою, морфологічні особливості якої подібні до 9-тижневих передплодів.

На всьому протязі кісткової основи триває формування альвеолярного відростка (рис. 4.24). Краї його стінок спрямовані у бік зубних зачатків, і охоплюють їх вилкоподібно. Альвеолярний жолобок заповнений мезенхімою, в якій знаходяться кровоносні судини і великі стовбури альвеолярних нервів.

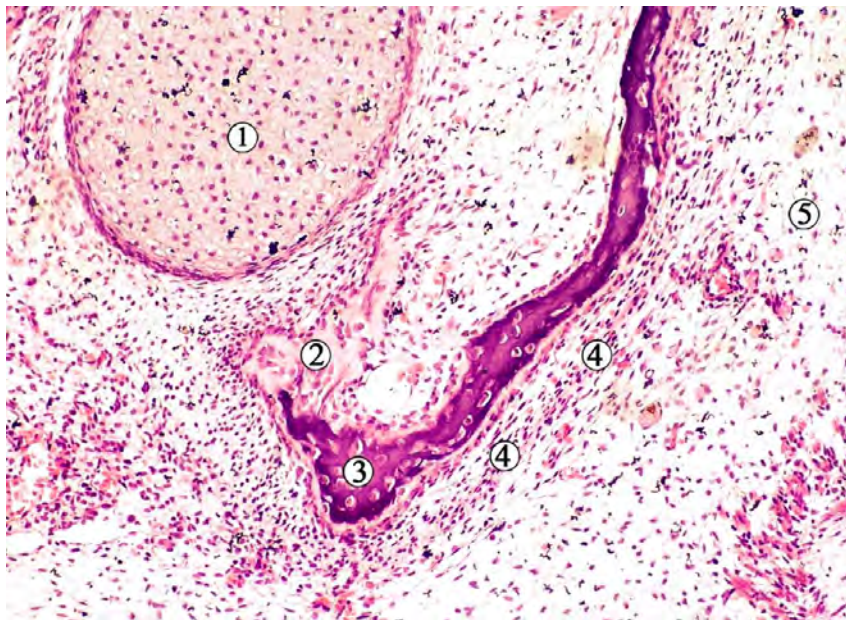


Рис. 4.24. Поперечний зріз НЩ 10-тижневого передплода людини (42,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 120^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – оксифільно забарвлений матрикс кісткової тканини; 3 – базофільно забарвлений матрикс кісткової тканини; 4 – окістя; 5 – кровоносна судина.

На цьому етапі розвитку вже виразніше спостерігаються гілки НЩ, які відходять від її проксимальних відділів під тупим кутом і відхиляються від хрящів Меккеля краніально, у бік скроневих кісток, де визначаються зони конденсації мезенхімоцитів. Вони є зачатками головок скронево-нижньощелепних суглобів (див. рис. 4.23).

На відміну від кісткової основи тіла НЩ, яка утворюється безпосередньо з мезенхіми, у формуванні її гілок бере участь гіаліновий хрящ, який дещо

пізніше заміщається кістковою тканиною. Його міжклітинний матрикс проявляє виражену базофілію.

У хрящі Меккеля до кінця 10-го тижня розвитку продовжують спостерігатися ознаки його дегенерації. Це проявляється деструктивними змінами хондроцитів, у центральній частині хрящів, які деформуються. Їх цитоплазма набрякає, вакуолізується, в ядрах спостерігаються явища пікнозу. Навколо хондроцитів виявляються порожнинні утворення, а аморфний матрикс хряща, порівняно з попередньою стадією розвитку, забарвлюється основними барвниками помітно слабше (рис. 4.25).

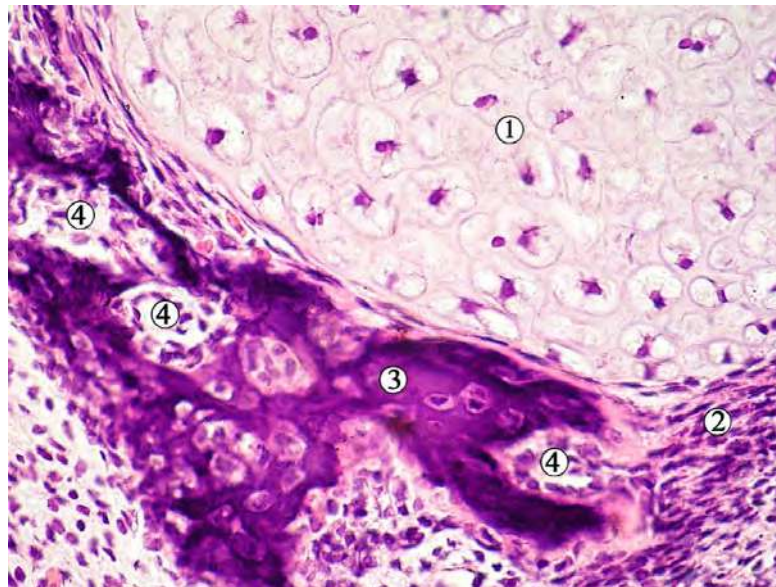


Рис. 4.25. Фрагмент НЩ передплода людини 48,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 120^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля, в якому відбуваються дегенеративні зміни; 2 – охрястя; 3 – осередки утворення кісткової тканини; 4 – осередки з червоним кістковим мозком.

Окрім цього, нами відмічено, що в місці злиття дистальних кінців хряща Меккеля з боків, знизу і вентрально, відбувається зникнення охрястя і вrostання в хрящову тканину пухкої волокнистої сполучної тканини. На цьому етапі ембріогенезу починається поступове заміщення хряща Меккеля сполучною тканиною, що чітко видно на мікропрепаратах за морфологічними особливостями хрящової і пухкої сполучної тканин.

У молодій сполучній тканині, яка оточує кісткову тканину обох щелеп, клітини диференціюються різними темпами. Серед них вже помітні типові фібробласти, а також фіброцити, проте значна частина клітин ще має ознаки, характерні для мезенхімних клітин. Нами відмічено, що рівень диферен-

ціювання сполучної тканини, розташованої в безпосередній близькості до кісткової основи щелеп, вище в порівнянні із зонами, які знаходяться далі від неї. Це проявляється швидшими темпами фібрилогенезу в таких зонах. Уздовж кісткової основи в сполучній тканині, що оточує її, виявляються у великій кількості кровоносні судини та осередки кровотворення.

Усі відділи ротової порожнини вистилені суцільним пластом багат шарового плоского незроговілого епітелію, що бере участь в утворенні губно-ясенних і зубних пластинок. Кількість клітинних шарів в епітелії в різних органних утвореннях, що формують ротову порожнину, варіює від 2-х до декількох. Епітеліоцити полярно диференційовані. На базальній мембрані розташовуються високі призматичні клітини з апікально розташованими овальними ядрами. Серед них помітні клітини з картинами мітозу. Супрабазальний шар утворений овальними відростковими клітинами, також з апікально розташованими в них круглими ядрами. Над ними локалізуються поверхневі клітини, які мають тенденцію до сплюснення (рис. 4.26). Мезенхіма, яка розташована навколо зубних зачатків, бере участь в утворенні зубних мішечків і зубних сосочків. Вона відрізняється вираженою конденсацією клітинних елементів (рис. 4.27).

Формуються емалеві органи, утворені трьома шарами епітеліоцитів, які морфологічно відрізняються між собою. Клітини, розташовані над мезенхімними сосочками, мають призматичну форму і виражену полярну диференціацію.

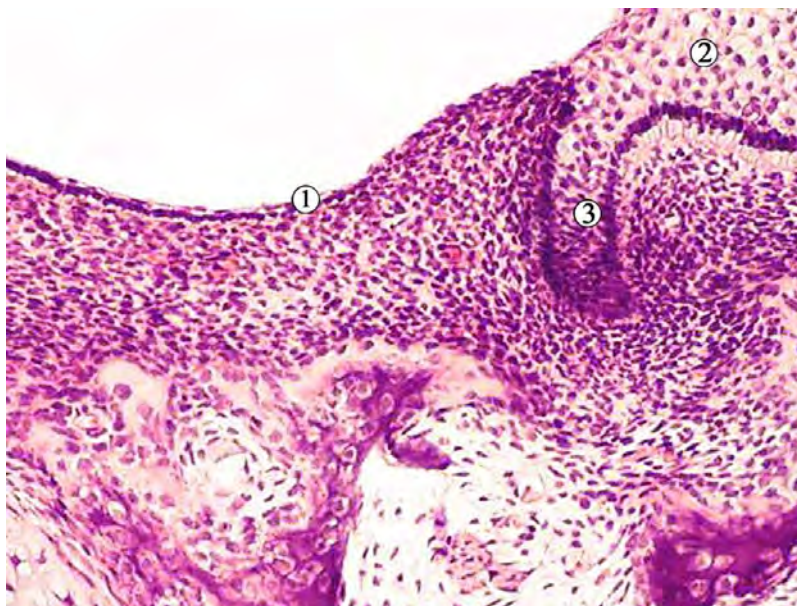


Рис. 4.26. Фрагмент НЩ передплода людини 50,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 150^x. Позначення:

1 – двошаровий епітелій дна ротової порожнини; 2 – багат шаровий епітелій присінка ротової порожнини; 3 – зубна пластинка.

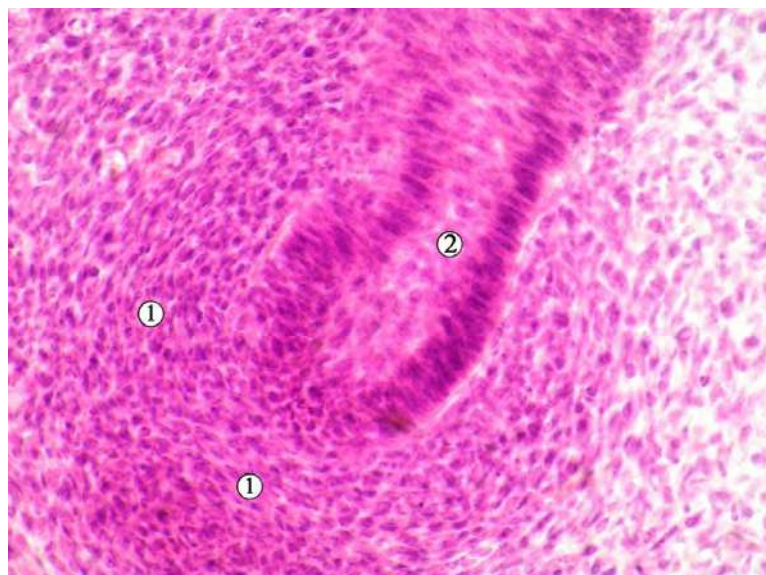


Рис. 4.27. Зубна пластинка передплота людини. 46,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 120^x. Позначення:

1 – зубна пластинка; 2 – конденсована мезенхіма, яка бере участь в утворенні зубного мішечка та зубного сосочка.

Епітеліоцити зовнішнього шару емалевого органа на цьому етапі також досить високі, а центральна частина (пульпа емалевого органа) представлена епітеліальними клітинами зірчастої форми, щільність розподілу яких більше виражена на периферії пульпи емалевих зачатків. Зубні сосочки утворені компактно розміщеними мезенхімними клітинами, щільність розподілу яких вище в прилеглих до емалевого епітелію ділянках.

На цьому етапі ВУР, крім молочних зубів, виявляються закладки постійних зубів, які добре видно на парасагітальних гістологічних зрізах голови передплотів (рис. 4.28).

Емалеві органи оточені мезенхімними мішечками, у складі яких мезенхімоцити, що диференціюються, орієнтуються концентрично навколо зачатків зубів. Біля основи зубних сосочків в зрізи потрапляють кровоносні судини, порожнини яких заповнені форменими елементами крові. Продовжують диференціюватися і м'які тканини щелепно-лицевого апарата. Основу губ і щік складає молода пухка волокниста сполучна тканина. Серед її клітинних елементів виявляються структури, які забарвлюються оксифільно, та є зачатками мімічних м'язів.

Паралельно з гілками НЩ простежуються тяжі крилоподібних м'язів, які спрямовуються у бік зачатків скронево-нижньощелепних суглобів. Губи і щіки із зовнішнього боку покриті шкірою, утвореною багатошаровим епітелієм і дермальними структурами, в яких спостерігаються численні кровоносні судини та осередки кровотворення (рис. 4.29).

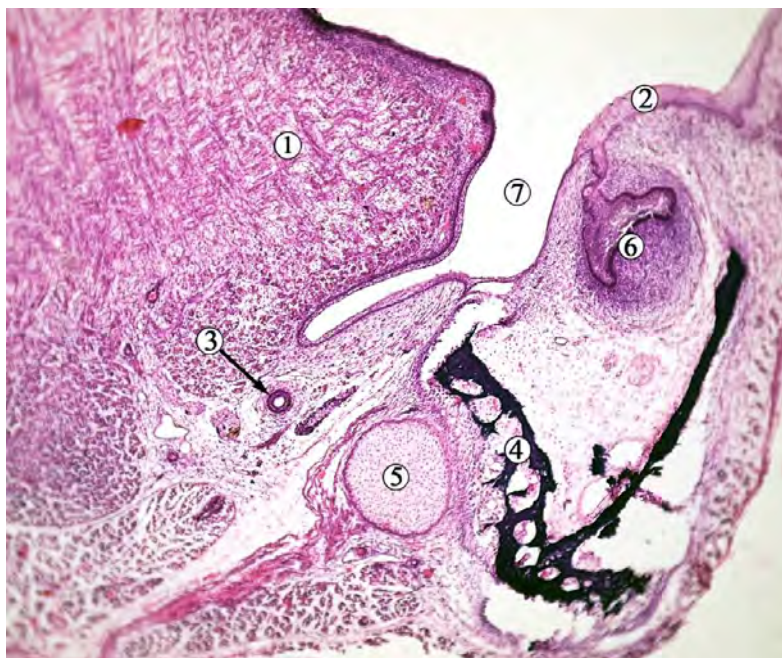


Рис. 4.28. Лівий фрагмент фронтального зрізу голови передплода людини 48,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – язик; 2 – багатошаровий епітелій присінка ротової порожнини; 3 – язикова артерія; 4 – внутрішня кісткова пластинка альвеолярного жолобка НЩ; 5 – хрящ Меккеля; 6 – закладка постійного зуба: емалевий орган з вістаючим у нього мезенхімним сосочком; 7 – просвіт ротової порожнини.

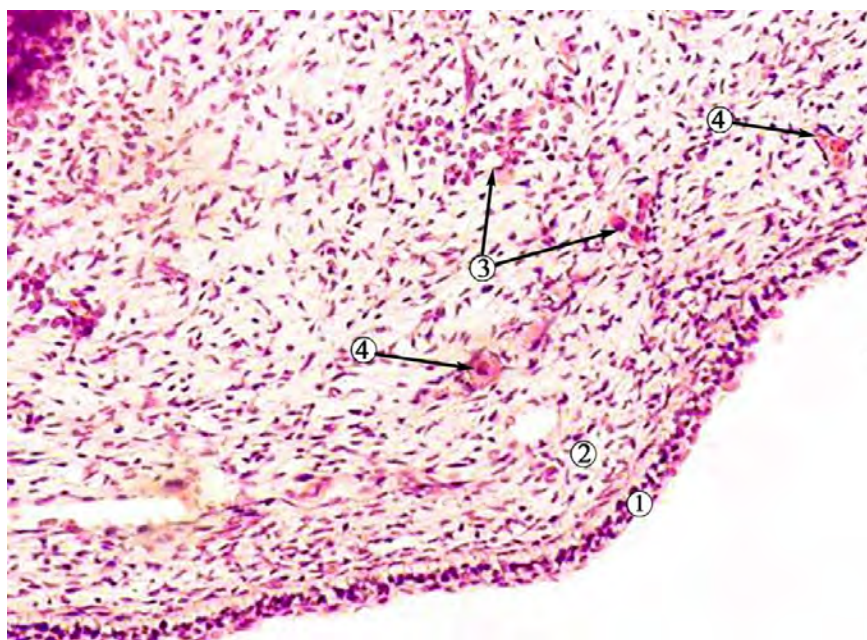


Рис. 4.29. Фрагмент НЩ передплода людини 48,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – епітелій шкіри; 2 – сполучна тканина; 3 – кров'яні острівці; 4 – кровоносні судини.

Отже, впродовж 10-го тижня ВУР людини у складі щелепно-лицевого апарата чітко визначаються гілки НЩ, утворені гіаліновою хрящовою тканиною. У зачатку НЩ добре виражені альвеолярні жолобки, виконані мезенхімою, в якій локалізуються кровоносні судини і нерви. Кісткові пластинки, що утворюють альвеолярні жолобки, відкриваються у бік зубних зачатків. Відбувається утворення емалевих органів не лише молочних, але і постійних зубів.

У складі м'яких тканин щелепно-лицевого апарата триває становлення сполучнотканинних структур, диференціюється м'яка і жувальна мускулатура.

Морфометричні дані НЩ 10-тижневих передплідів людини представлені в табл. 4.4.

4.5. Морфологічна організація тканинних структур щелепно-лицевого апарата впродовж 11-12-го тижнів пренатального періоду онтогенезу людини

Упродовж 11-12-го тижнів ВУР відбувається повне розділення ротової і носової порожнин внаслідок завершення утворення м'якого піднебіння, стає сформованим присінок рота, внаслідок чого губи і щоки відділяються від ясен глибокою борозною, дно якої вистелене кількома шарами епітеліальних клітин. У НЩ продовжують формуватися її гілки (рис. 4.30), спочатку утворені гіаліновим хрящем, але до кінця 12-го тижня ВУР навколо хряща з'являються вузькі відкладення кісткової тканини, яка відрізняється від нього тинкторіальними особливостями.

Таблиця 4.4

Морфометричні дані НЩ передплідів людини на 10-му тижні ВУР, $M \pm m$, мм

Вік, тижні	ТКД, мм	Довжина кістки нижньої щелепи, мм	Довжина нижньої щелепи, мм	Ширина нижньої щелепи, мм	Відстань між ментальними отворами, мм	Кут нижньої щелепи, градуси
10	43,0	3,8	2,9	5,0	2,0	83,2
	45,5	3,4	2,8	4,8	1,6	86,0
	49,0	4,0	3,2	5,1	1,2	89,1
	51,5	3,9	3,4	5,4	1,5	87,3
	53,5	4,4	4,0	6,0	1,9	87,9
$M \pm m$		$3,9 \pm 0,18$	$3,26 \pm 0,24$	$5,26 \pm 0,23$	$1,64 \pm 0,16$	$86,7 \pm 1,12$

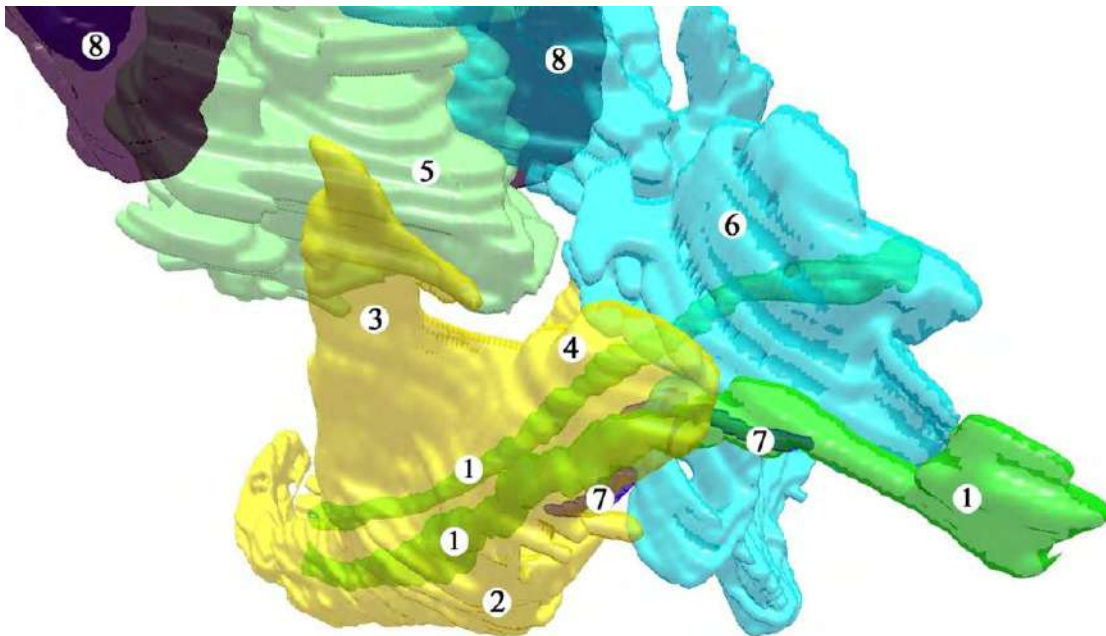


Рис. 4.30.Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур лицевого відділу голови передплода людини 56,0 мм ТКД. Ліва верхня задньо-бічна проекція. Зб.: 25^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – кут НЩ; 3 – вінцевий відросток; 4 – виростковий відросток; 5 – носова порожнина; 6 – зачатки кісток черепа; 7 – підязиковий нерв; 8 – очні яблука.

Медіальніше від кісткової основи тіла НЩ розташовується хрящ Меккеля. Проміжок між ним і кістковою тканиною, заповнений мезенхімою, в проксимальному відділі розширений, а в дистальному напрямі звужується до мінімуму.

При імпрегнації сріблом у сполучнотканинних структурах щелепно-лицевого апарата виявляються аргірофільні волокна. Осередки скостеніння імпрегнуються більш інтенсивно в порівнянні з іншими структурами. Міжклітинний матрикс хряща Меккеля ареактивний, зате виразно виявляються структурні елементи м'язової тканини (рис. 4.31).

Значна частина клітин хряща Меккеля, які локалізуються переважно в центральному його відділі, в результаті деструктивних змін деформована. Цитоплазма хондроцитів вакуолізована, ядра у багатьох клітинах локалізовані ексцентрично і піддаються пікнозу (рис. 4.32).

Клітини, розташовані по периферії хряща, дрібніші, містять видовжені ядра, орієнтовані паралельно поверхні хряща. Їх цитоплазма проявляє більш виражені хроматофільні властивості, ніж дегенеруючі хондроцити центральних ділянок хряща.

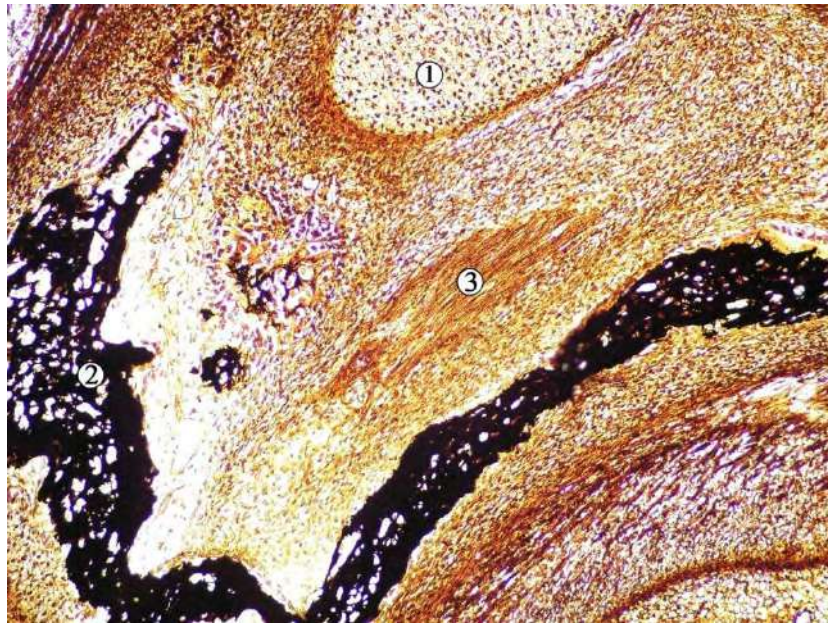


Рис. 4.31. Фрагмент НЩ плода людини 55,0 мм ТКД. Імпрегнація сріблом. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – трабекула кісткової тканини; 3 – м'язові елементи.

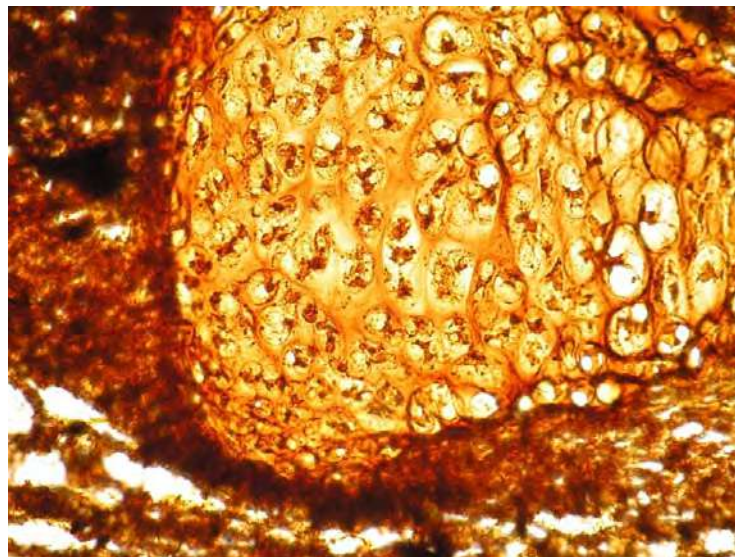


Рис. 4.32. Деструктивні зміни в хрящі Меккеля плода людини (65,0 мм ТКД): вакуолізація цитоплазми і пікноз ядер хондроцитів. Імпрегнація сріблом. Мікрофотографія. Зб.: 50^x.

Зовні хрящ покритий охрястям, в якому виявляється внутрішній хондрогенний і зовнішній волокнистий шари. У зовнішньому шарі охрястя локалізуються щільно прилеглі одне до одного колагенові волокна, між якими розташовуються типові фіброцити.

Навколо хондроцитів у слабко базофільному міжклітинному матриксі виявляються порожнинні утворення, розміри яких до кінця 12-го тижня ВУР

збільшуються. У моделюванні обох щелеп бере участь кісткова тканина. До кісткової тканини прилягає конденсована молода сполучна тканина, що бере участь у формуванні окістя (рис. 4.33). Під окістям виявляються розташовані ланцюжком овальної форми остеогенні клітини. Вони відрізняються від інших клітин великими розмірами, помірно базофільною цитоплазмою і великими ядрами, що орієнтуються довгими діаметрами уздовж поверхні кісткових утворень.

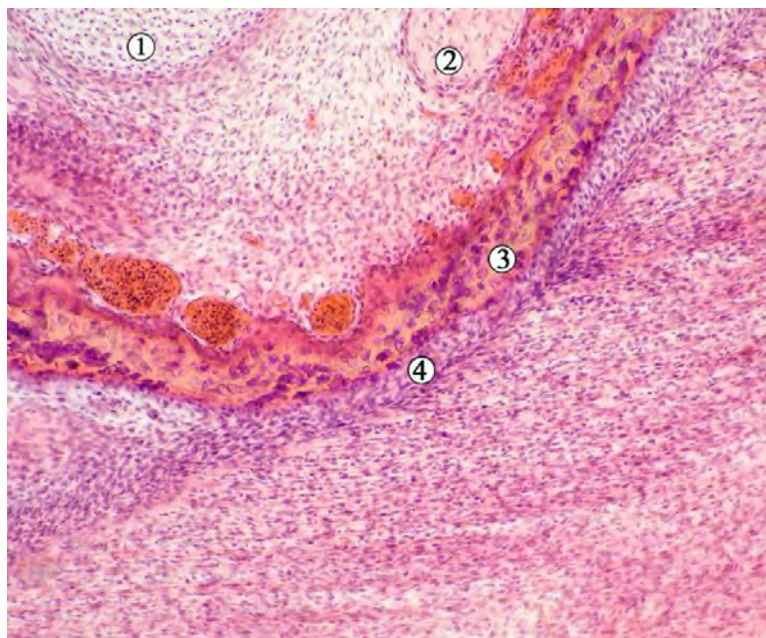


Рис. 4.33. Фрагмент НЩ 12-тижневого передплота людини (70,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном Маєра та еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – нерв; 3 – кісткова тканина; 4 – окістя.

Форма замурованих у лакунах кісткових клітин стає полігональною, ядра помітно зменшуються в розмірах, базофілія їх цитоплазми знижується. Навколо окремих клітин видно вузькі незабарвлені обідки, як результат дії фіксатора. Мінералізація різних ділянок кісткової тканини відбувається гетерохронно, що відбивається на їх тинкторіальних властивостях. Міжклітинний матрикс кісткової основи щелеп проявляє спорідненість до кислих барвників, забарвлюючись на межі з остеобластами дещо слабкіше, ніж в кістковій тканині (рис. 4.34), що утворилася раніше.

У 12-тижневих передплотів триває формування гілок НЩ, які відходять від її кутів і спрямовуються дорзо-краніально (рис.4.35). Тверду основу гілок складає гіаліновий хрящ, який має вигляд суцільних тяжів із відносно рівними краями.

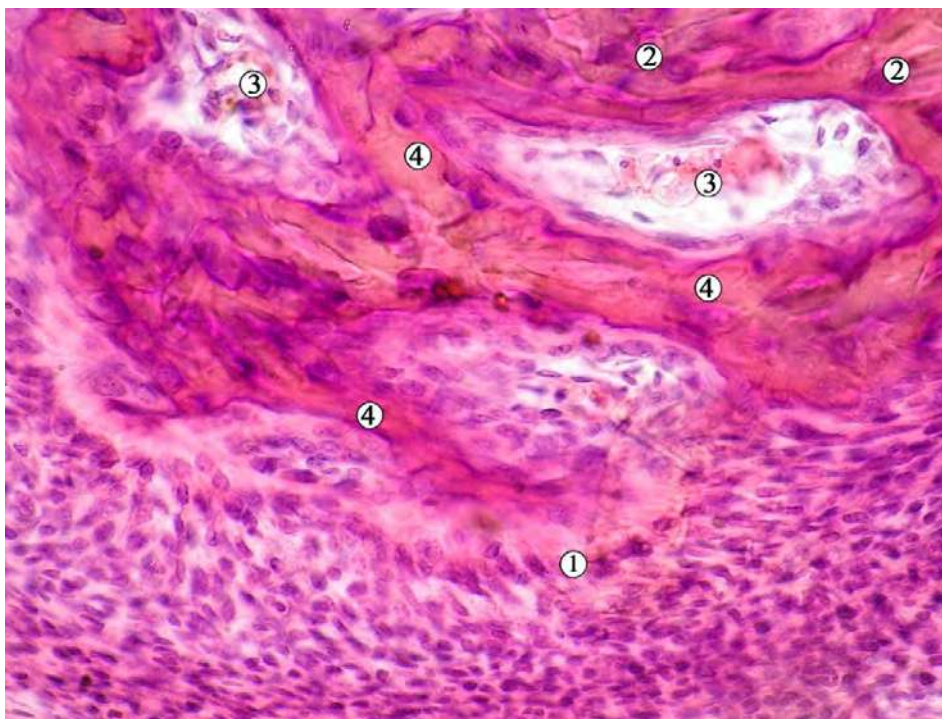


Рис. 4.34. Фрагмент НЩ 12-тижневого передплода людини (75,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – остеобласти; 2 – остецити; 3 – червоний кістковий мозок; 4 – мінералізація матриксу кісткової тканини.

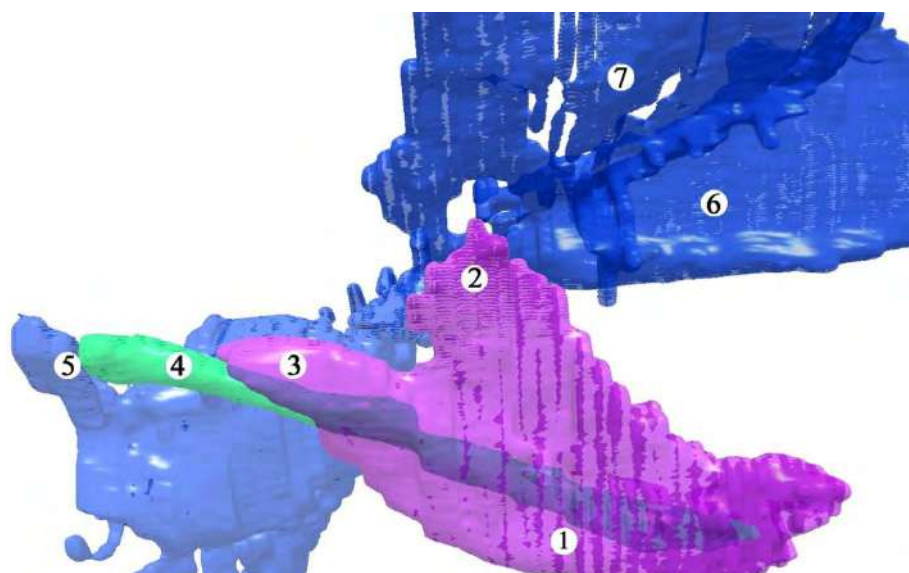


Рис. 4.35. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур лицевого відділу голови передплода людини 55,0 мм ТКД. Права проекція. Зб.: 25^x. Позначення:

1 – тіло НЩ; 2 – вінцевий відросток; 3 – виростковий відросток НЩ; 4 – хрящ Меккеля; 5 – хрящ вушної раковини; 6 – носова перегородка; 7 – зачатки кісток черепа.

Аморфний компонент гіалінових хрящів, які утворюють гілки НЩ і головки скронево-нижньощелепних суглобів, проявляє різко базофільні властивості. У міру заміщення гіалінового хряща кістковою тканиною тинкторіальні властивості останньою змінюються на оксифільні, внаслідок чого чітко візуалізується межа між ними у вигляді зламаної лінії. На цьому етапі розвитку людини триває формування головок скронево-нижньощелепних суглобів (рис. 4.36, 4.37).

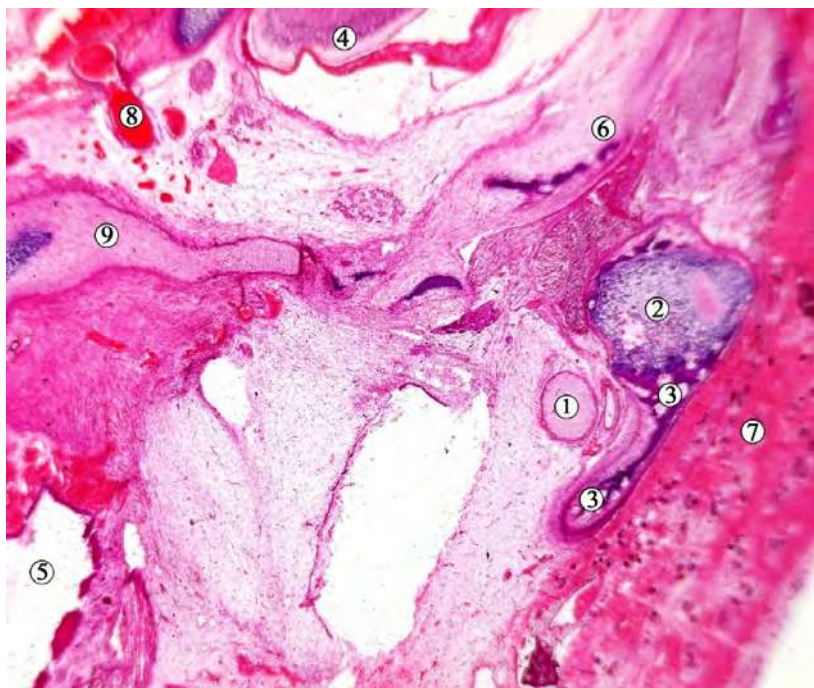


Рис. 4.36. Лівий фрагмент фронтального зрізу голови 12-тижневого передплота людини (80,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 40^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; ротова порожнина, 2 – головка зачатка скронево-нижньощелепного суглоба; 3 – хрящова модель гілки НЩ, 4 – головний мозок; 5 – порожнина глотки; 6 – зачаток скроневої кістки; 7 – щічний м'яз; 8 – кровоносна судина; 9 – зачаток клиноподібної кістки.

Навколо кровоносних судин і в комірчастих закладках суглобових головок НЩ, де відбувається диференціювання клітин червоного кісткового мозку, мезенхімоподібних клітини ще досить багато. Відмічена нами тенденція більш прискореного диференціювання мезенхіми в пухку волокнисту сполучну тканину зберігається в тих зонах, які розташовуються під епітелієм і навколо кісткових закладок щелеп. Одним з яскравих підтверджень цьому являється досить виражений у вказаних зонах фібрилогенез, що виявляється імпрегнацією сріблом у вигляді досить густої сітки аргірофільних волокон (рис. 4.38).

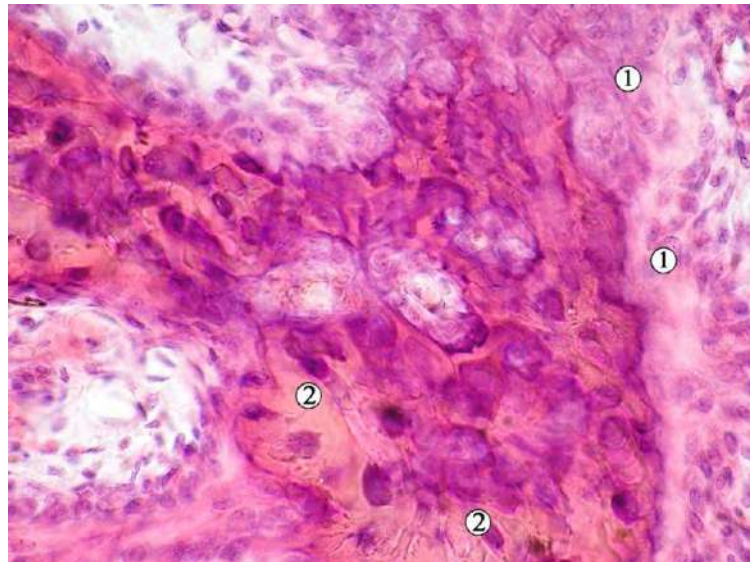


Рис. 4.37. Фрагмент головки скронево-нижньощелепного суглоба 12-тижневого передплода людини (75,0 мм ТКД), гіаліновий хрящ якої заміщається кістковою тканиною. Забарвлення гематоксилином Маєра та еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – гіаліновий хрящ, 2 – кісткова тканина.

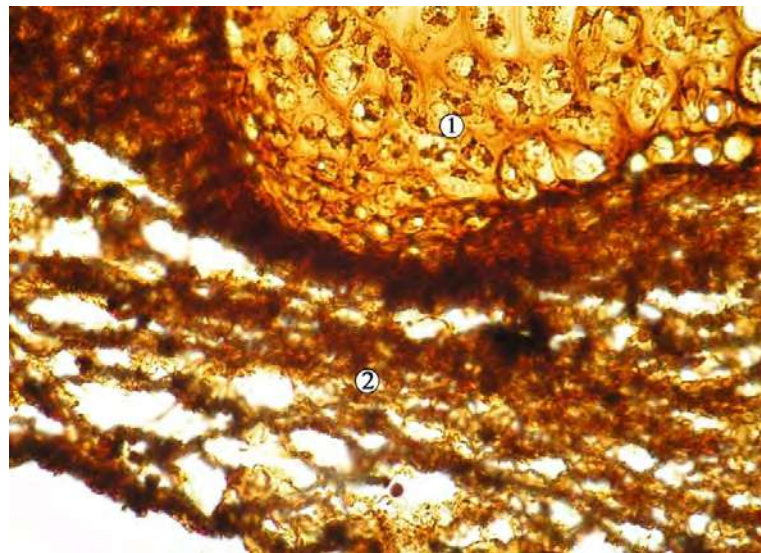


Рис. 4.38. Фрагмент зрізу НЩ 11-тижневого передплода людини 55,0 мм ТКД). Імпрегнація сріблом. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – хрящ Меккеля; 2 – волокнистий каркас навколо хряща Меккеля.

При цьому волокнисті компоненти при срібленні набули коричневого кольору, що свідчить про їх колагенізацію. У власній пластинці слизових оболонок органів, що обмежують ротову порожнину, виявляються різнокаліберні кровоносні судини, великі стовбури нервів і дрібніші гілочки, що відходять від них (рис. 4.39).

Епітелій, що вистилає ротову порожнину, особливо в ділянці її присінка, утворює багато шарів. Багато клітинних елементів поверхневого шару епітеліального вистилання в ділянці присінка піддаються типовим апоптичним змінам, що супроводжуються зморщуванням ядер і їх деструкцією. Цитоплазма таких клітин піддається вираженій вакуолізації. Багато клітин при цьому втрачають ядра і гинуть (рис. 4.40).

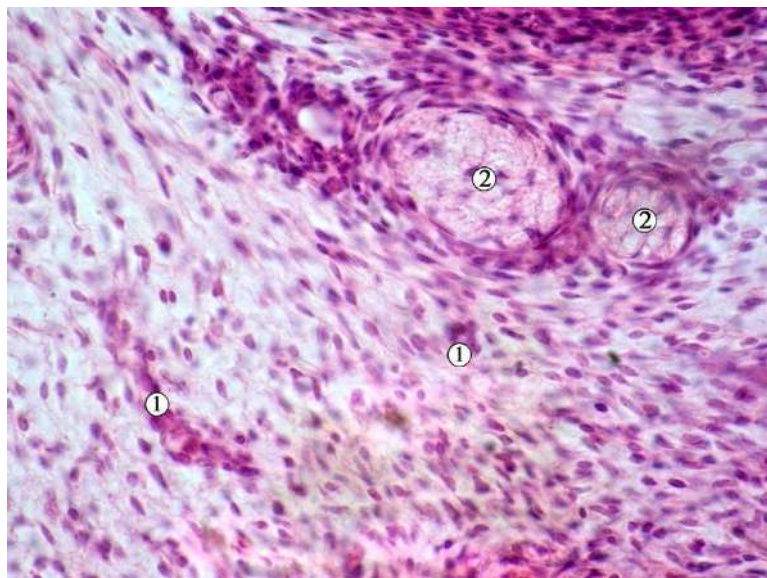


Рис. 4.39. Фрагмент НЩ 12-тижневого передплoda людини (70,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном Маєра та еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення: 1 – різнокаліберні кровоносні судини; 2 – нервові стовбури.



Рис. 4.40. Фрагмент НЩ передплoda людини (70,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном Маєра та еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – епітелій присінка роту з вираженим вертикальним поліморфізмом клітин; 2 – епітелій з ознаками апоптозу.

При переході на шкірну поверхню губ кількість шарів епітеліальних клітин помітно зменшується. На серійних зрізах чітко виявляється утворення заміщуючих зубних пластинок, які занурюються в підлеглу сполучну тканину щелеп (рис. 4.41). Їх морфологія схожа з морфологією зубних пластинок, що беруть участь у формуванні молочних зубів.

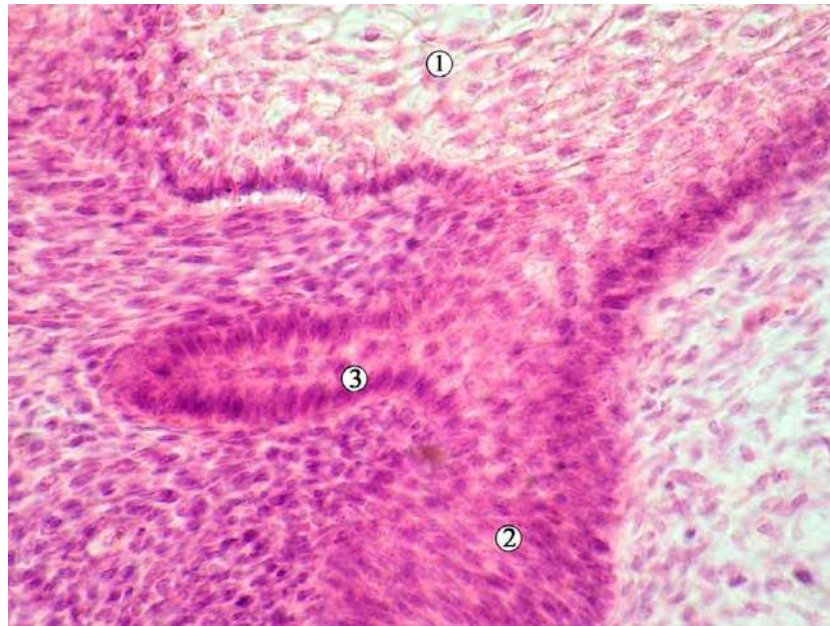


Рис. 4.41. Фрагмент зрізу НЩ 12-тижневого передплода людини (67,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – епітелій присінка роту, 2 – зубна пластинка, яка бере участь в розвитку молочних зубів; 3 – утворення заміщаючої зубної пластинки.

Зачатки мимічної і жувальної мускулатури, збільшуються в об'ємі (рис. 4.42). При великому збільшенні місцями візуалізується поперечна посмугованість міофібрил.

Чітко розрізняються структурні компоненти піднижньощелепної слинної залози, у вигляді епітеліальних тяжів з каналцями.

Отже, впродовж 11-12 тижнів ВУР людини завершується повне розділення ротової та носової порожнин, формується присінок ротової порожнини, продовжують наростати морфологічні перетворення в твердих і м'яких тканинах щелепно-лицевого апарата, внаслідок чого стає сформованою кісткова основа щелеп, прискорено диференціюються сполучнотканинні структури, що оточують їх, і жувальна мускулатура.

Морфометричні дані НЩ передплodів людини 11 і 12 тижнів ВУР представлені в табл. 4.5.



Рис. 4.42. Фрагмент зрізу НЩ 12-тижневого плода людини (80,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50^x. Позначення:

1 – зачаток піднижньощелепної слинної залози; 2 – структурні компоненти жувальних м'язів.

Таблиця 4.5

Морфометричні дані НЩ передплодів людини на 11-12-му тижнях ВУР, $M \pm m$, мм

Вік, тижні	ТКД, мм	Довжина кістки нижньої щелепи, мм	Довжина нижньої щелепи, мм	Ширина нижньої щелепи, мм	Відстань між ментальними отворами, мм	Кут нижньої щелепи, градуси
11	55,5	4,5	4,3	6,1	2,1	87,0
	59,0	5,1	4,4	6,5	2,3	88,5
	62,0	6,2	5,2	7,4	2,2	85,0
	64,0	6,9	5,3	8,0	2,5	81,4
	66,0	7,1	6,1	8,2	2,8	83,7
		$5,96 \pm 0,57$	$5,06 \pm 0,37$	$7,24 \pm 0,46$	$2,38 \pm 0,14$	$85,12 \pm 1,39$
12	68,5	7,8	5,5	8,8	3,0	79,1
	70,0	8,4	6,9	9,0	3,1	82,3
	74,5	8,9	6,8	10,1	3,2	80,5
	78,5	9,0	7,2	10,9	3,0	84,1
	79,5	9,3	7,3	11,4	3,3	84,6
		$8,68 \pm 0,29$	$6,74 \pm 0,36$	$10,04 \pm 0,57$	$3,12 \pm 0,06$	$82,12 \pm 1,17$

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАНТНОЇ АНАТОМІЇ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

З'ясування закономірностей статевовікової та індивідуальної мінливості органів та систем людини в процесі її розвитку є актуальним напрямком морфологічних досліджень. Вичерпні знання особливостей динаміки змін морфометричних показників НЩ у взаємовідношенні з віком, статтю та коефіцієнтом конституційного типу дозволить чітко визначати ступінь зрілості плода засобами пренатальної медичної діагностики, розробляти заходи профілактики та діагностики варіантів будови та природжених вад щелепно-лицевої ділянки людини.

Застосування багатофакторного регресійного аналізу дозволило визначити динаміку змін основних морфометричних параметрів НЩ залежно від віку, статі та коефіцієнта конституційного типу.

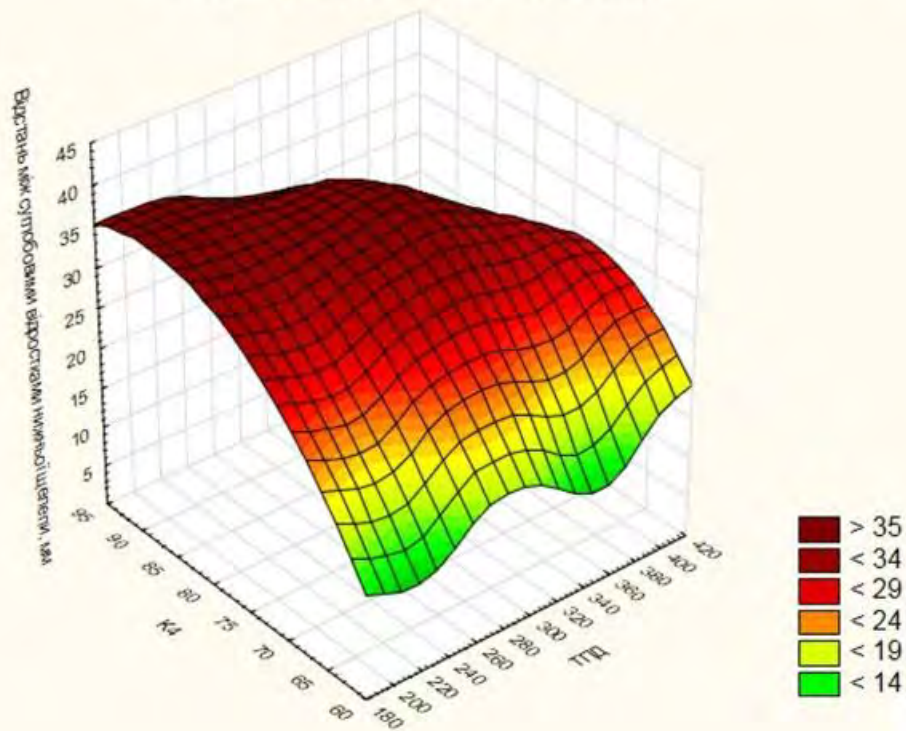
Аналіз взаємозалежності відстані між суглобовими відростками НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини (рис. 5.1) показав майже однакову динаміку зміни цього морфометричного показника у плодів обох статей з найбільшими та середніми значеннями коефіцієнту конституційного типу. Однак, у плодів жіночої статі з найменшими коефіцієнтами конституційного типу, починаючи з 6-го місяця ВУР, відбуваються прискорені темпи росту відстані між суглобовими відростками НЩ, причому динаміка збільшення цього параметру наближається до прямолінійної. Отже, можна зробити висновок, що відстань між суглобовими відростками НЩ вирізняється крайніми формами анатомічної мінливості (найвищі показники) у плодів жіночої статі брахіморфного конституційного типу.

Під час вивчення кореляції кута НЩ із статтю, віком та конституційним типом (рис. 5.2) встановлено, що у плодів чоловічої статі зі зменшенням коефіцієнту конституційного типу рівномірно зменшується величина кута. Однак, у плодів з найбільшими показниками конституційного типу (доліхоморфний тип) зі збільшенням віку кут зменшується.

У плодів жіночої статі з середніми та найбільшими показниками конституційного типу спостерігається подібна до чоловічої статі кореляція кута НЩ та віку, однак у брахіморфних об'єктів зі збільшенням віку з терміну 6 місяців ВУР величина кута має тенденцію до стрімкого прямолінійного зростання до кінця пренатального періоду розвитку.

Вивчення взаємозалежності величини кута вигину тіла НЩ від статі, віку та конституційного типу (рис. 5.3) дозволило констатувати асиметричну статевовікову динаміку змін цього морфометричного показника.

Взаємозалежність відстані між суглобовими відростками нижньої щелепи від віку та конституційного типу (чоловіча стать)



Взаємозалежність відстані між суглобовими відростками нижньої щелепи від віку та конституційного типу (жіноча стать)

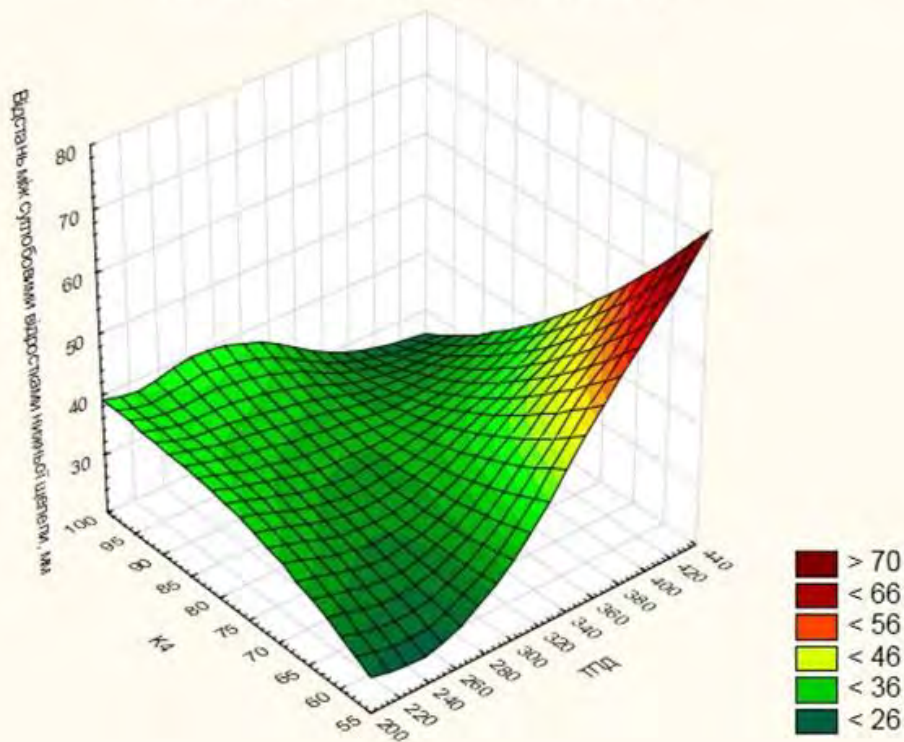
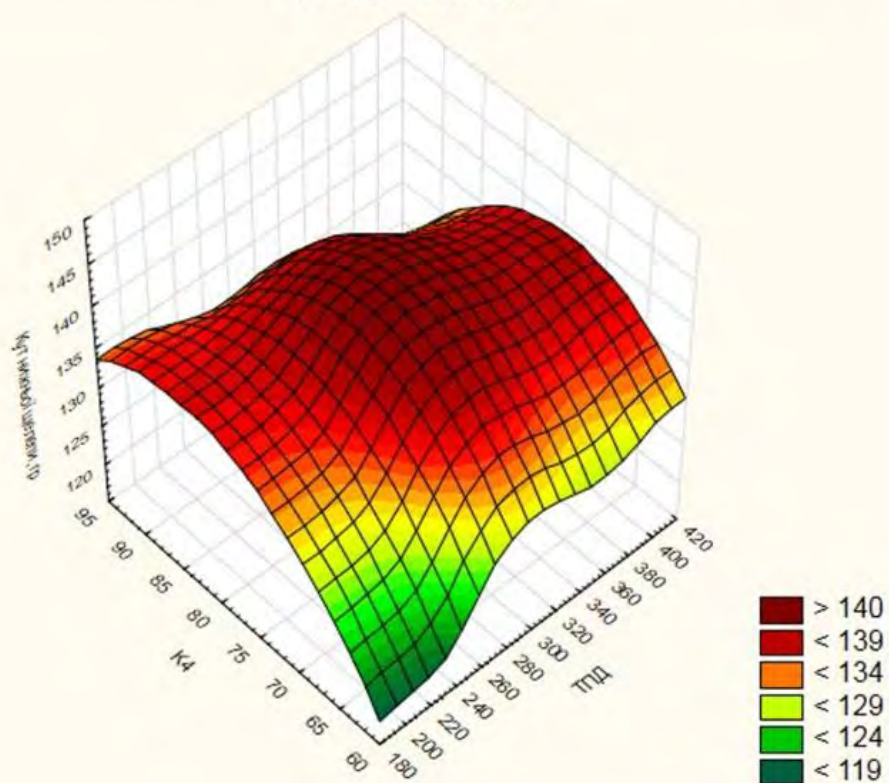


Рис. 5.1. Взаємозалежність відстані між суглобовими відростками НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

**Взаємозалежність кута нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(чоловіча стать)**



**Взаємозалежність кута нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(жіноча стать)**

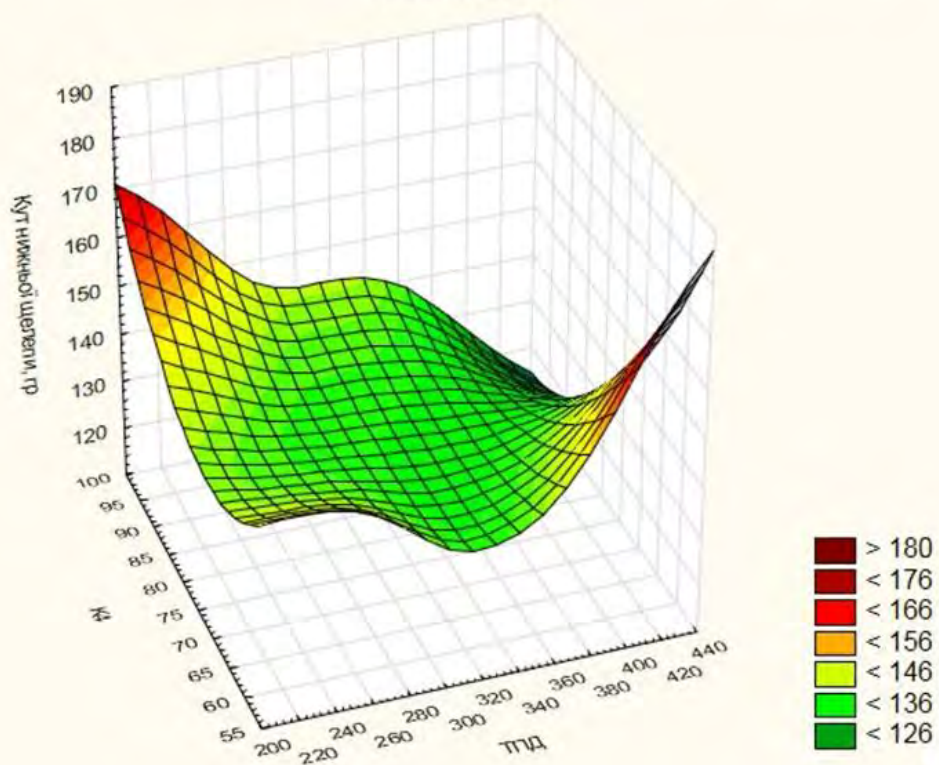
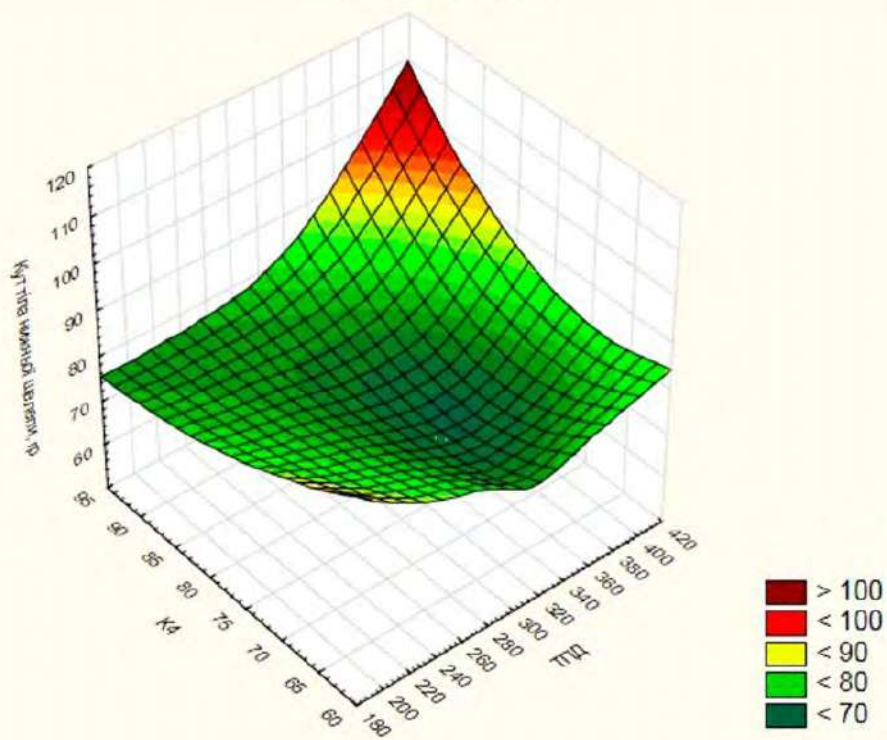


Рис. 5.2. Взаємозалежність кута НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

Взаємозалежність кута вигину тіла нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(чоловіча стать)



Взаємозалежність кута вигину тіла нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(жіноча стать)

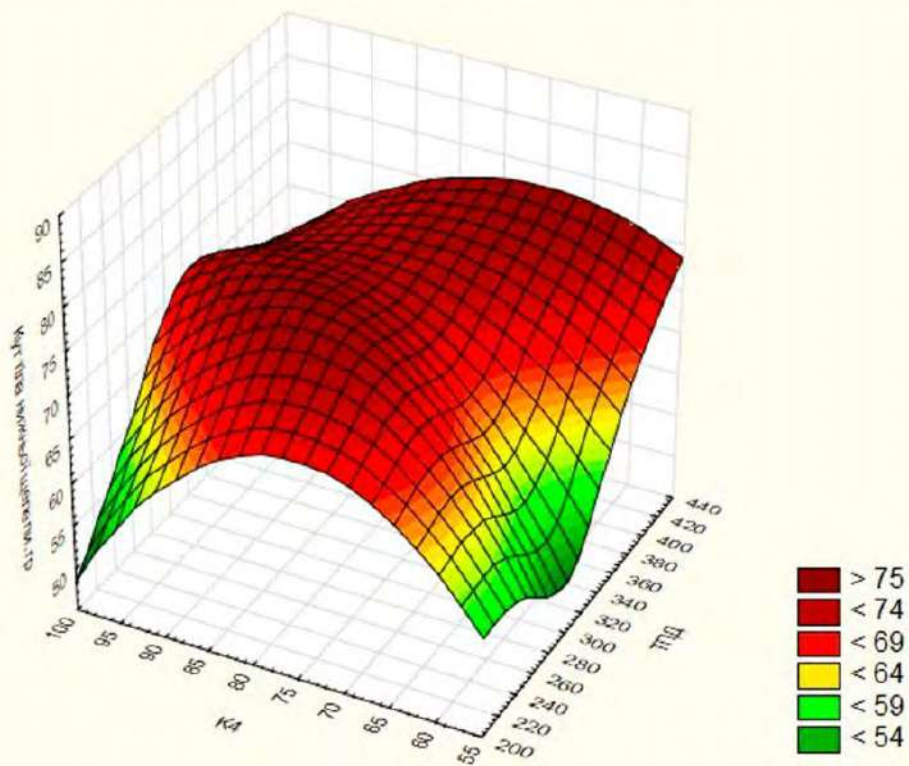


Рис. 5.3. Взаємозалежність кута вигину тіла НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

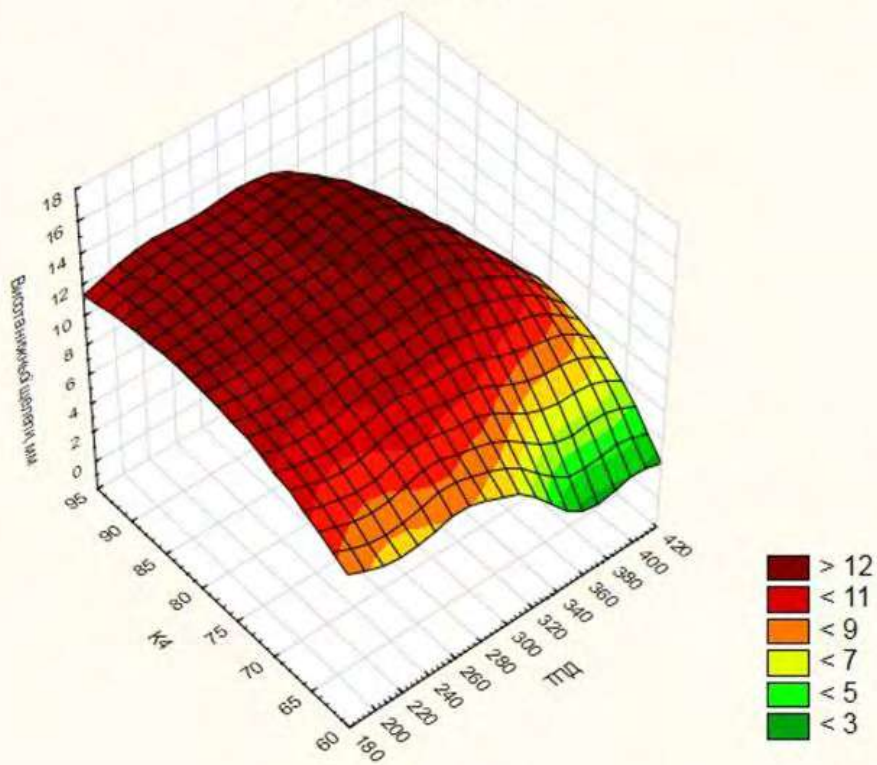
Так, якщо для плодів обох статей з середніми значеннями коефіцієнту конституційного типу величина кута впродовж плодового періоду розвитку майже не змінюється (у чоловічої статі дещо зменшується на 6-7 місяці ВУР, а у жіночої статі навпаки, зростає), то на краях діапазону конституційної мінливості (у брахіморфних та доліхоморфних об'єктів) він більший у чоловічої статі і менший – у жіночої порівняно з мезоморфними типами. Виявлено, що починаючи з 6-го місяця ВУР кут НЩ у об'єктів чоловічої статі доліхоморфного конституційного типу та у об'єктів жіночого типу доліхоморфного конституційного типу має тенденцію до прямолінійного зростання до моменту народження.

Багатофакторний регресійний аналіз кореляції висоти НЩ, статі, віку та конституційного типу у плодів людини (рис. 5.4) показав слабку взаємозалежність досліджених параметрів у мезоморфних об'єктів обох статей (крім незначного зниження висоти НЩ у плодів жіночої статі впродовж 6-го місяця ВУР). У брахіморфних об'єктів жіночої статі спостерігається наприкінці 6-го місяця ВУР прямолінійне зростання, а у чоловічої статі – навпаки, зменшення цього морфометричного показника. Для доліхоморфних об'єктів жіночої статі характерне досягнення найбільших значень висоти НЩ на 7-му місяці ВУР, а для чоловічої статі – зменшення темпів росту цього показника в цей же період з наступною його стабілізацією до народження.

Дослідження взаємозалежності довжини тіла НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини (рис. 5.5) продемонструвало зменшення цього морфометричного показника у плодів чоловічої статі брахіморфного типу, а у плодів жіночої статі доліхоморфного конституційного типу відбувається його зменшення на 6-му місяці ВУР з наступним зростанням до кінця плодового періоду розвитку.

Дослідження характеру взаємозалежності максимальної довжини НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини виявило зменшення цього морфометричного показника у плодів чоловічої статі брахіморфного типу, а у плодів жіночої у всіх конституційних типів відбувається його зменшення на 6-му місяці ВУР з наступним зростанням до кінця плодового періоду розвитку (рис. 5.6). Слід зазначити, що у плодів жіночої статі доліхоморфного конституційного типу відзначається майже прямолінійний темп зростання максимальної довжини НЩ в плодовому періоді ВУР.

Взаємозалежність висоти нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(чоловіча стать)



Взаємозалежність висоти нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(жіноча стать)

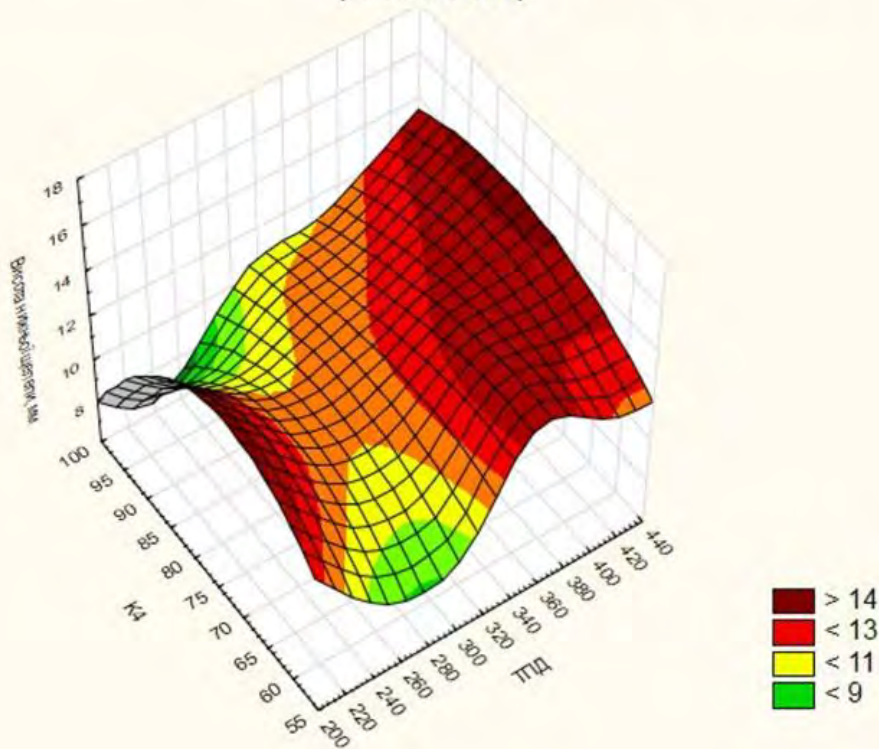
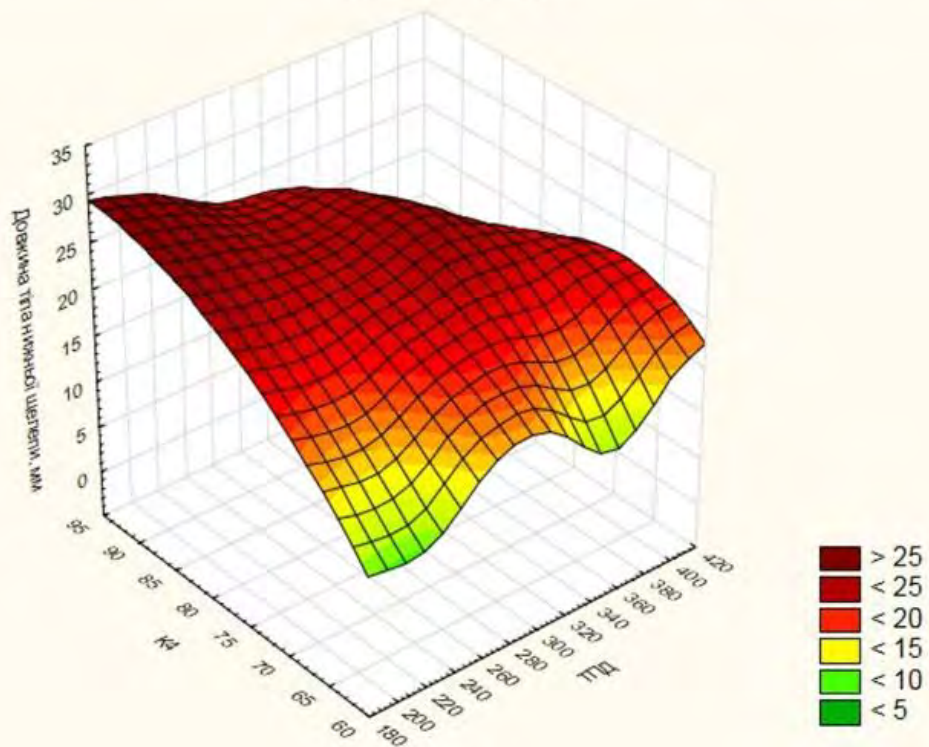


Рис. 5.4. Взаємозалежність висоти НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

**Взаємозалежність довжини тіла нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(чоловіча стать)**



**Взаємозалежність довжини тіла нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(жіноча стать)**

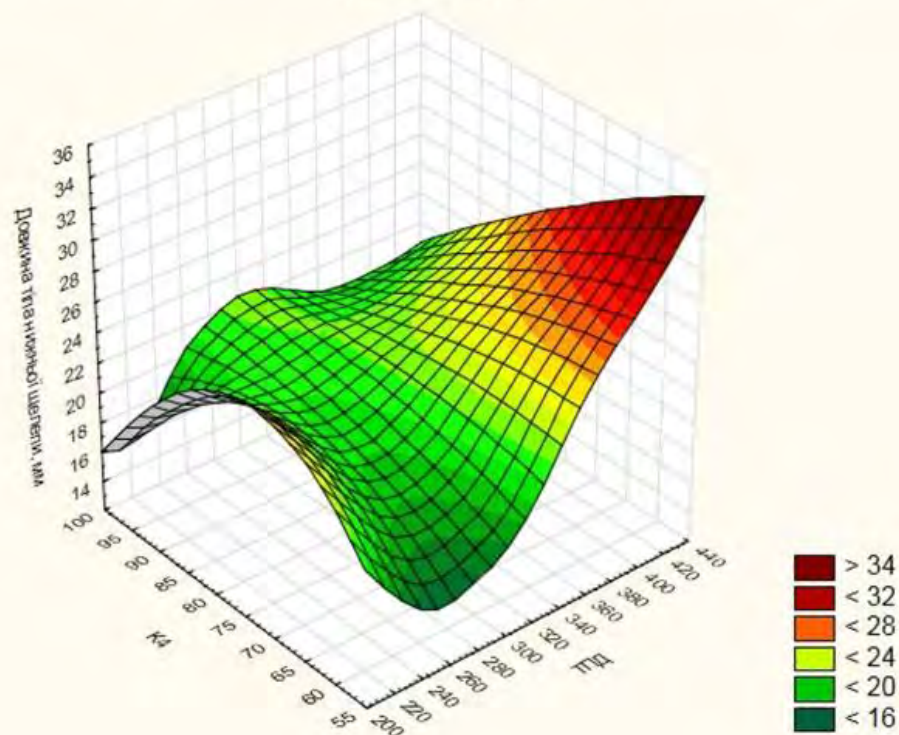
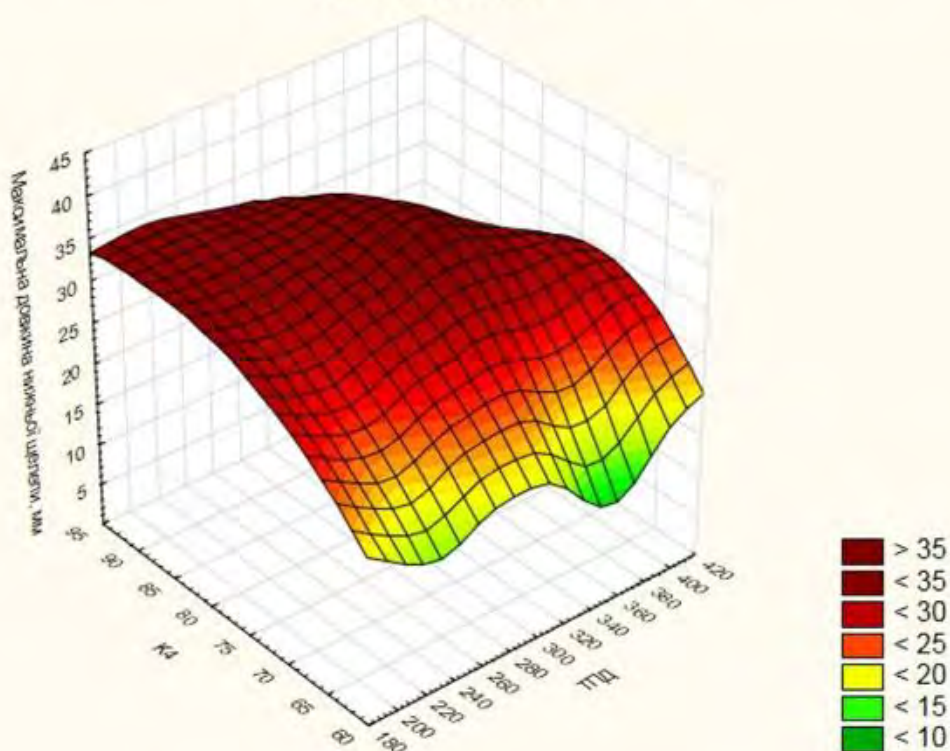


Рис. 5.5. Взаємозалежність довжини тіла НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

**Взаємозалежність максимальної довжини нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(чоловіча стать)**



**Взаємозалежність максимальної довжини нижньої щелепи від віку та конституційного типу
(жіноча стать)**

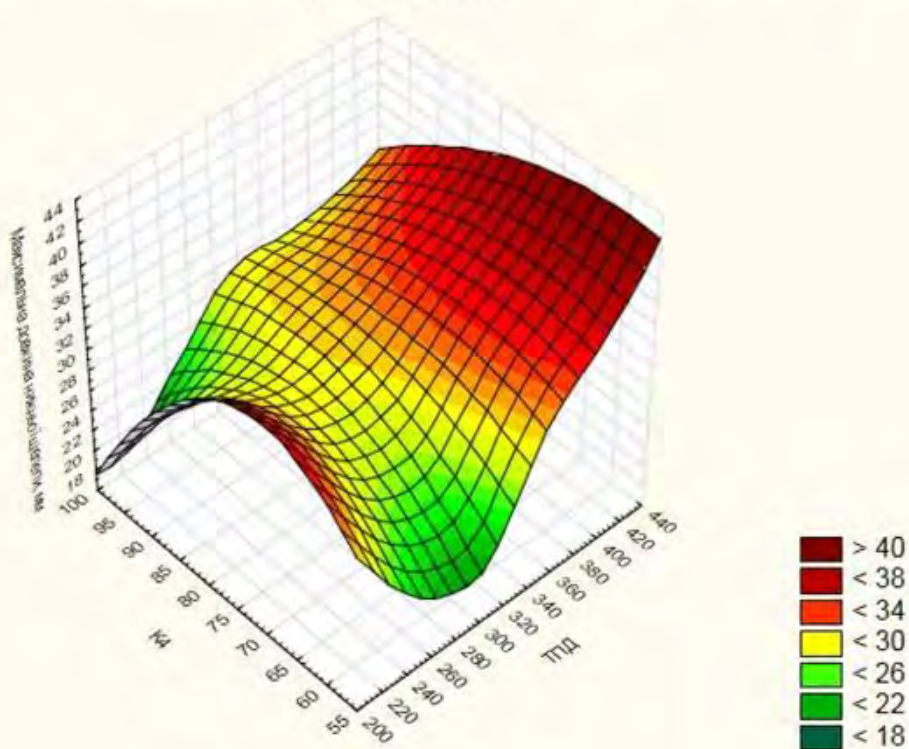


Рис. 5.6. Взаємозалежність максимальної довжини НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

Під час дослідження особливостей взаємовідношення змін довжини НЩ, віку та конституційного типу у плодів людини (рис. 5.7) встановлено, що цей морфометричний показник у брахіморфних об'єктів обох статей має тенденцію до уповільнення темпів росту, а у доліхоморфних об'єктів чоловічої статі – лінійно зростає починаючи з 6-го місяця розвитку.

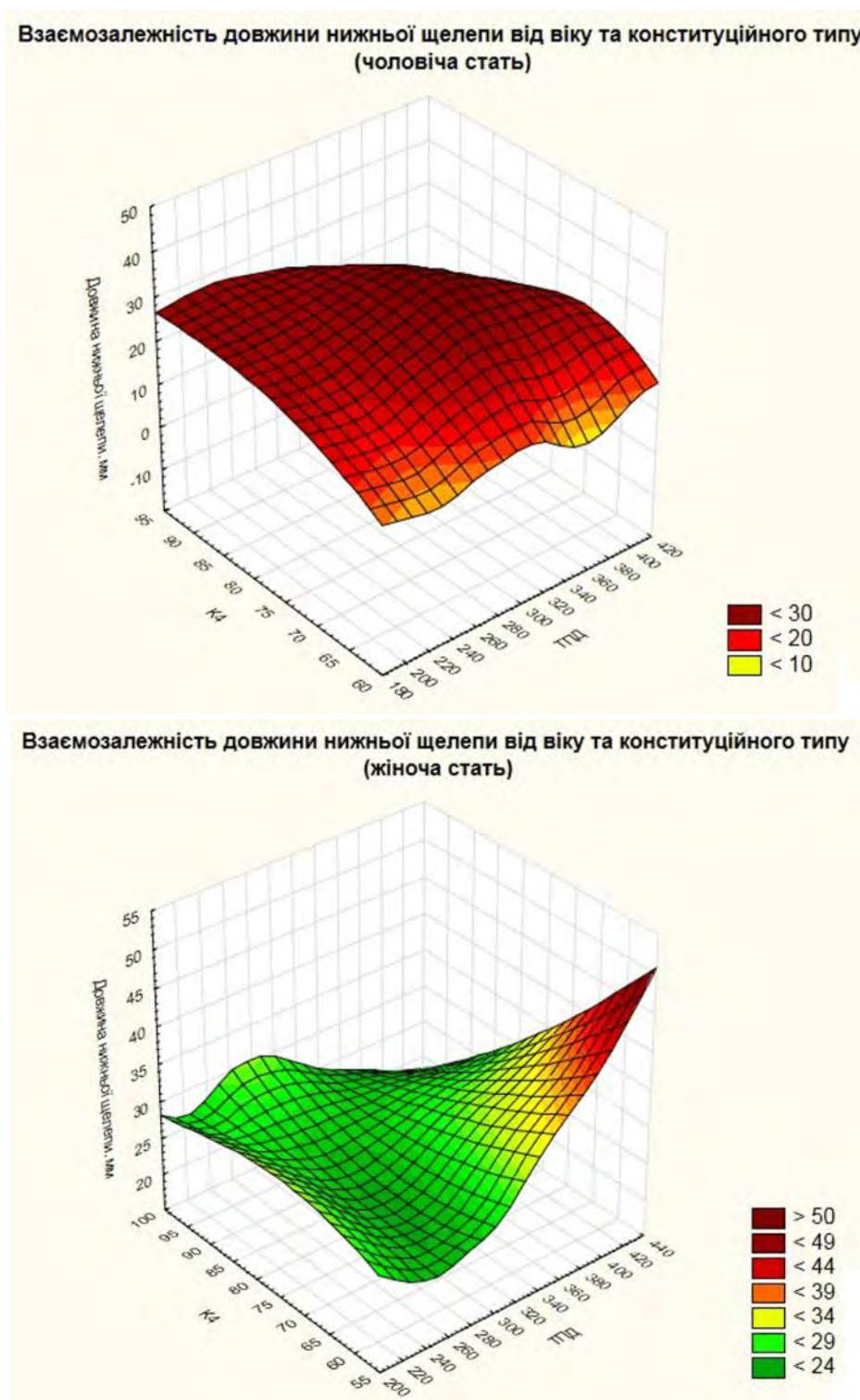


Рис. 5.7. Взаємозалежність довжини НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

Подібний характер індивідуальної конституційної мінливості притаманний змінам товщини НЩ впродовж плодового періоду ВУР (рис. 5.8). Слід зазначити, що цей морфометричний показник у плодів жіночої статі всіх конституційних типів зменшується впродовж 6-го місяця розвитку.

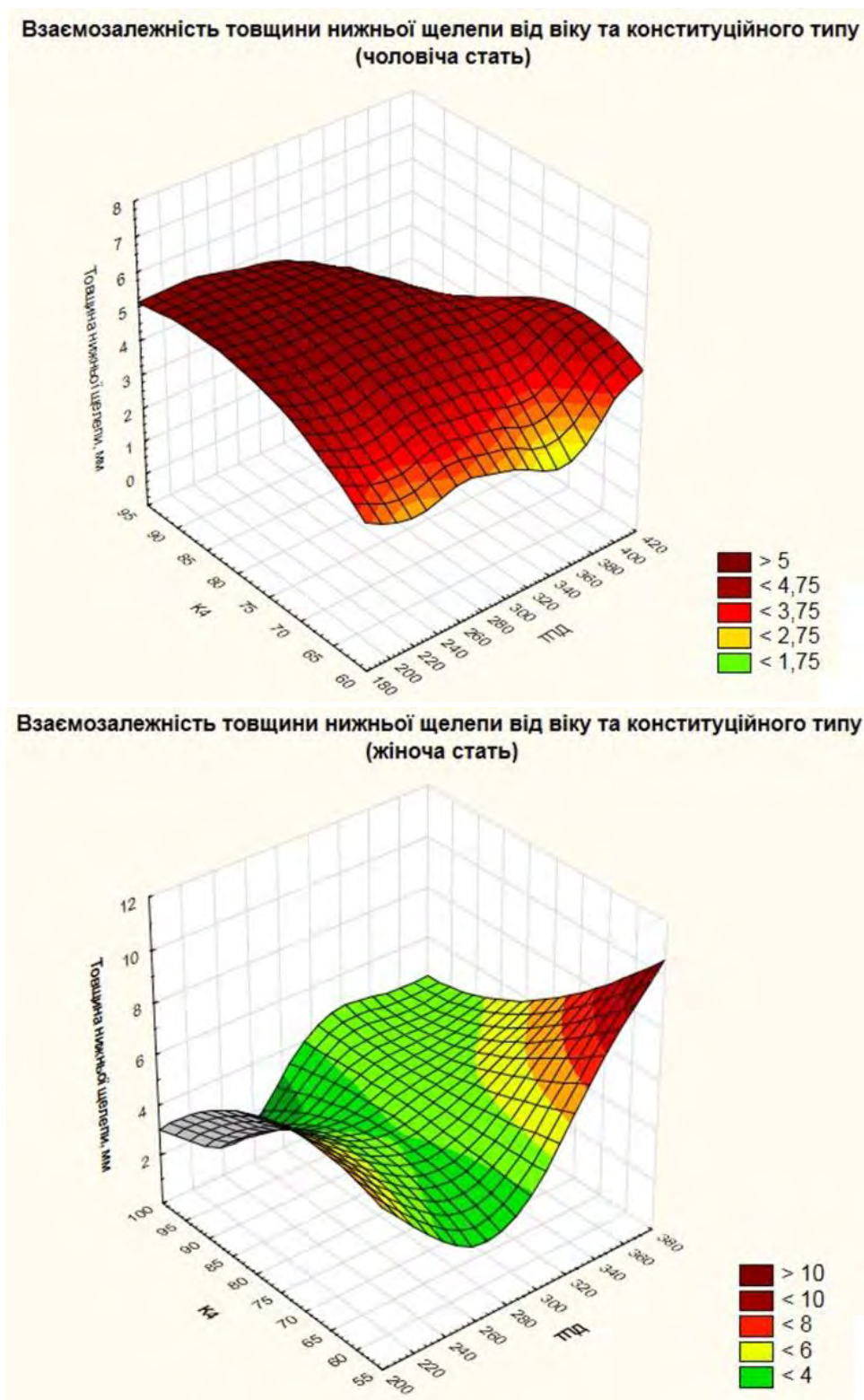


Рис. 5.8. Взаємозалежність товщини НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

Взаємозалежність об'єму НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини (рис. 5.9) характеризується найбільшими значеннями показника у плодів жіночої статі брахіморфного конституційного типу та найменшими – у плодів доліхоморфної тілобудови чоловічої статі наприкінці плодового періоду та у плодів брахіморфної тілобудови жіночої статі 6-7 місяців ВУР.

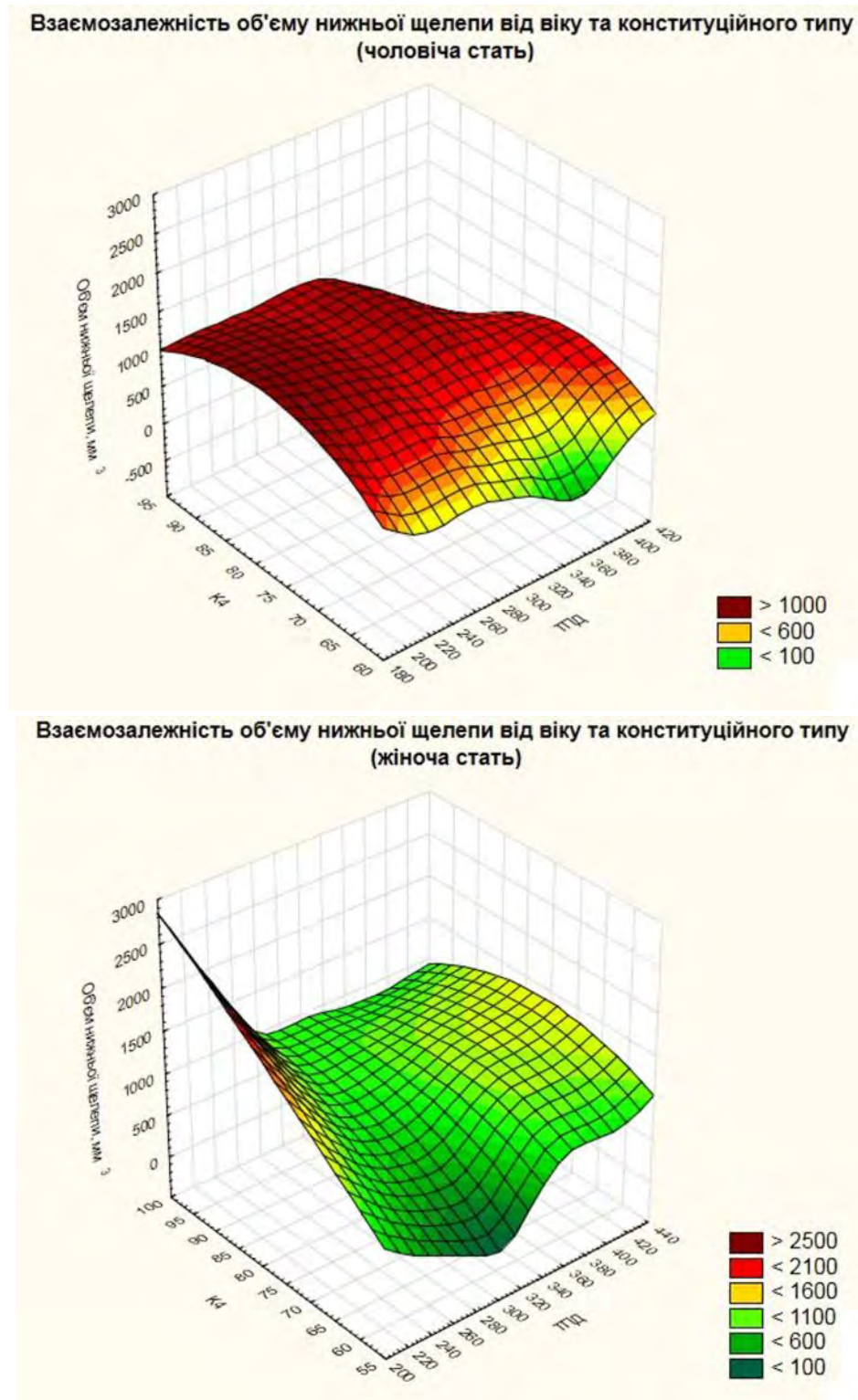


Рис. 5.9. Взаємозалежність об'єму НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

Аналіз взаємозалежності площі НЩ від віку та конституційного типу (рис. 5.10) дозволив з'ясувати, що цей морфометричний показник найнижчий у плодів доліхоморфного конституційного типу чоловічої статі та 4-6-місячних плодів жіночої статі, а також у плодів чоловічої статі брахіморфної статури, починаючи з 6-го місяця ВУР.

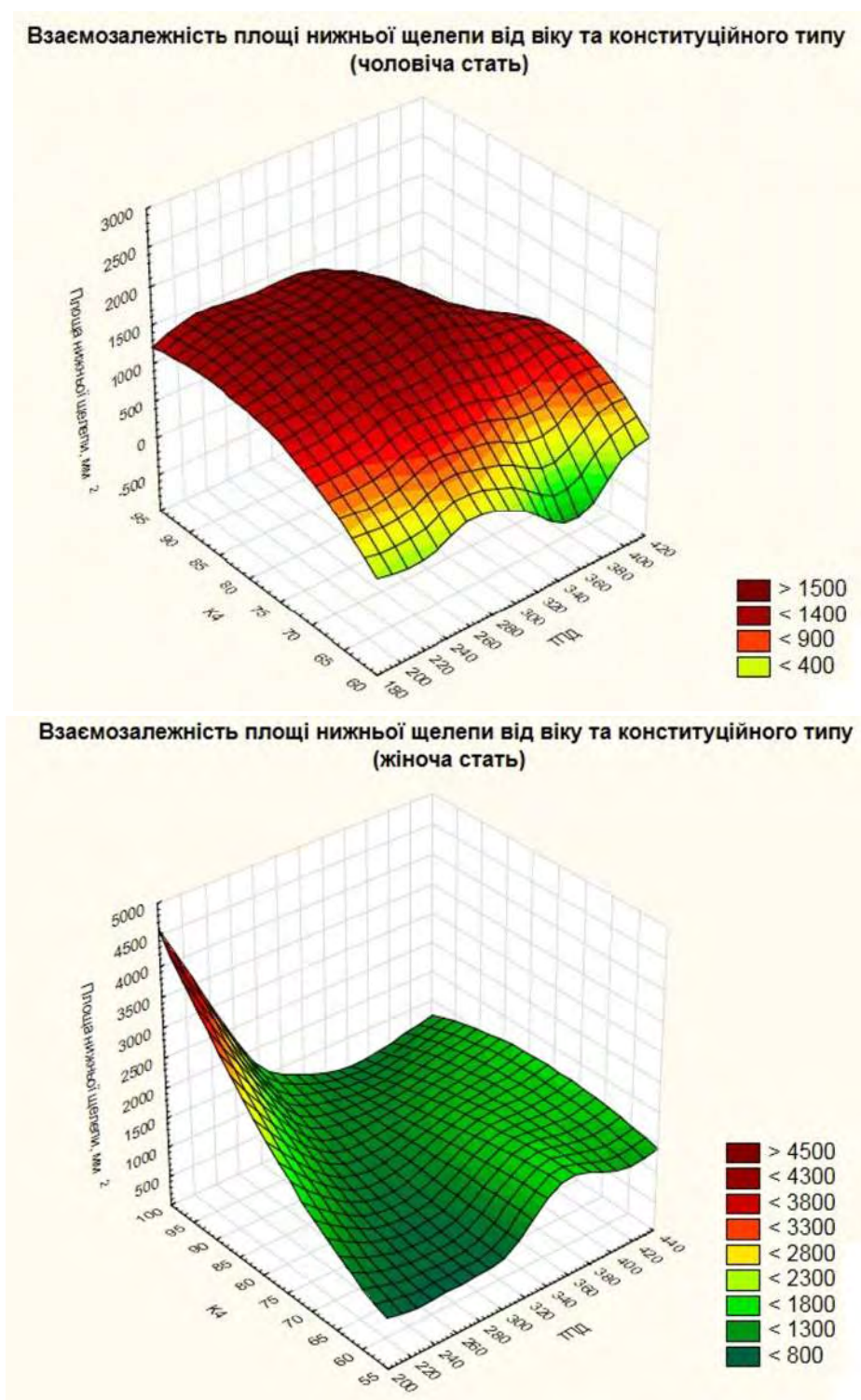


Рис. 5.10. Взаємозалежність площі НЩ від статі, віку та конституційного типу у плодів людини.

Найвищі значення площі НЩ характерні для 4-6-місячних плодів жіночої статі доліхоморфного конституційного типу. Слід зауважити, що в цілому характер залежності цього морфометричного показника від статі, віку та коефіцієнту конституційного типу подібний до індивідуальної мінливості об'єму НЩ.

Отже, відстань між суглобовими відростками НЩ у плодів людини обох статей зростає рівномірно, однак у доліхоморфних об'єктів жіночої статі темпи росту цього показника інтенсивно зростають починаючи з 6-го місяця внутрішньоутробного розвитку.

Кут НЩ плодів людини зменшується впродовж пренатального розвитку, крім брахіморфних об'єктів жіночої статі, у яких цей морфометричний показник, навпаки, зростає від 4-го місяця ВУР і до народження. Кут вигину тіла НЩ має тенденцію до зростання у всіх досліджених плодів, крім брахіморфних об'єктів, у яких цей показник зменшується впродовж пренатального розвитку.

Висота НЩ у брахіморфних об'єктів плодів людини обох статей зменшується, тоді як у решти плодів – збільшується.

Довжина тіла НЩ та максимальна довжина НЩ у всіх вивчених плодах людини зменшується, але у плодів жіночої статі всіх конституційних типів цей показник починає інтенсивно зростати з 6-го місяця і до кінця пренатального періоду онтогенезу.

Сагітальна довжина та товщина НЩ у плодів обох статей брахіморфного конституційного типу мають тенденцію до зменшення, але у доліхоморфних об'єктів жіночої статі – лінійно зростає, починаючи з 6-го місяця розвитку.

Об'єм та площа поверхні НЩ плодів людини переважають у плодів жіночої статі брахіморфного конституційного типу, а найменші значення цих показників – у плодів доліхоморфного типу будови чоловічої статі наприкінці плодового періоду та у плодів брахіморфного типу будови жіночої статі 6-7 місяців ВУР.

Критичними періодами морфогенезу НЩ людини – часом змін темпів росту органа у плодів залежно від статі та конституційного типу – є 6-7-й місяці внутрішньоутробного розвитку, що може свідчити про формування в цей період варіантів будови та є часом можливого виникнення природжених вад щелепно-лицевої ділянки.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пренатальний період онтогенезу людини характеризується низкою послідовних і складних морфогенетичних перебудов, які відбуваються в результаті складних міжклітинних і міжтканинних взаємодій. Ці процеси є підґрунтям розвитку, будови, становлення топографії та функції органів і систем організму людини. Такі взаємодії супроводжуються спрямованим переміщенням клітин, їх диференціюванням, детермінацією, набуттям тканинних і органоспецифічних особливостей, виробленням біологічно активних речовин, за допомогою яких вони здатні індукувати процеси гістогенезу та управляти ними [193-195], забезпечуючи в той же час одну з найважливіших життєвих функцій організму – гомеостаз [196].

Згідно вченням Северцова А. Н. [197] про співвідношення між онтогенезом і філогенезом тварин «окремі складові частини органа, що розвивається, утворюються з більш-менш індиферентних тканин зародка», при цьому в ембріональному розвитку багатоклітинного організму розрізняють 4 основні процеси: 1) загальне зростання, 2) особисте або нерівномірне зростання, 3) гістогенез і 4) переміщення або переселення клітин. У процесі загального або рівномірного зростання збільшується загальне число клітин усього зародка, а в процесі особистого або нерівномірного зростання відбувається зростання окремих зачатків органів внаслідок збільшення числа їх клітин.

Одночасно з цим здійснюється морфологічне і гістогенетичне диференціювання клітин цих зачатків. У результаті морфологічного диференціювання відбувається зростання і зміна форми клітин, а внаслідок гістогенетичного диференціювання вони набувають здатності виконувати свої органоспецифічні функції. При цьому швидкість збільшення числа клітин у різних зачатках одного і того ж зародка різна, внаслідок чого їх відособлення відбувається стадійно, тобто гетерохронно: одні зачатки утворюються раніше, інші пізніше.

У цьому плані на вчення Северцова А. Н. схожі висновки Шмальгаузена И. И. про темпи індивідуального розвитку, висловлені ним у відомій праці «Зростання і диференціювання» [198], а також теорія Светлова П. Г. [130, 199] про критичні періоди розвитку, які співпадають за часом із закладкою того або іншого органа.

Услід за двома першими процесами слідує третій – гістогенез або гістологічне диференціювання організму, пов'язане із спеціалізацією клітин і зрушенням ядерно-цитоплазматичних співвідношень. Далі «додається ще четвертий процес, а саме: процес переміщення і переселення клітин, коли групи

клітин, перемістившись на нове місце в тілі зародка, дають початок новому зачатку і зазнають у кінці свого розвитку значних гістологічних змін» [197].

Будь-які дії несприятливих екзо- та ендогенних чинників можуть порушувати ці процеси, внаслідок чого формуються вади розвитку [130, 140, 146, 199, 200]. Тому вивчення процесів з нормальним перебігом ембріогенезу дає ключ до розуміння виникнення низки варіантів відхилення від норми у будові органів [128, 129], оскільки саме в ембріональному періоді розвитку закладається майже уся патологія фенотипу, яка зумовлена порушеннями генотипічної інформації [135].

Згідно даних літератури, в утворенні щелепно-лицевого апарата людини беруть участь 5 лицевих відростків, які називаються також валиками або горбами: два парних – верхньо- і нижньощелепні, і один непарний – лобовий або носолобовий. Усі вони виникають ще до прориву глоткової мембрани, обмежуючи первинну ротову порожнину – стомодеум [15, 71, 201].

Носолобовий відросток є похідним ектодерми і мезенхіми, які вкривають передній мозок, а обидві пари верхньо- і нижньощелепних відростків є елементами першої вісцелярної (мандибулярної) дуги, відособлення якої, за одними даними, визначається вже на 21-у добу у зародка з 8 парами сомітів або дещо пізніше [44], у зародка 23-добового віку з 10 парами сомітів, коли ще не закритий передній нейропор [202]. За іншими даними [203], утворення першої зябрової дуги відбувається паралельно з другою, гіюїдною дугою на 10-ій стадії Карнегі у зародків людини 22-денного віку, ТКД яких коливається від 2 до 3,5 мм, а число сомітів може складати від 4 до 12 пар.

Констатується також той факт, що у зародків у віці 22-25 діб число сомітів може досягати 14 пар [20], а коли їх ТКД складає близько 4,0 мм, то вже налічується 25 пар сомітів і на цьому етапі виразно візуалізуються не лише друга, гіюїдна дуга, але і третя, посторальна (фарингеальна) дуга [22, 71].

Згідно сучасних джерел [71, 201], у зародків 2,0-3,0 мм ТКД (20-21 доба розвитку) число сомітів варіює від одної до чотирьох пар. Такі суперечні дані, коли у зародків приблизно однакової ТКД число сомітів може коливатися від 1 до 25 пар, на нашу думку, можна пояснити, з одного боку, похибками в методичному підході до встановлення віку, оскільки, за одними даними, їхнє вимірювання проводиться після фіксації у формаліні (при цьому тривалість фіксації також має дуже істотне значення), а за іншими – вимірювання проводяться *in situ*. З іншого боку, встановлення віку зародків проводиться також з урахуванням критеріїв, до яких належить акушерський анамнез, тривалість менструального циклу, терміни появи тих чи інших тканинних і органних закладок і їх морфологічні особливості [56]. Не виключається залежність цих показників і від етнічних особливостей [204]. Але ж анамнестичні

дані можуть мати значні погрішності, а що стосується морфологічних критеріїв, то відомо, що темпи гісто- і органогенезів в ембріональному періоді розвитку індивідуально варіюють, тому вони також не можуть бути абсолютними критеріями у визначенні віку [38, 198, 203].

Досить переконливим у цьому плані є наступне висловлювання: «Ніяка серія ембріонів не може бути класифікована в повному обсязі, тому що кожен об'єкт може випереджати інший за одними критеріями і відставати по іншим» [203]. Проте, сукупність анамнестичних даних і морфологічних критеріїв ранніх зародків дозволяє більш-менш впевнено судити щодо їхнього віку [56].

Основу вісцелярних дуг, як і лобового відростка, складає мезенхіма, покрита зовні ектодермою, а зсередини дуги вистилені ендодермою [15, 29, 71]. Констатується, що мезенхіма вісцелярних дуг має гетерогенне походження: центральна їх частина представлена мезенхімою мезодермального походження, а периферична – утворюється внаслідок міграції клітин з гангліозної пластинки, тобто спочатку має ектодермальне походження [15, 18, 19, 71, 198, 201].

Вивчення гістологічних зрізів одного з найбільш ранніх сомітних зародків людини 1,4 мм ТКД (21 доба ВУР) показало, що в його краніальному відділі вже є парні зачатки двох перших зябрових дуг, які відмежовані між собою зовні борознами (щілинами), а з внутрішньої сторони – кишеньками. Між шкірною ектодермою зябрових борозен, з одного боку, і кишковою ендодермою зябрових кишень, з іншого, в цей період має місце тонкий прошарок мезенхіми [44], яка зникає на 5-му тижні ВУР, внаслідок чого ектодерма зябрових щілин вже безпосередньо вступає в контакт з ендодермою зябрових кишень, але утворення істинних щілин між вісцелярними дугами в нормі не відбувається, на що вказується в багатьох джерелах [12, 29, 44, 198].

У 4-тижневих зародків виразно візуалізується стомодемна западина, а на 5-му тижні добре визначаються структурні компоненти, що беруть участь у формуванні щелепно-лицевого апарата [12, 15, 29, 201].

На 33-36-у добу ВУР (зародки 7,0-9,0 мм ТКД) визначаються закладки обох щелеп [22]. Проте, згідно з іншими даними, наявність нижньощелепного і верхньощелепного відростків візуалізується раніше, на 25-26-у добу ВУР, коли у зародків налічується від 14 [20] до 20 [202] пар сомітів, і навіть ще раніше – у 21-добових зародків [205].

Нашими дослідженнями встановлено, що розділення дистальних відділів нижньощелепної дуги на парні дорзальний (верхньощелепний) і вентральний (нижньощелепний) відростки візуалізується у зародка 5,5 мм ТКД (32-34 доба ВУР). При цьому становлення структур дорзальних і вентральних відростків спочатку відбувається асинхронно. Це проявляється в різниці їх розмірів і, як ми вважаємо, зумовлено тим, що в нижньощелепних зачатках темпи проліфе-

ративних процесів клітин і їх диференціації протікають більше прискорено, ніж у верхньощелепних, 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 ВУР нижньощелепні відростки у зародків 7,0 мм ТКД 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 ТКД (48 діб ВУР) і тільки до кінця 8-го тижня (зародки 26,0 мм ТКД) можна вести мову про завершення формування верхньої щелепи.

По мірі формування лицевого відділу голови в закладках щелепно-лицевого апарата відбуваються прогресивні морфогенетичні перетворення, коли, здавалося б, спочатку однорідні, індиферентні структури мезенхіми під впливом різних індукторів і умов [206, 207] піддаються дивергентному диференціюванню, в результаті якого вона трансформується в різні види сполучної тканини органа, що розвивається, а також в ангіобласти, що утворюються з так званої «судинної мезенхіми» [15]. В 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» [206].

Нами встановлено, що вже у кінці 5-го тижня ембріогенезу в нижньощелепних зачатках відзначається відособлення хряща Меккеля, що становить тверду їх основу. Паралельно з цим визначаються вогнища конденсації мезенхіми, розташованої дещо латеральніше від хрящових закладок, які в топографічному плані відповідають остеогенним островам, що більше виразно виявляються на подальших етапах ембріогенезу, а саме, впродовж 6-7-ої тижнів розвитку. У цьому плані наші дані узгоджуються з даними інших дослідників [12, 71, 201].

У верхній щелепі вогнища прямого (перетинкового) остеогенезу з'являються тижнем пізніше, після злиття верхньощелепних відростків з носовими і серединним лобовим відростком. Як запевняють дослідники цього питання [15, 21], вогнища перетинкового скостеніння в обох щелепах виразно визначаються у тотально забарвлених алізарином і просвітлених в ксилолі зародків на 8-му тижні розвитку, тім'яно-куприкова довжина яких складає 23,5 мм. При цьому у верхній щелепі є кілька центрів скостеніння, які розвиваються з гетерогенних закладок. Зокрема, різцева її частина утворюється з матеріалу медіальних

носових відростків, а гілки походять з верхньощелепних валиків нижньощелепної дуги. Надалі кісткова тканина цих гілок верхньої щелепи першою піддається звапнінню, тоді як в її різцевому відділі цей процес здійснюється дещо пізніше.

Згідно з літературними даними [34], у зародків людини 12,5-13,0 мм ТКД вже є первинне піднебіння. Воно, як відомо, відособлюється в результаті злиття дистальних кінців піднебінних відростків, спостережуваного, за деякими даними [38, 98], дещо пізніше, на 7-му тижні, у зародків 15-18 мм довжини, за рахунок чого формується також центральна частина верхньої губи [9]. За іншими відомостями [10], цей процес відбувається на 8-му тижні ембріогенезу. У плодовому періоді, що розпочинається з 9-тижневого віку [18, 20], триває зближення між собою проксимальних відділів піднебінних відростків, зрощення яких на більшому протязі завершується у кінці 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку (33,0 мм ТКД), внаслідок чого формується вторинне піднебіння. Ці дані знаходять підтвердження і в наших дослідженнях. В інших джерелах також зазначається, що цей процес на 7-8-му тижні тільки починається, а завершується лише на 10-му тижні [24, 28, 30].

Акцентується увага на тому, що саме в такі періоди, коли здійснюється відособлення тих або інших ембріональних зачатків, існує небезпека утворення аномалій розвитку лиця, зумовлених як спадковими, так і чинниками середовища [12, 71, 199, 130, 200, 201].

Згідно з даними наукових джерел [33, 43, 67], на 9-му тижні ВУР відбувається відособлення зачатків верхньощелепних пазух у вигляді невеликих порожнинних утворень. Як показали наші дослідження, в цей період розвитку в НЩ спостерігається формування альвеолярного жолобка, стінка якого утворена двома кістковими пластинками: внутрішньою і зовнішньою, при цьому внутрішня кісткова пластинка спочатку є тоншою в порівнянні із зовнішньою. Вільні краї жолобка відкриваються у бік емалевих зачатків і вилкоподібно охоплює їх. Альвеолярний жолобок заповнений слабо диференційованою мезенхімою, в якій проходять альвеолярні нерви і утворюються місцево кровоносні судини, що поступово зливаються між собою, і, зрештою, вступаючи в контакт з гілками магістральних альвеолярних судин. У верхній щелепі процес утворення альвеолярного жолобка дещо відстає у часі порівняно з НЩ.

Біля основи альвеолярних жолобків обох щелеп кісткові утворення найбільш об'ємні. Їх аморфна речовина по периферії забарвлюється слабо оксифільно, тоді як центральна частина альвеолярних гребенів проявляє базофілію, а морфологія складових клітинних елементів дуже схожа з хондроцитами. Це для деяких дослідників послужило основою називати структури альвеолярних

гребенів базофільним хондроїдом, хондроїдною тканиною, або хондроїдним остеогенезом [18, 19, 23].

Висловлюється припущення, що хондроїд є ні чим іншим, як періостальною кістковою тканиною в процесі утворення, а клітини, що знаходяться в ній, схожі за своїми морфологічними особливостями з хрящовими, і є видозміненими остеоцитами, які мають конвергентну подібність до хондроцитів [26]. Вважають, що в процесі диференціювання, що становить основу ембріональних гістогенезів, клітинні елементи одного і того ж типу можуть зазнавати низку специфічних якісних змін, у результаті яких вони спеціалізуються для виконання певних функцій [198, 208].

Наші дослідження показали, що у передплідів 40,0 мм ТКД (кінець 10-го – початок 11-го тижнів розвитку) в НЩ в результаті зростання хряща Меккеля в довжину його дистальні кінці максимально зближуються між собою і зливаються в ділянці підборіддя. Проте існують дані [71], згідно з якими між кінцями хряща Меккеля залишається прошарок мезенхіми.

У зоні злиття дистальних кінців хряща починається поступове його заміщення пухкою сполучною тканиною. Аналогічну картину описує Л.И. Фалин у своїй фундаментальній праці [19], але у більш старших передплідів (понад 60,0 мм ТКД).

Впродовж 11-12-ого тижнів ВУР у ділянці проксимальних кінців гілок НЩ формуються спрямовані догори парні відростки: вентральні вінцеві та дорзальні виросткові.

На кінцях виросткових відростків у цей період з'являються структури, які формують суглобові голівки, відносно яких деякими дослідниками констатується, що їх відособлення у вигляді конденсації мезенхіми відбувається значно раніше, вже на 8-му тижні ВУР, а впродовж подальших 10-12-го тижнів розвитку триває їх подальше формування у вигляді зачатків гіалінового хряща, який потім заміщається кістковою тканиною [21]. При цьому наголошується, що одночасно з відособленням суглобових голівок починається формування і суглобових ямок, ендесмальное скостеніння яких триває по мірі відособлення суглобових голівок, але навіть у 4-місячних плодів людини скронево-нижньощелепні суглоби характеризуються незавершеністю своєї будови [21, 209]. Ми також впродовж 11-12-го тижнів ВУР людини не відмічали формування скронево-нижньощелепних суглобів.

За нашими даними, в цей період структура гілок НЩ значною мірою представлена гіаліновим хрящем, покритим тонким шаром кісткової тканини, утворення якої здійснюється шляхом аппозиційного накладення на хрящові закладки, що моделюють гілки, внаслідок чого хрящ піддається дегенеративним змінам і заміщається кістковою тканиною.

Отже, формування кісткової основи гілок НЩ, на відміну від її тіла, відбувається в результаті непрямого остеогенезу, в чому наші дані узгоджуються з такими інших дослідників [19, 71, 201].

Зачатки гілок НЩ в дистальному напрямі зливаються з кістковими утвореннями її тіла, які з обох боків дугоподібно огинають хрящ Меккеля із зовнішнього боку і сходяться в ділянці підборіддя, але на відміну від хряща Меккеля ще не зростаються між собою. Між ними в цей період формується провізорна щільна сполучна тканина, що виконує на цьому етапі розвитку роль єднального елемента, який у подальшому замінюватиметься кістковою тканиною [15, 18, 19, 21]. В окремих випадках, як відмічено в літературі [12, 200, 201], порушення цього процесу може стати причиною розщеплення НЩ.

За нашими даними, в процесі формування гілок НЩ, у міру заміщення їх хрящових зачатків кістковою тканиною, хрящові клітини набрякають, збільшуються в розмірах, їх цитоплазма змінює тинкторіальні властивості, стає світлою, вакуолізується. У ній накопичується глікоген, а ядра піддаються пікнотичним змінам, зморщуються. Основна речовина хряща звапнюється і піддається руйнуванню. У ці місця вростає мезенхіма, частина клітин якої перетворюється на хондрокласти, що руйнують хрящову тканину, а на її місці мезенхімоцити диференціюються в остеобласти та остецити. Перебіг цього процесу найкраще спостерігається в ділянці майбутніх суглобових голівок. Аналогічна картина описана також Л.И. Фалиным [18, 19].

Відомо, що НЩ у своєму розвитку характеризується внутрішньохрящовим формуванням кістки, яке розпочинається з кінців хряща, що поступово замінюється кістковою тканиною [21]. Констатація такого процесу міститься також у відомому керівництві з ембріології людини [9], у якому вказується на енхондральне скостеніння дистальних відділів хряща Меккеля. Також вказується [68], що у передплідів 37,0 і 42,0 мм ТКД обидві щелепи представлені типовою хрящовою тканиною, а у передплідів 45,0-50,0 мм ТКД вже є кісткова тканина, яка заміщає хрящову.

Проте у вивчених нами об'єктів ми не спостерігали енхондрального остеогенезу хряща Меккеля, в чому наші дані узгоджуються з такими інших дослідників [18, 19, 71].

Паралельно з формуванням твердої основи обох щелеп виражені поетапні морфогенетичні перетворення відбуваються і в мезенхімі, що оточує їх, трансформується в м'які тканини, початкові етапи дивергентного диференціювання якої в ділянці лицевого відділу голови відмічені у зародків людини 4-5-тижневого віку, на що вказується також в інших роботах [57, 74].

Так, паралельно з формуванням НЩ у 6-тижневих зародків завершується формування і нижньої губи, а утворення верхньої губи відбувається впродовж

7-8-ої тижнів ембріогенезу в результаті максимального зближення і зрощення верхньощелепних відростків з медіальними носовими відростками лобового валика. При цьому, якщо нижня губа цілком є похідною нижньощелепної дуги, то верхня губа утворюється з гетерогенних зачатків: бічні її частини формуються верхньощелепними відростками, а середня – медіальними носовими відростками [12, 201]. Разом з цими процесами формуються щоки і альвеолярні відростки обох щелеп, при цьому власна пластинка слизової оболонки ротової порожнини відбувається з ектомезенхіми [71].

У ділянці ротового отвору в результаті складних реципрокних стосунків, що складаються між епітелієм і прилеглою 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 освіті провідна роль належить епітелію, який активно проліферує та поступово занурюється в прилеглу мезенхіму. Одночасно з цим відбувається закладка епітеліальних зубних пластинок, вростаючих у вигляді суцільних тяжів в альвеолярні відростки, на зовнішній поверхні яких впродовж 7-8-го тижнів 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 ембріогенезу вони починають набувати форми «ковпачка», на що вказується також в інших роботах [9, 12, 18, 19, 71, 201].

Процеси формування зубних бруньок, утворення яких в деяких джерелах констатується вже до кінця 6-го тижня ембріогенезу [71], і емалевих органів супроводжуються встановленням складних реципрокних взаємовідношень між епітелієм і мезенхімою, яка оточує зубні зачатки [20, 66].

За деякими даними, в цих процесах, як і при утворенні присінка ротової порожнини, провідна роль також належить епітеліоцитам, які індукують проліферацію мезенхімних клітин і їх конденсацію навколо зубних бруньок, внаслідок чого в подальшому утворюються зубні сосочки і формуються емалеві органи [202]. Хоча молекулярні механізми цього процесу залишаються доки до кінця не з'ясованими [9, 66], вважається, що в цьому плані велике значення належить позаклітинному матриксу [67] і, зокрема, глікозаміногліканам, які він містить [66]. Як вважають Yamada S. et al. [202], вони беруть безпосередню участь у забезпеченні взаємодії між базальною мембраною епітеліоцитів і мезенхімними клітинами. Ймовірно, в цих взаємодіях не останню роль відіграють різні групи глікополімерів, які мають рецептори до лектинів [198, 205].

Певне значення в цьому плані надається мастоцитам, які продукують біогенні аміни, що беруть участь в регуляції гісто- і органогенезу зубів [66]. Не

виключається участь у цьому процесі й інших біологічно активних речовин [205].

Формування присінка ротової порожнини, зубних пластинок і відособлення зубних зачатків супроводжується закономірними прогресивними змінами проліферативної активності мезенхімних клітин, міра якої, як наголошується [198], залежить від рівня клітинного диференціювання.

Нашими дослідженнями встановлено, що проліферація мезенхімоцитів відбувається більш прискореними темпами в тих зонах мезенхіми, які знаходяться у безпосередньому контакті з епітеліальними пластами, незалежно від походження епітелію.

М'язи лиця відносяться до бранхіомерної групи, оскільки джерелом їх походження є мезодерма зябрових (бранхіогенних) дуг. Їх можна розділити на жувальні, джерелом яких є міобласти нижньощелепної дуги, і мімічні, попередники яких мігрують у ділянку лиця з мезодерми гіюїдної дуги [12, 15, 201]. Вказується дослідниками [15], що відособлення міобластів у складі зябрових дуг відбувається вже на 5-му тижні у зародків 5,0 мм ТКД, а у зародків 10,0 мм ТКД визначається їх переміщення із складу бранхіогенних дуг у ділянку лиця [9], де їх вже можна ідентифікувати звичайними методами забарвлення у 6-тижневих зародків [71] чи 7-тижневих передплідів [15] людини, а до 8-го тижня ВУР вже формуються латеральні крилоподібні м'язи [21]. Попередники міобластів у процесі міграції з мезодерми відповідних зябрових дуг зберігають свою іннервацію, яка сформувалася у філогенезі. При цьому жувальні м'язи іннервуються нижньощелепними гілками трійчастого нерва, а мімічні м'язи – гілками лицевого нерва, тому тяжі відповідних нервових стовбурів супроводжують мігруючі фібробласти, і цей процес триває паралельно [12, 201].

Нервові стовбури у складі вісцелярних дуг виявлені нами на мікропрепаратах ранніх зародків людини (4-5-тижнів розвитку), проте в цей період явних ознак утворення мімічної і жувальної мускулатури ми ще не спостерігали. За нашими даними, м'язові елементи чітко визначаються у вигляді міобластів і м'язових трубок тільки на 7-му тижні ВУР, що узгоджується з даними інших наукових джерел [19, 44]. Відзначається, що утворення жувальної мускулатури та її прикріплення до кісткової основи щелепно-лицевого апарата відіграє важливе значення в процесах формування і розвитку кісток [21].

Як показали наші дослідження, темпи диференціювання похідних мезенхіми нарастають відповідно динаміки становлення васкулогенезу. Осередки місцевого судиноутворення виявляються в лицевому відділі голови у 4-5-тижневих зародків [57]. До цього періоду вже функціонує замкнуте коло

кровообігу [12, 15, 44, 71, 201], завдяки чому посилюється надходження поживних речовин до різних органних закладок, що сприяє прогресивним гістогенетичним і формоутворюючим процесам, у тому числі і в ділянці лицевого відділу голови.

Нашими дослідженнями встановлено, що джерелом місцевого судиноутворення ділянки губ, щік і ясен обох щелепних закладок є мезенхіма, у складі якої на 5-му тижні ВУР виявляються щілиноподібні розширення, обмежені мезенхімними клітинами, а на 6-му тижні ВУР вже визначаються кров'яні острівці та примордіальні гемокапіляри, особливості розвитку яких мають загальнобіологічний характер незалежно від органної їх належності [57, 128, 129]. Про це свідчать і ультрамікроскопічні дані інших дослідників [21], згідно яким у 4-5-тижневих зародків людини метаболічні потреби забезпечує система досудинної мікроциркуляції. В її структурній організації виділяють 2 компартменти: у вигляді інтерстиціальних відсіків, обмежених мезенхімоцитами, і міжклітинних каналів та щілин між робочими клітинами органів. В утворенні першого компартмента беруть участь зірчасті мезенхімоцити, а другого – веретеноподібні. Зірчасті мезенхімні клітини вже в цей період здатні виробляти компоненти міжклітинного матриксу, а веретеновидні схильні до агрегації. У зоні таких агрегацій в подальшому відзначається первинний ангіогенез у вигляді кров'яних острівців і первинних протокапілярів, стінка яких спочатку утворена веретеноподібними мезенхімними (береговими) клітинами, а потім вони витягуються в довжину, перетворюючись на примордіальні ендотеліоцити, спочатку позбавлені базальної мембрани.

Функціональне становлення судинної системи в ембріональних зачатках характеризується морфологічними перетвореннями стінки первинних протокапілярів, коли в них на 7-8-му тижні ВУР з'являється базальна мембрана [210]. У цей же період починається вторинний ангіогенез завдяки брунькуванню матричних мікросудин [49].

Примордіальні кровоносні судини в поєднанні утворення поступово зливаються між собою і з магістральними судинами, які є гілками зябрових артерій, які виявляються в зачатках першої вісцелярної дуги вже у зародка 3-го тижня ВУР.

Зазначається дослідниками, що 7-й тиждень ембріогенезу людини характеризується вагомими якісними та кількісними перетвореннями клітин і тканин усіх органів та систем [23].

Отже, використання комплексу гістологічних і морфометричних методів дослідження дозволило виявити динаміку просторово-часових перетворень і уточнити характер становлення тканинних структур і міжтканинних взаємодій щелепно-лицевого апарата людини впродовж першого триместру внутрішньо-

утробного життя. На підставі отриманих даних встановлено, що найбільш виражені морфологічні перетворення у процесі становлення щелепно-лицевого апарата на клітинному, тканинному і органному рівнях відбуваються в періоди відособлення зябрового апарата (4-й тиждень ембріогенезу), зближення і зрощення щелепних відростків (6-8 тижнів) і утворення зубних зачатків (7-8 тижнів), які є критичними в плані можливих аномалій розвитку.

Результати проведених нами досліджень дозволяють розширити і поглибити наявні уявлення про загальні закономірності та індивідуальні особливості розвитку щелепно-лицевого апарата людини і потрібні для вивчення причин і напрямів формування великих і малих аномалій в цій анатомічній ділянці.

Виявлення закономірностей динаміки морфометричних показників у період органогенезу є важливим напрямком морфологічного дослідження [23]. На основі отриманих нами цифрових показників ($M \pm m$) основних морфометричних даних НЩ людини в динаміці передплодового періоду ВУР (табл. 6.1), ми з'ясували критичні періоди їх морфогенезу та вивели математичні функції, які описують нормальний перебіг органогенезу НЩ, що може бути корисним для діагностичних алгоритмів норми під час проведення заходів пренатальної діагностики та моніторингу стану плода.

Таблиця 6.1

Морфометричні дані НЩ передплodів людини, $M \pm m$, мм

Вік, тижні	ТКД, мм	Довжина кістки нижньої щелепи, мм	Довжина нижньої щелепи, мм	Ширина нижньої щелепи, мм	Відстань між підборідними отворами, мм	Середнє значення кута нижньої щелепи
7	14,0-19,5	2,55±0,16	1,38±0,12	4,03±0,29	1,78±0,23	90,18±0,55
8	21,5-29,5	2,97±0,07	1,9±0,21	4,27±0,2	2,15±0,15	83,82±1,02
9	31,5-40,5	3,3±0,15	2,58±0,18	4,56±0,15	1,92±0,34	79,32±1,03
10	43,0-53,5	3,9±0,18	3,26±0,24	5,26±0,23	1,64±0,16	86,7±1,12
11	55,5-66,0	5,96±0,57	5,06±0,37	7,24±0,46	2,38±0,14	85,12±1,39
12	68,5-79,5	8,68±0,29	6,74±0,36	10,04±0,57	3,12±0,06	82,12±1,17

Під час вивчення вікових змін довжини кістки НЩ (рис. 6.1) встановлено, що на 11-му тижні передплодового періоду ВУР відбувається прискорене зростання її довжини. Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (6.1).

$$y = -6,1289 + 1,1277 \cdot x; r = 0,8891; p = 0.00001 \quad (6.1)$$

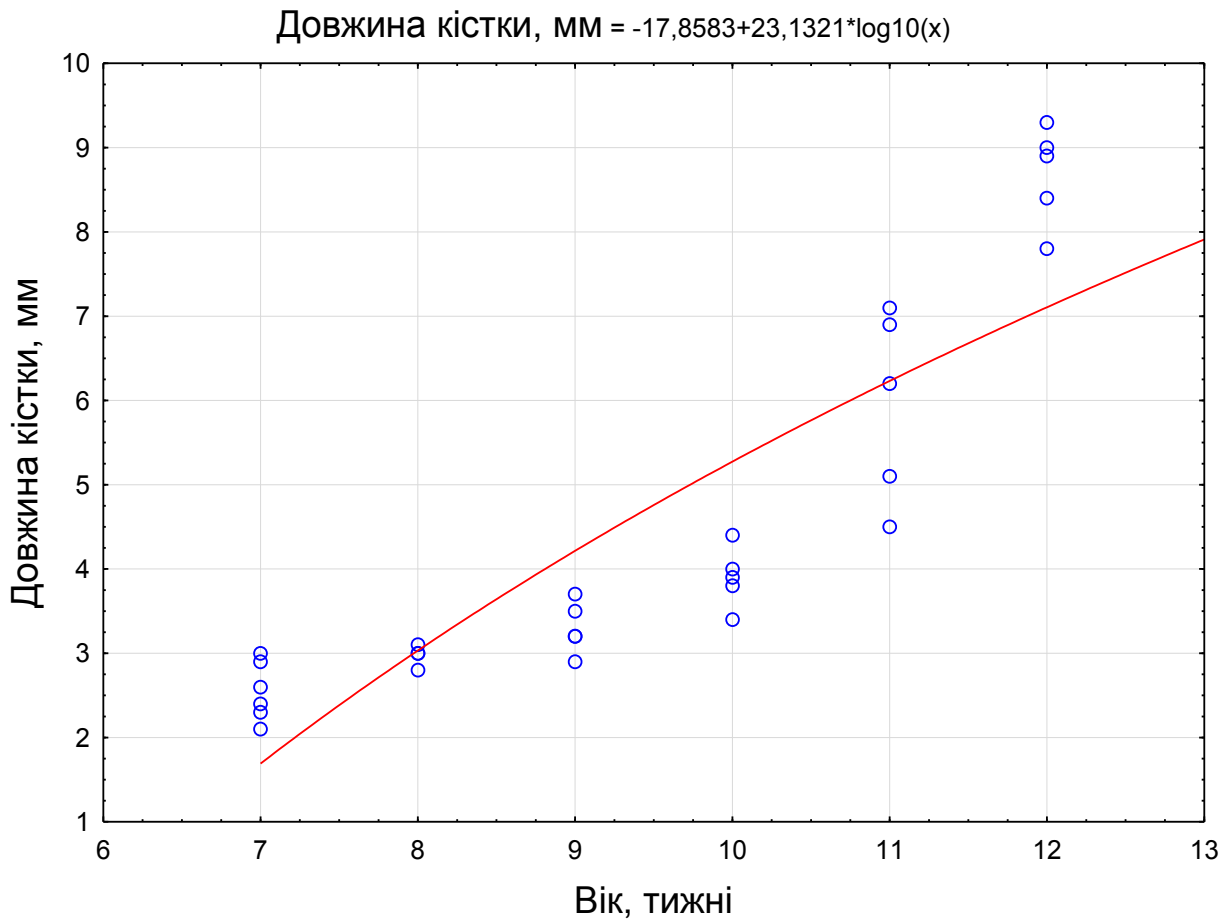


Рис. 6.1. Динаміка змін довжини кістки НЩ. Логарифмічна залежність від віку.

Вивчення вікових змін довжини НЩ (рис. 6.2) показало, що на 10-му тижні передплодового періоду ВУР відбувається прискорене зростання її довжини. Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (6.2).

$$y = -6,3851 + 1,041 \cdot x; \quad r = 0,9374; \quad p = 0.00001 \quad (6.2)$$

Під час з'ясування закономірностей динаміки змін ширини НЩ (рис. 6.3) встановлено, що на початку передплодового періоду ВУР темпи росту показника уповільнені, але з 9-го тижня розвитку спостерігається прискорене зростання. Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (6.3).

$$y = -4,5904 + 1,1074 \cdot x; \quad r = 0,8662; \quad p = 0.00001 \quad (6.3)$$

Вивчення динаміки змін відстань між підборідними отворами НЩ (рис. 6.4) продемонструвало зменшення цього показника на 9-му тижні ВУР, а потім інтенсивне зростання з початку 10-го тижня, і до кінця передплодового періоду розвитку.

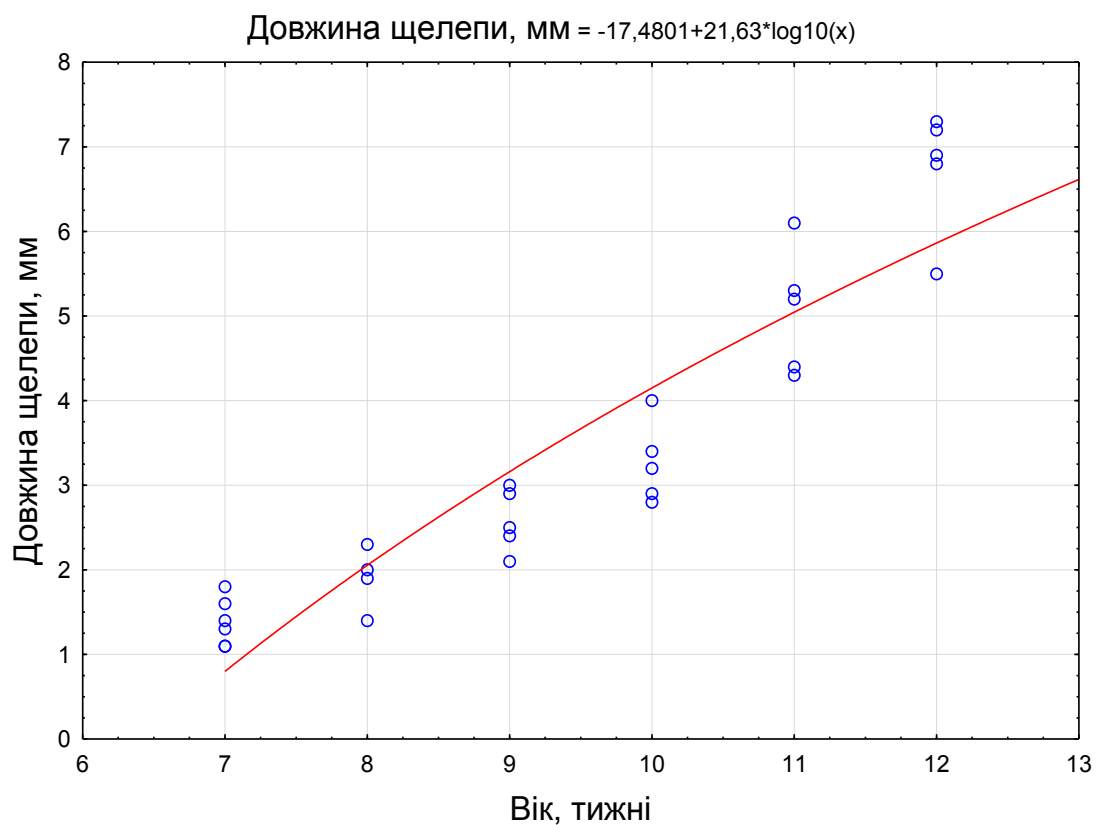


Рис. 6.2. Довжина НЩ. Логарифмічна залежність від віку.

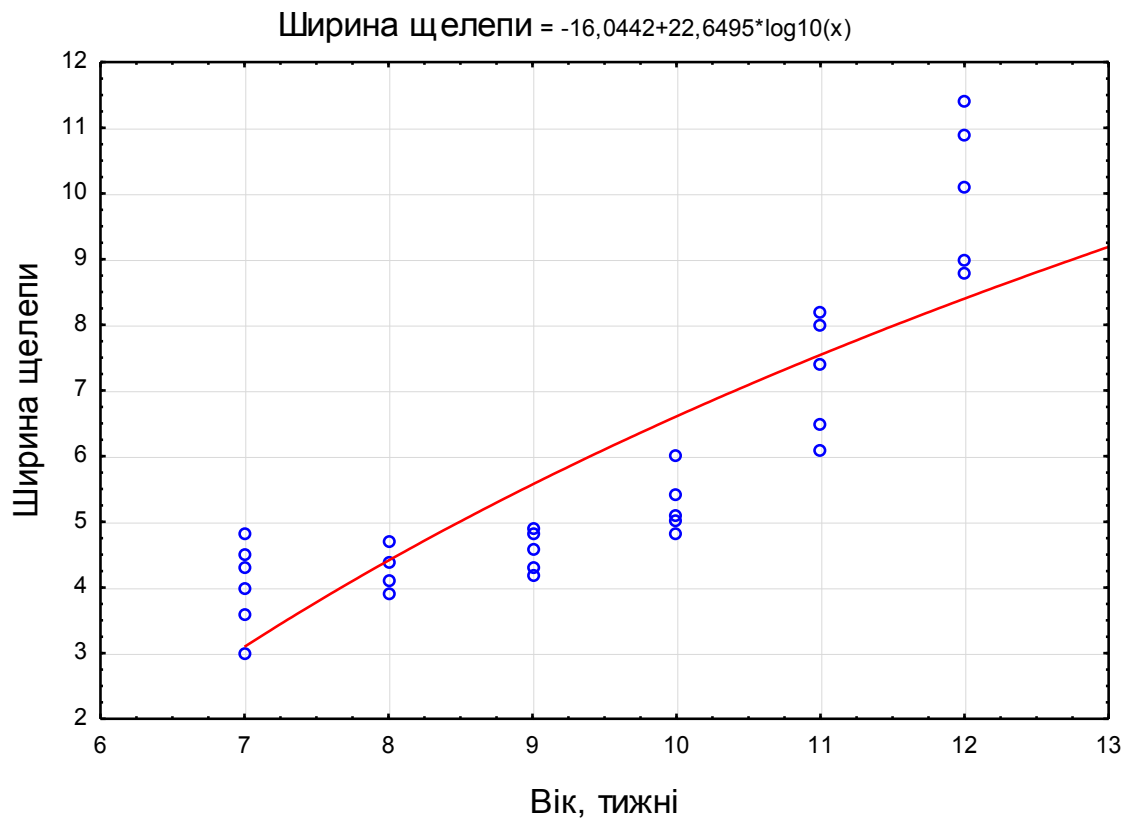


Рис. 6.3. Динаміка зміни ширини НЩ. Логарифмічна залежність від віку.

Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (6.4).

$$y = 0,2227 + 0,2039 \cdot x; \quad r = 0,5738; \quad p = 0,0009 \quad (6.4)$$

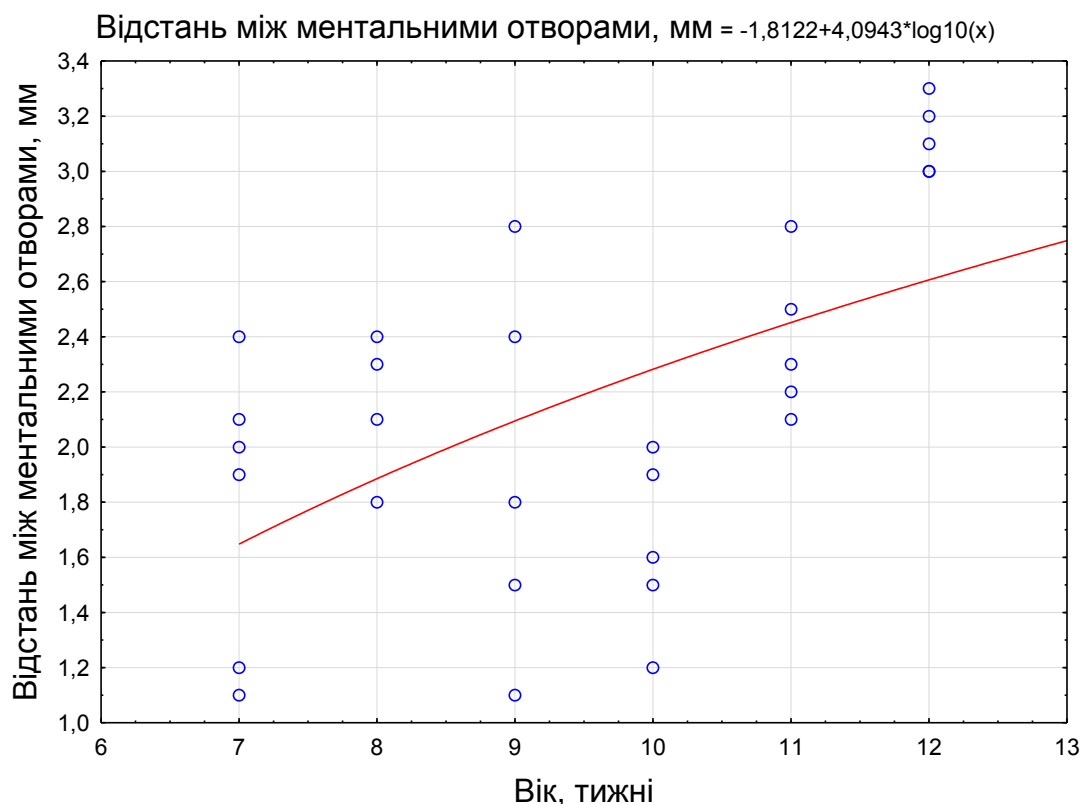


Рис. 6.4. Динаміка зміни відстані між підборідними отворами НЩ. Логарифмічна залежність від віку.

Вікова динаміка зміни величини кута НЩ в передплодовому періоді онтогенезу людини виявила загальну тенденцію до його зменшення впродовж цього періоду ВУР – від $90,18 \pm 0,55^\circ$ (7-й тиждень) до $82,12 \pm 1,17^\circ$ (12-й тиждень). Але слід зазначити, що після різкого зменшення цього кута до кінця 8-го тижня розвитку ($79,32 \pm 1,03^\circ$), починається інтенсивне його зростання впродовж 9-го тижня, і така тенденція спостерігається до кінця передплодового періоду ВУР.

Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (6.5).

$$y = 93,8224 - 0,9577 \cdot x; \quad r = -0,4140; \quad p = 0,0229 \quad (6.5)$$

Отже, можна констатувати, що 9-10-й тиждень ВУР є критичним періодом розвитку НЩ людини, так як впродовж цього часу відбуваються інтенсивні процеси росту, які проявляються у різкій зміні розмірів органа, і це може спричинити появу варіантів будови та можливих вроджених вад нижньої щелепи зокрема, і зубо-щелепного апарата в цілому.

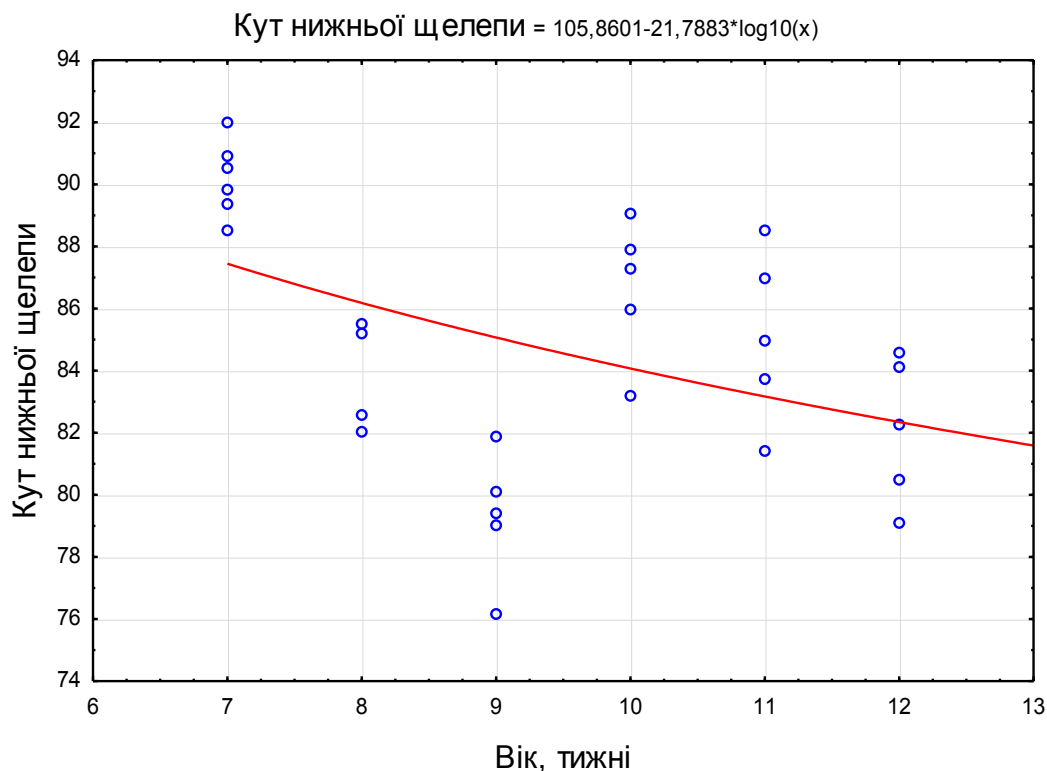


Рис. 6.5. Динаміка зміни кута НЩ передплодів людини. Логарифмічна залежність від віку.

З'ясування джерел, вивчення хронологічної послідовності основних етапів ембріогенезу та з'ясування особливостей будови НЩ у віковій динаміці її розвитку є актуальним завданням морфології, розв'язання якого дозволить розробити нові та удосконалювати існуючі заходи профілактики, методи ранньої діагностики та хірургічної корекції природжених вад НЩ людини [1, 2]. Аномалії розвитку щелепно-лищевої ділянки людини посідають третє місце серед природжених вад. В Україні щороку народжується близько 600 дітей з вадами щелепно-лищевої ділянки, у середньому по кожній з областей – від 15 до 46 випадків на рік [1, 135]. Косметичні порушення, які є зазвичай наслідком природжених щелепно-лищевих деформацій, можна віднести до психотравмуючих станів. Зокрема, при різних видах патології НЩ пацієнти функціонально неповноцінні, тому що страждають такі життєво важливі функції, як жування, ковтання, дихання, артикуляція. Крім того, спостерігається різного ступеня асиметрія обличчя, яка спотворює дітей, що призводить до дизадаптації у суспільстві та розвитку комплексу соціальної неповноцінності. Не усунуті в дитячому віці дефекти та/або недорозвинення НЩ викликають грубі вторинні деформації кісток лищевого черепа, які з великими складнощами піддаються лікуванню в більш старшому віці [211].

Аналіз наукових джерел показав, що існує брак комплексних морфологічних досліджень структур щелепно-лицевої ділянки, відомості про вікову анатомію НЩ людини, зокрема особливості розвитку НЩ фрагментарні та суперечні, і тому не задовільняють потреби сучасної практичної медицини. Тому з'ясування особливостей розвитку НЩ, становлення варіантів її будови та закономірностей просторово-часових змін впродовж плодового періоду онтогенезу дозволить науково обґрунтовувати розробку і впровадження нових методів профілактики, ранньої діагностики та вчасної раціональної хірургічної корекції природжених вад щелепно-лицевої ділянки людини.

Із метою встановити індивідуальну анатомічну мінливість, статеві-вікові та конституційні особливості будови НЩ в плодовому періоді онтогенезу людини, з'ясувати критичні періоди морфогенезу НЩ людини та створити реконструктивні та математичні моделі органа для з'ясування особливостей функціональної морфології та ембріотопографії досліджено 60 препаратів НЩ плодів людини 160,0-450,0 мм ТКД (4-9 місяці ВУР).

Статеві-вікова динаміка змін морфометричних показників НЩ плодів людини продемонструвала різницю показників між об'єктами чоловічої та жіночої статі (рис. 6.6-6.31).

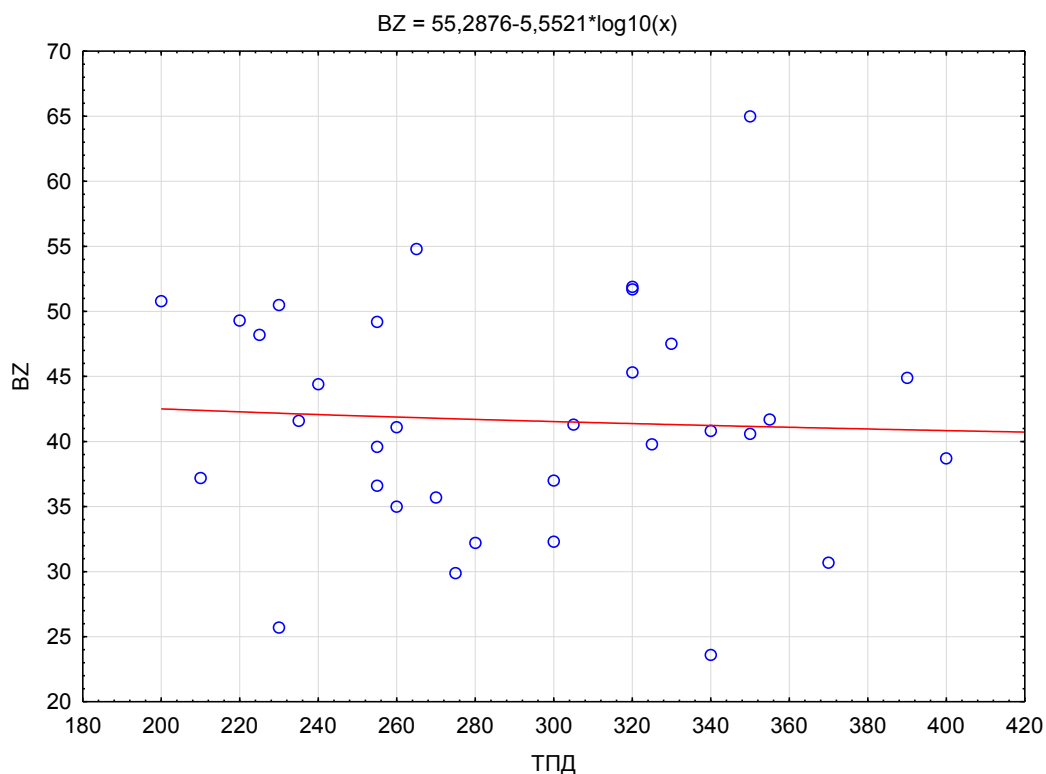


Рис. 6.6. Регресійний аналіз між віком (ТГД) та міжвиличним розміром (BZ) (чоловіча стать).

$$y = 43,5469 - 0,0065 * x; r = -0,0401; p = 0,8248 \quad (6.6)$$

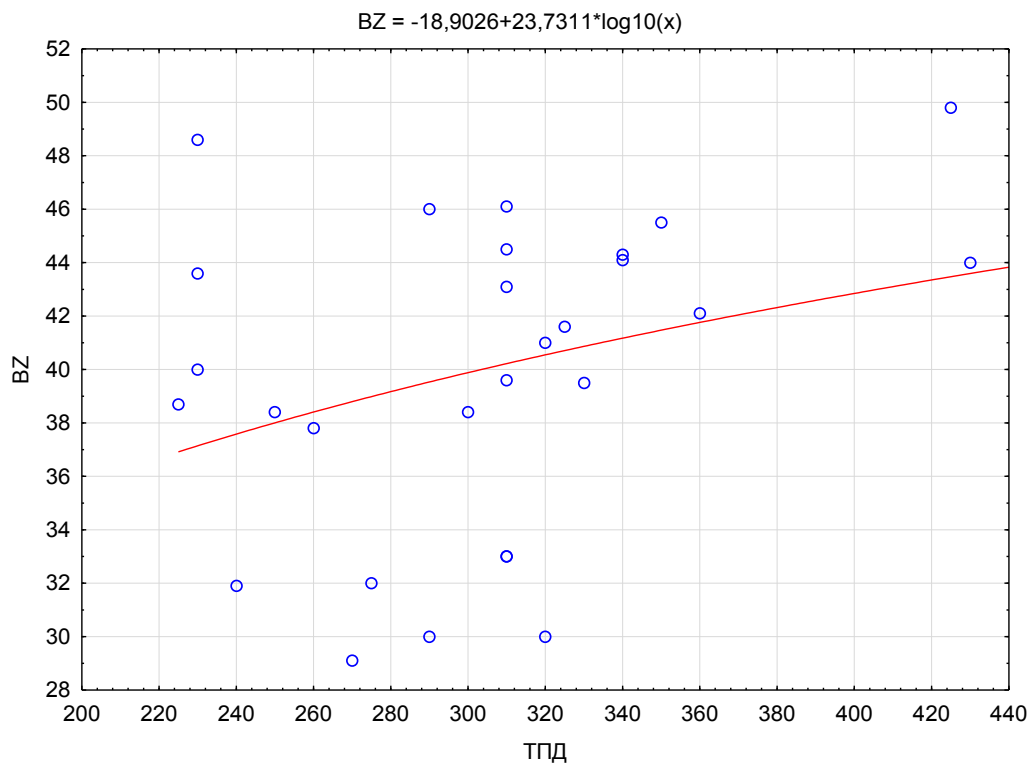


Рис. 6.7. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та міжвиличним розміром (BZ) (жіноча стаття).

$$y = 28,4129 + 0,0377 \cdot x; r = 0,3362; p = 0,0802 \quad (6.7)$$

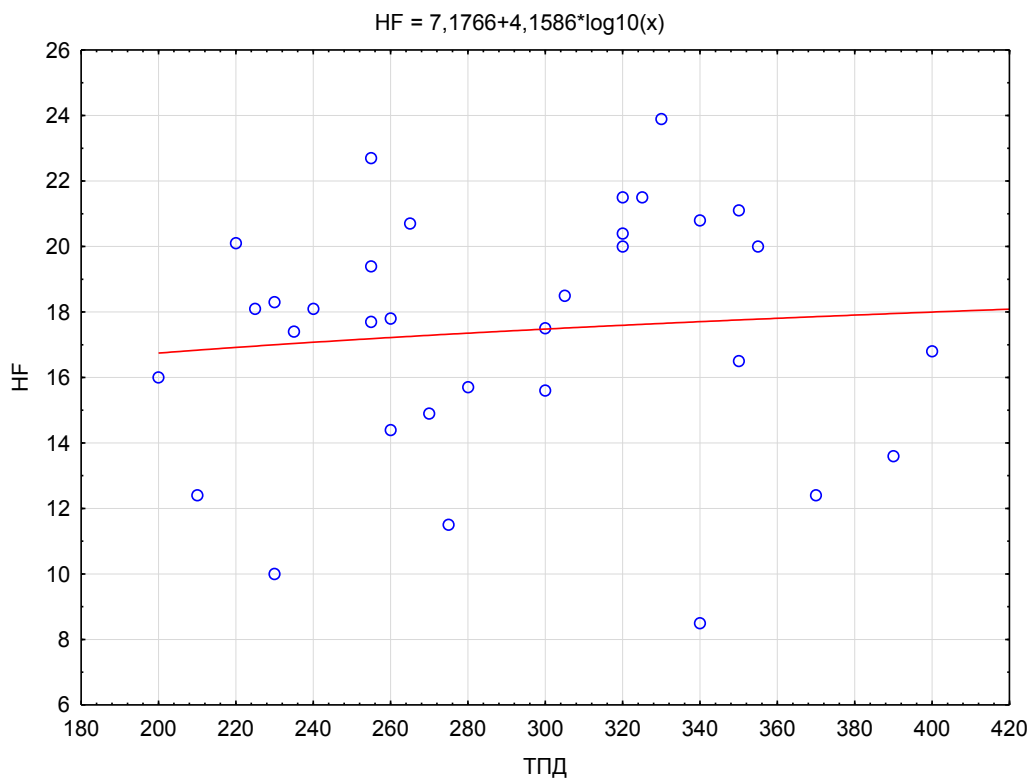


Рис. 6.8. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та висотою лица (HF) (чоловіча стаття).

$$y = 16,0247 + 0,0047 \cdot x; r = 0,0691; p = 0,7026 \quad (6.8)$$

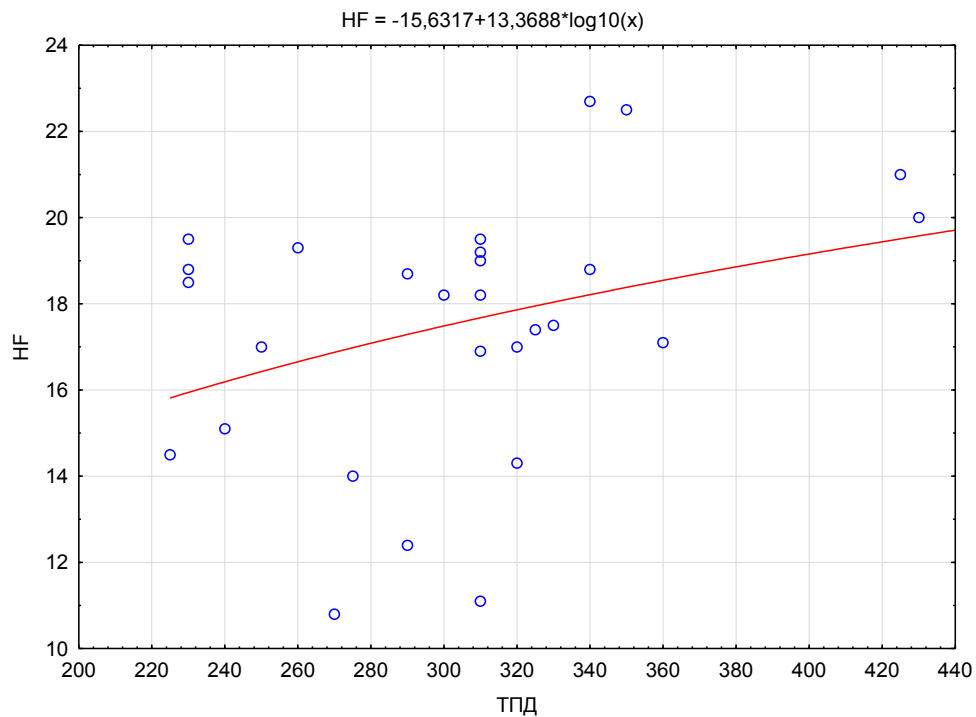


Рис. 6.9. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та висотою лиця (HF) (жіноча стаття).

$$y = 11,2836 + 0,0204 \cdot x; r = 0,3556; p = 0,0633 \quad (6.9)$$

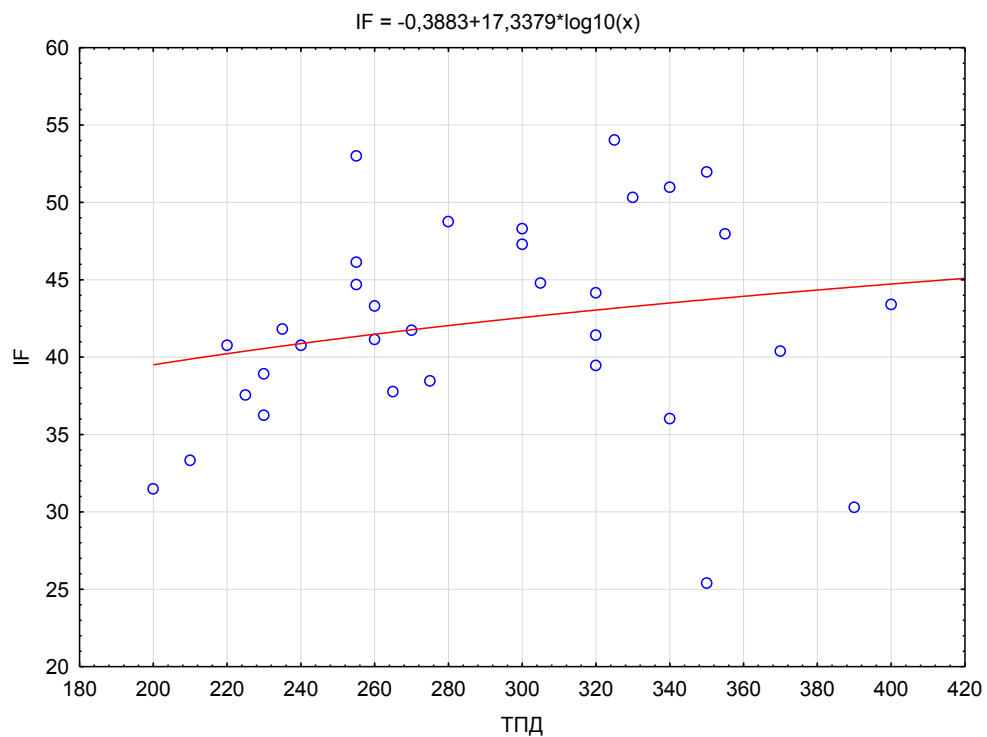


Рис. 6.10. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та індексом лиця (IF) (чоловіча стаття).

$$y = 36,1677 + 0,0207 * x; r = 0,1673; p = 0,3522 \quad (6.10)$$

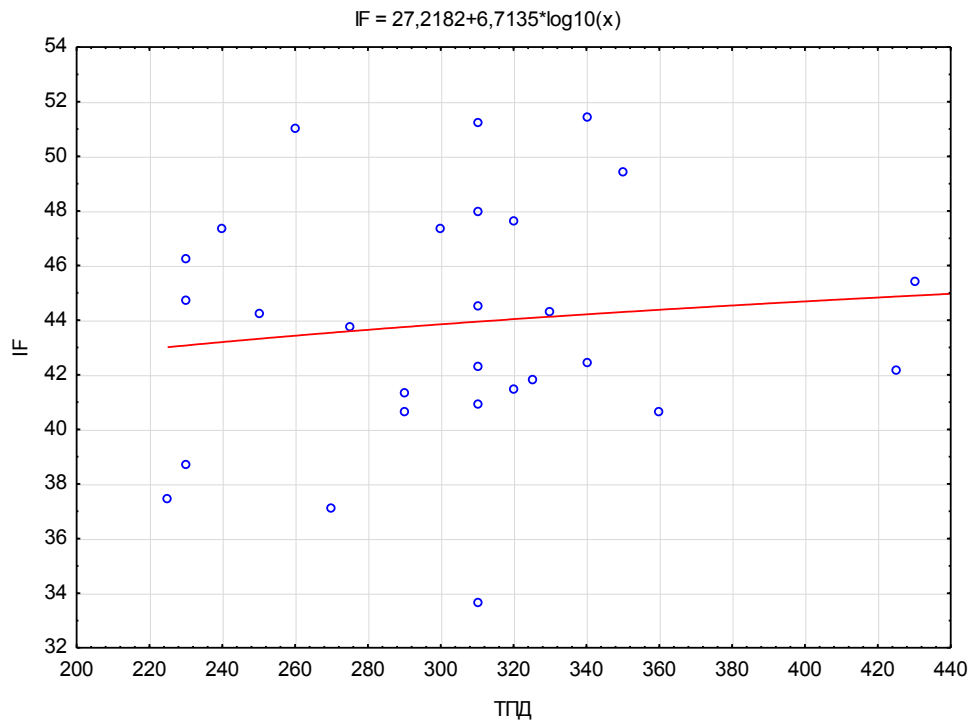


Рис. 6.11. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та індексом лиця (IF) (жіноча стаття).

$$y = 41,163 + 0,0088 * x; r = 0,1042; p = 0,5976 \quad (6.11)$$

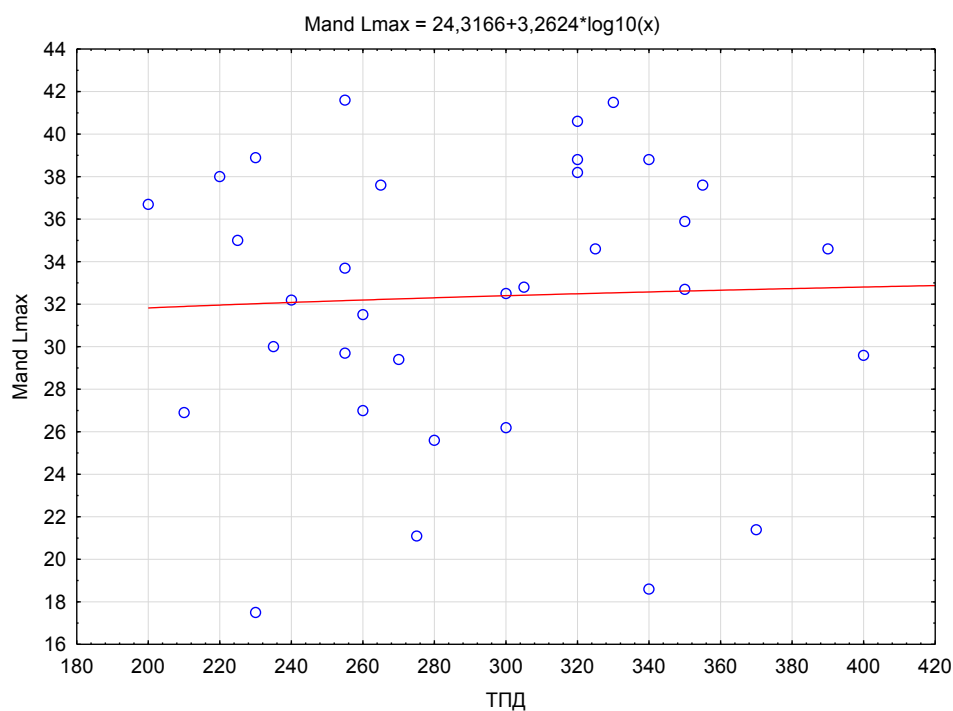


Рис. 6.12. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та довжиною кістки НЩ (Mand Lmax) (чоловіча стаття).

$$y = 30,9437 + 0,0048 \cdot x; r = 0,0396; p = 0,8268 \quad (6.12)$$

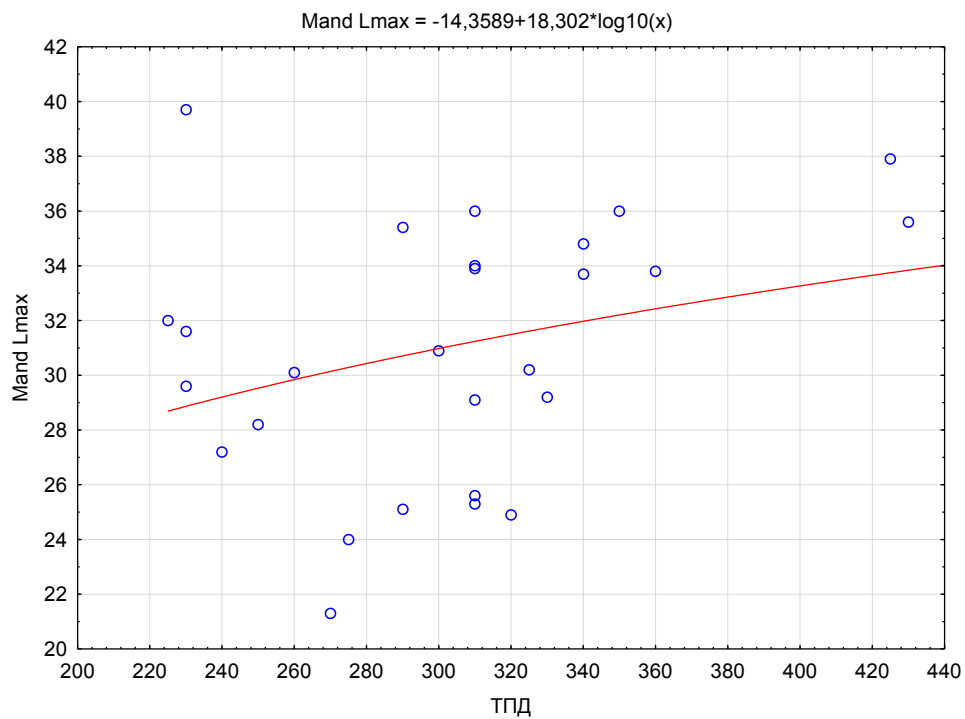


Рис. 6.13. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та довжиною кістки НЩ (Mand Lmax) (жіноча стаття).

$$y = 21,9916 + 0,0295 \cdot x; r = 0,3360; p = 0,0866 \quad (6.13)$$

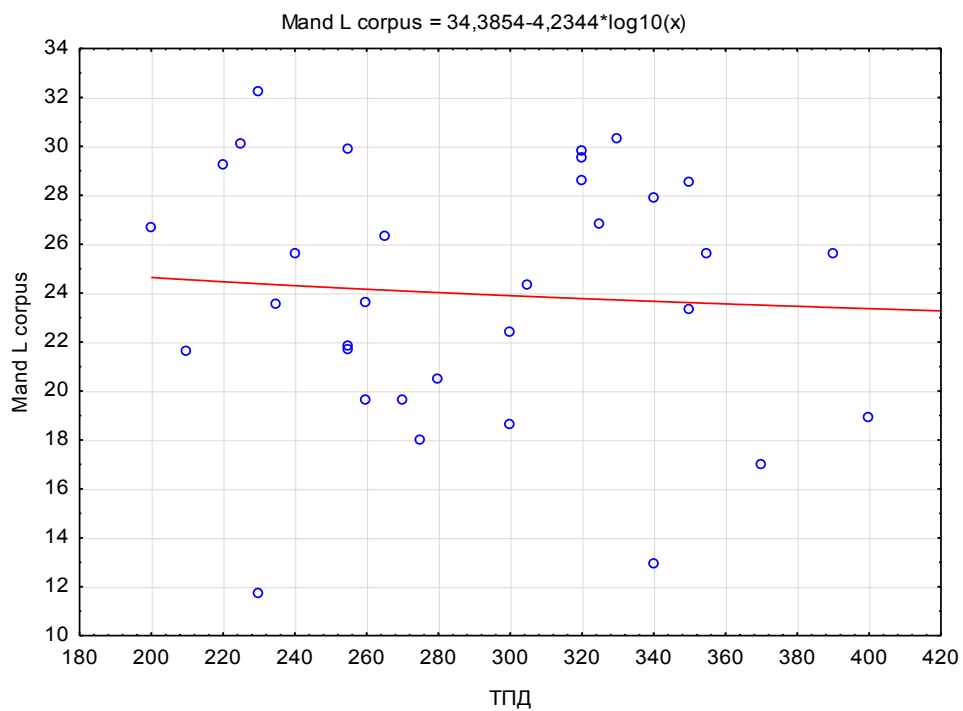


Рис. 6.14. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та довжиною тіла НЩ (Mand L corpus) (чоловіча стаття).

$$y = 25,8241 - 0,0063 * x; r = -0,0669; p = 0,7113 \quad (6.14)$$

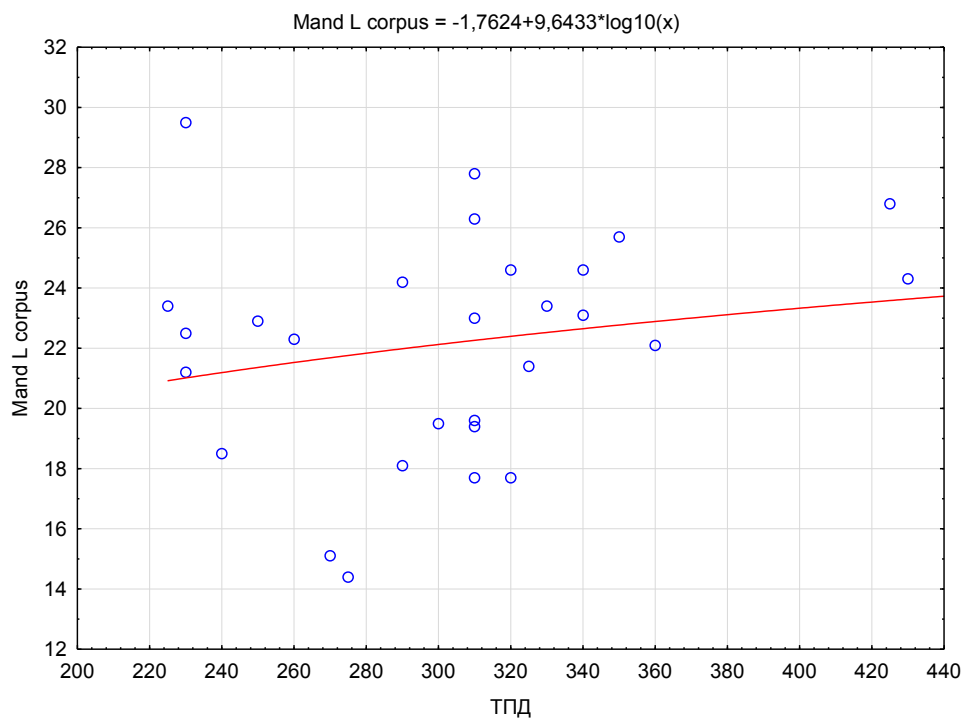


Рис. 6.15. Регресійний аналіз між ТПД та довжиною тіла НЩ (Mand L corpus) (жіноча стать).

$$y = 17,2198 + 0,0161 * x; r = 0,2299; p = 0,2392 \quad (6.15)$$

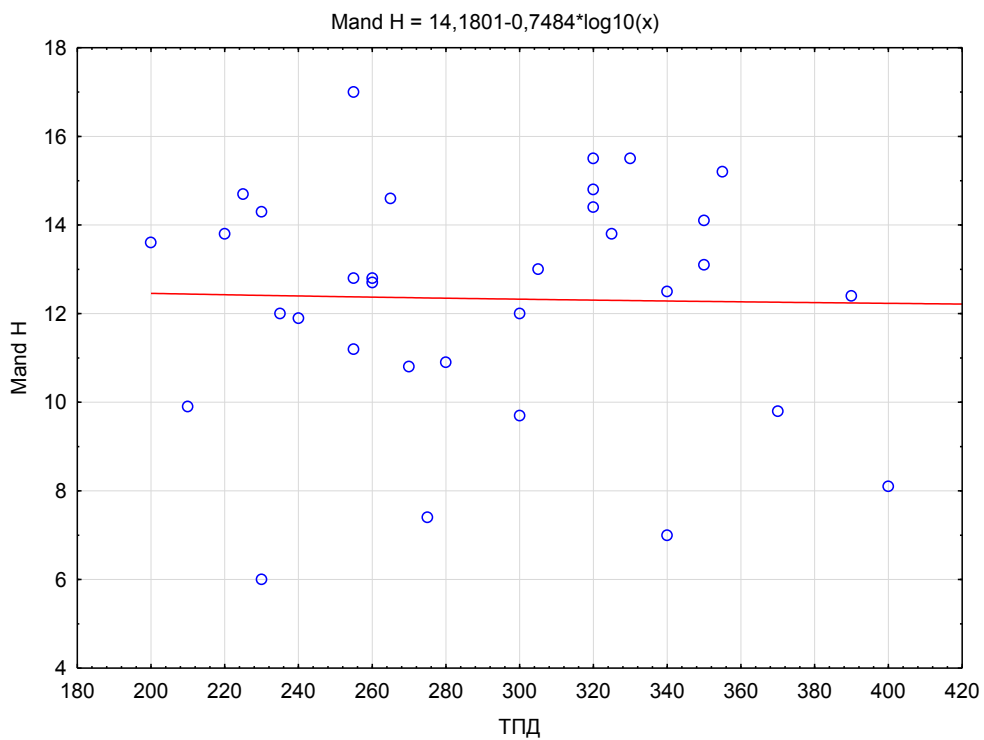


Рис. 6.16. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та висотою НЩ (Mand H) (чоловіча стать).

$$y = 12,8639 - 0,0018 * x; r = -0,0370; p = 0,8381 \quad (6.16)$$

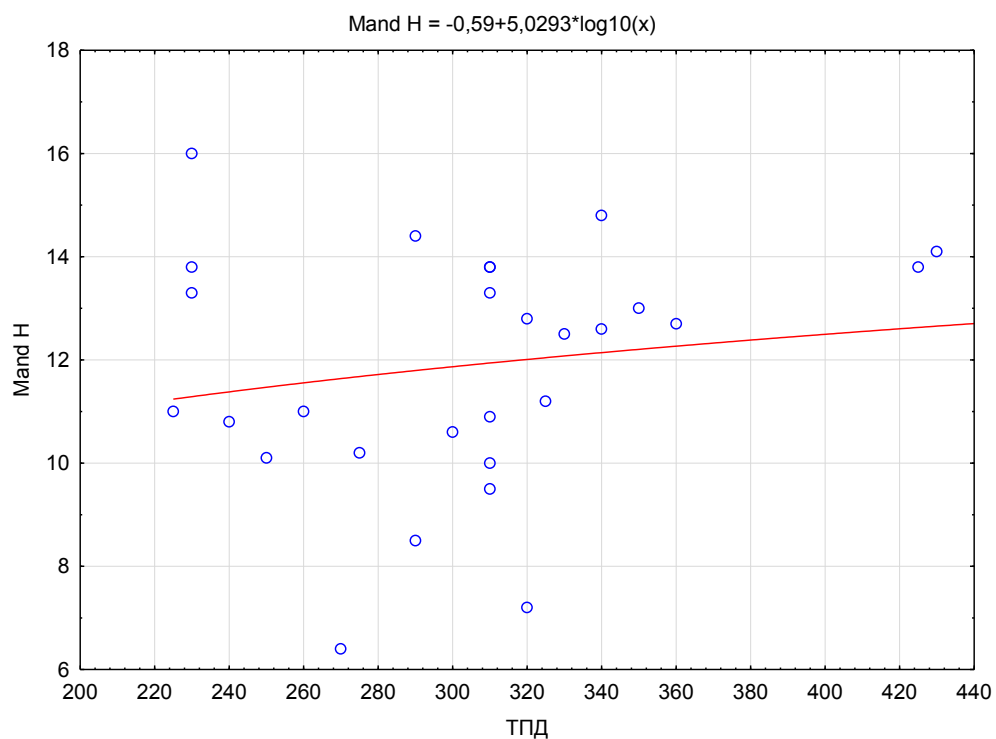


Рис. 6.17. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та висотою НЩ (Mand H) (жіноча стаття).

$$y = 9,1823 + 0,0088 \cdot x; r = 0,2008; p = 0,3054 \quad (6.17)$$

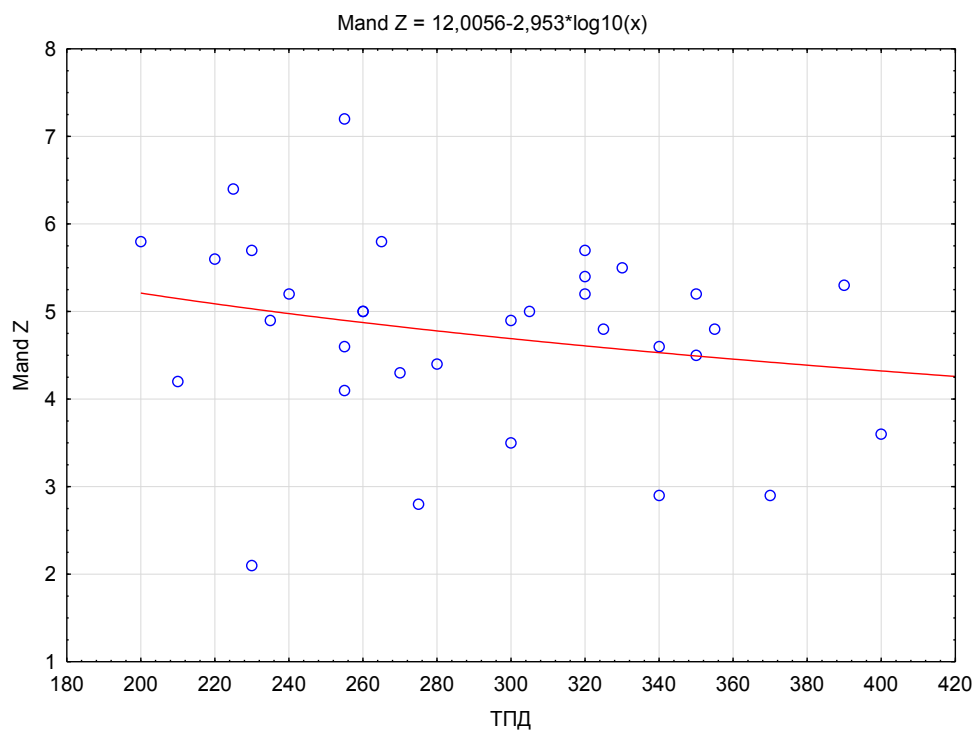


Рис. 6.18. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та товщиною тіла НЩ (Mand Z) (чоловіча стаття).

$$y = 6,0558 - 0,0045 \cdot x; r = -0,2251; p = 0,2079 \quad (6.18)$$

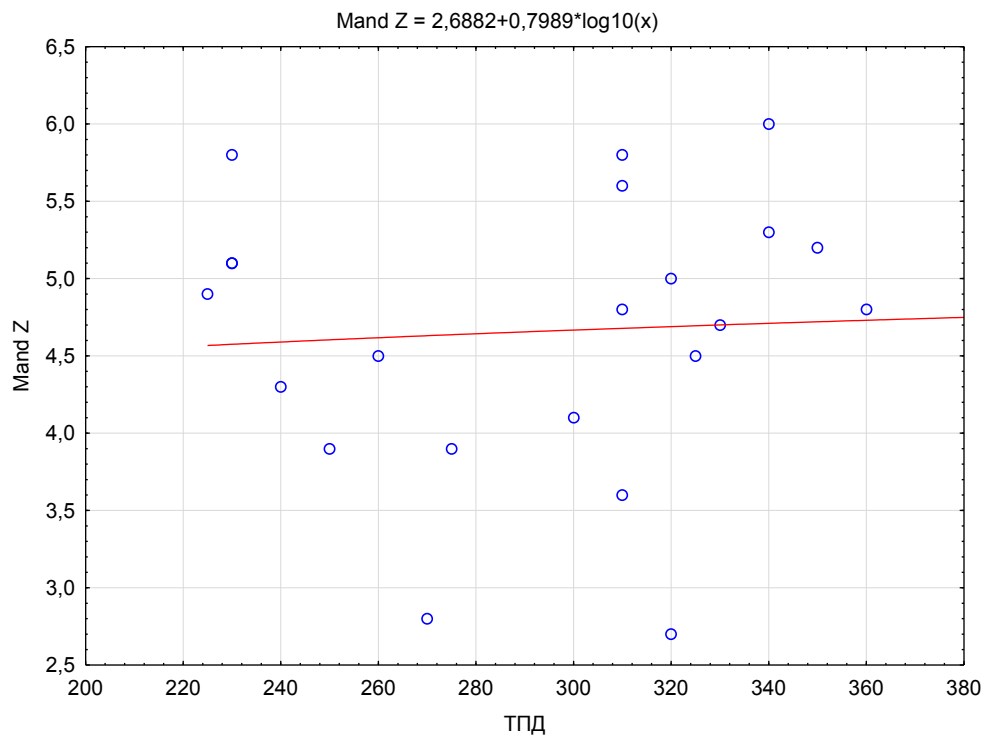


Рис. 6.19. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та товщиною тіла НЩ (Mand Z) (жіноча стать).

$$y = 4,1361 + 0,0018 * x; r = 0,0872; p = 0,6995 \quad (6.19)$$

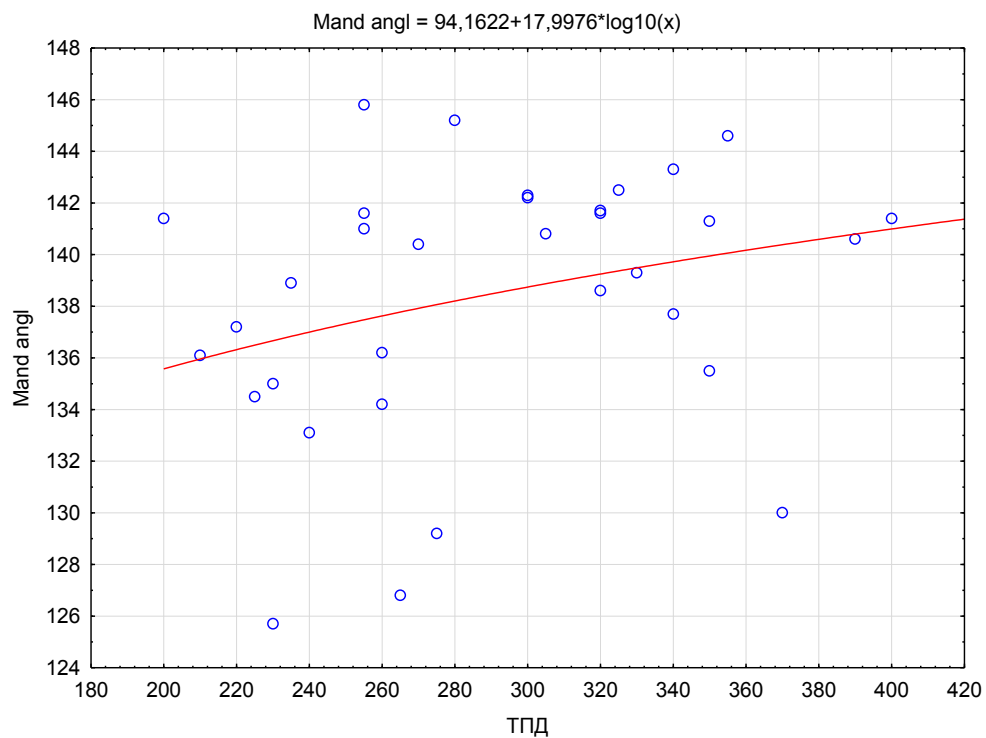


Рис. 6.20. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та кутом НЩ (Mand angl) (чоловіча стать).

$$y = 130,6686 + 0,0265 * x; r = 0,2811; p = 0,1130 \quad (6.20)$$

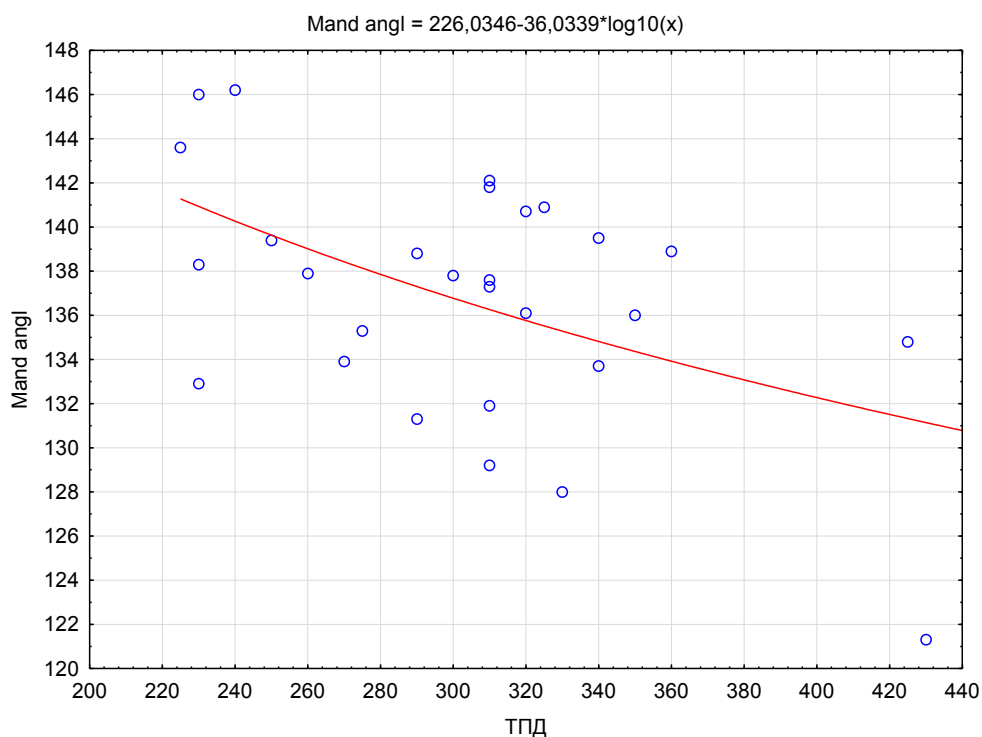


Рис. 6.21. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та кутом НЩ (Mand angl) (жіноча стаття).

$$y = 152,635 - 0,0521 * x; r = -0,5013; p = 0,0066 \quad (6.21)$$

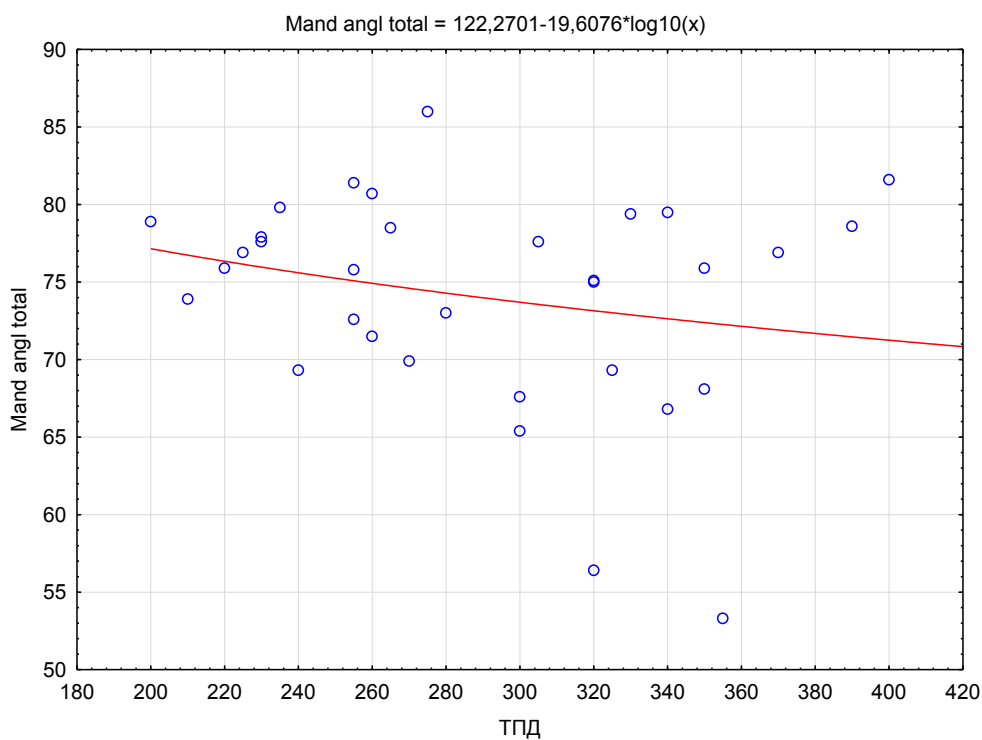


Рис. 6.22. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та кутом вигину тіла НЩ (Mand angl total) (чоловіча стаття).

$$y = 81,9685 - 0,027 * x; r = -0,2112; p = 0,2382 \quad (6.22)$$

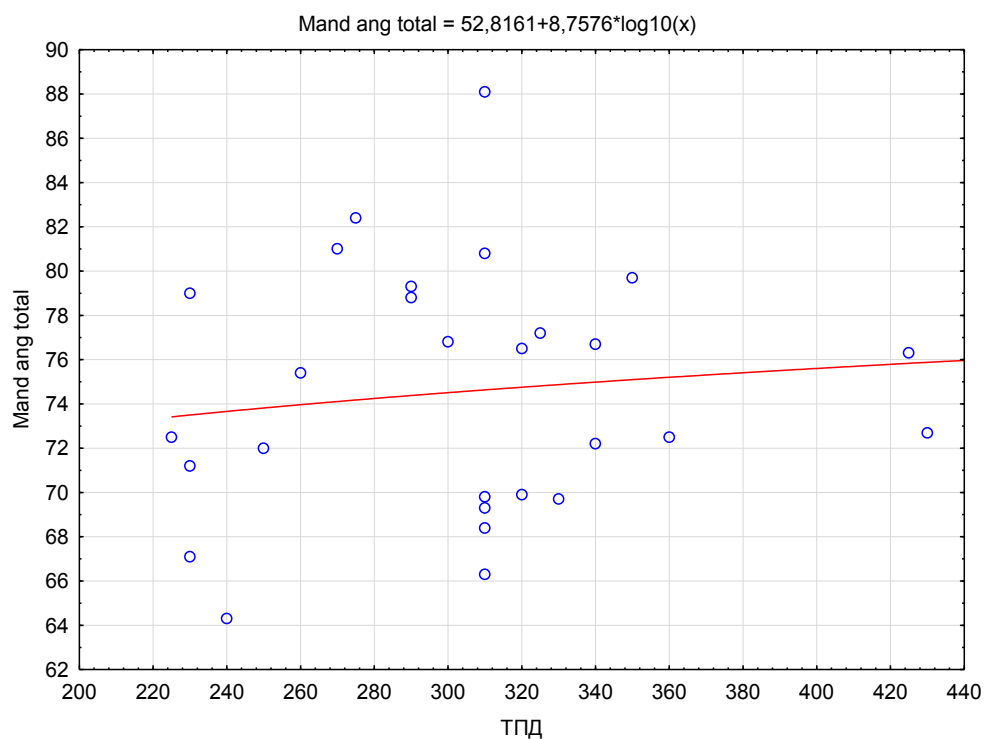


Рис. 6.23. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та кутом вигину тіла НЩ (Mand angl total) (жіноча стаття).

$$y = 71,4021 + 0,0102 \cdot x; r = 0,0963; p = 0,6260 \quad (6.23)$$

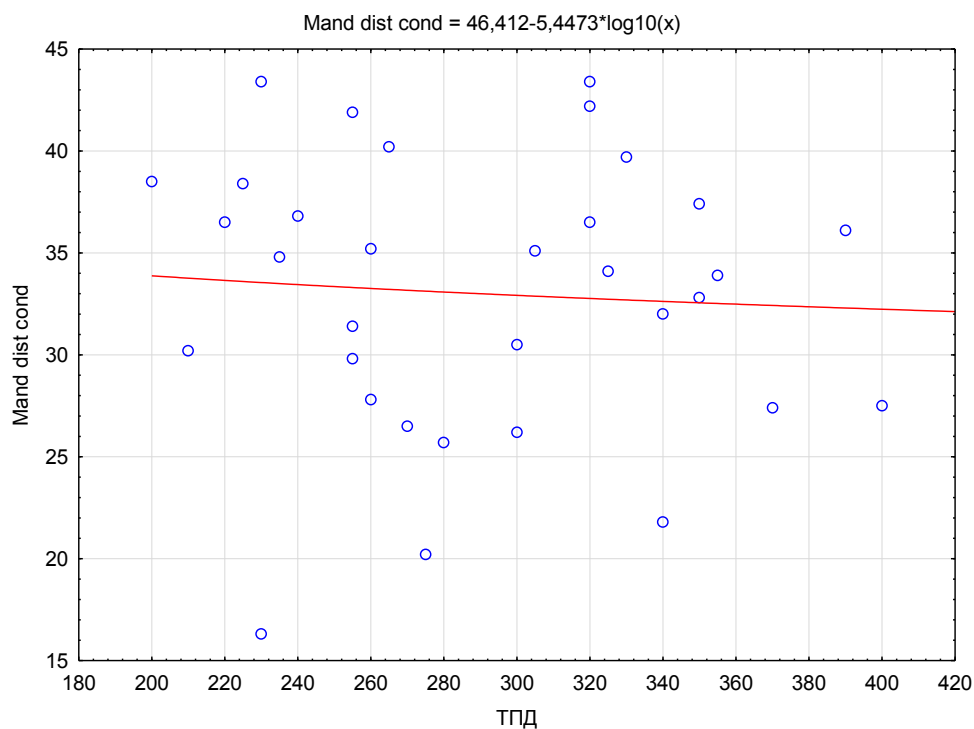


Рис. 6.24. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та міжвиростковою відстанню НЩ (Mand dist cond) (чоловіча стаття).

$$y = 35,2631 - 0,0077 \cdot x; r = -0,0619; p = 0,7323 \quad (6.24)$$

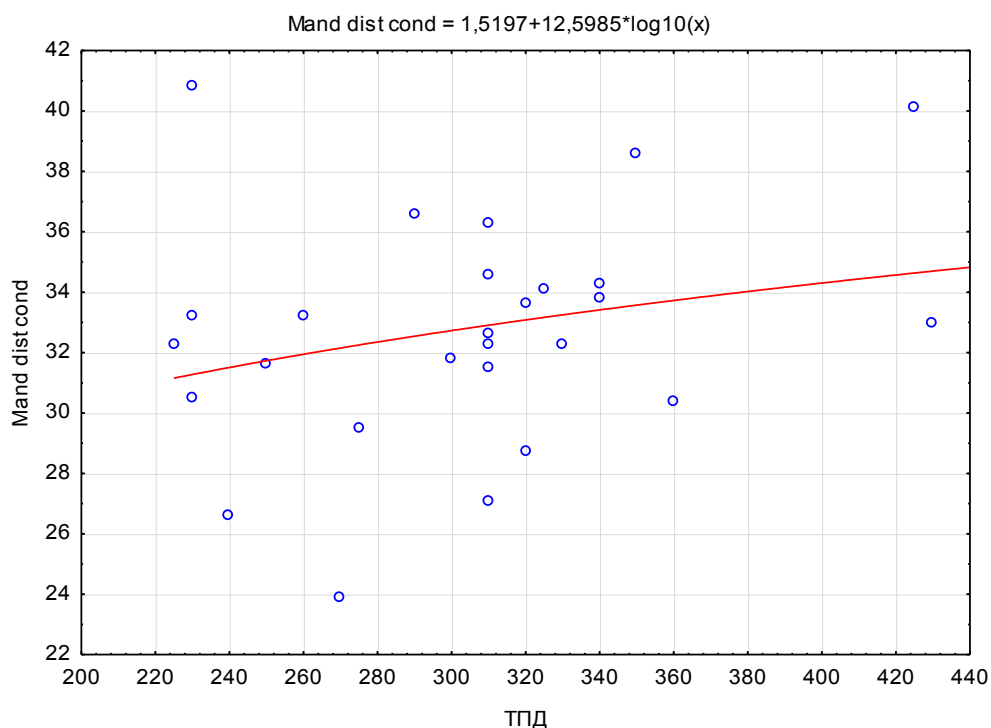


Рис. 6.25. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та міжвиростковою відстанню НЩ (Mand dist cond) (жіноча стаття).

$$y = 26,7313 + 0,0197 * x; r = 0,2748; p = 0,1653 \quad (6.25)$$

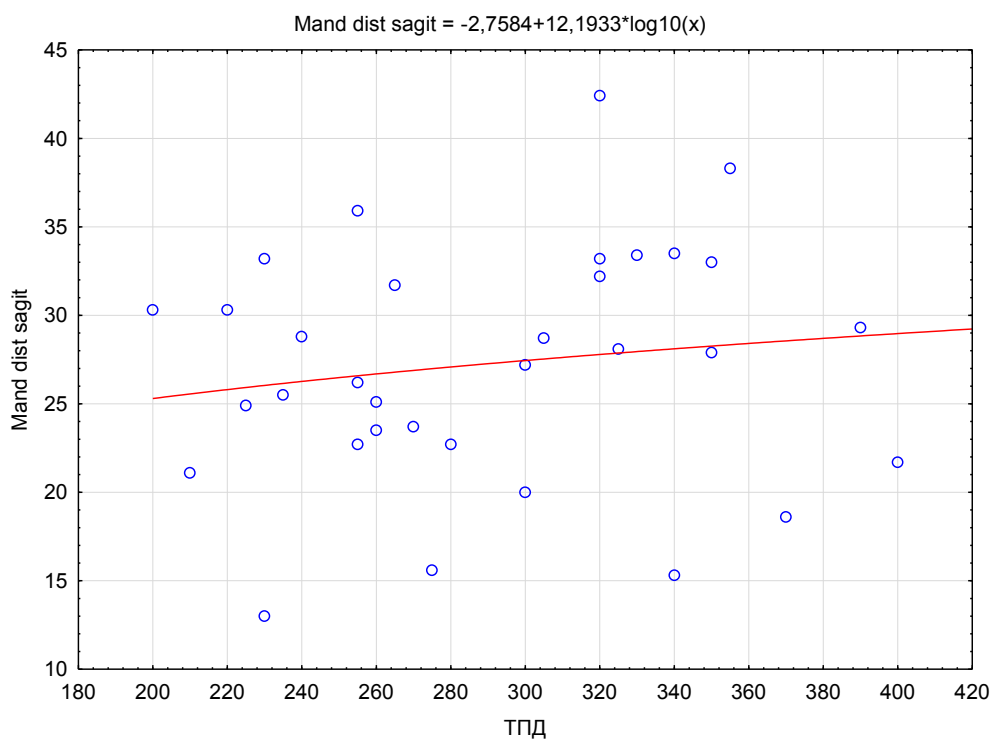


Рис. 6.26. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та сагітальною довжиною НЩ (Mand dist sagit) (чоловіча стаття).

$$y = 22,0881 + 0,0175 * x; r = 0,1418; p = 0,4312 \quad (6.26)$$

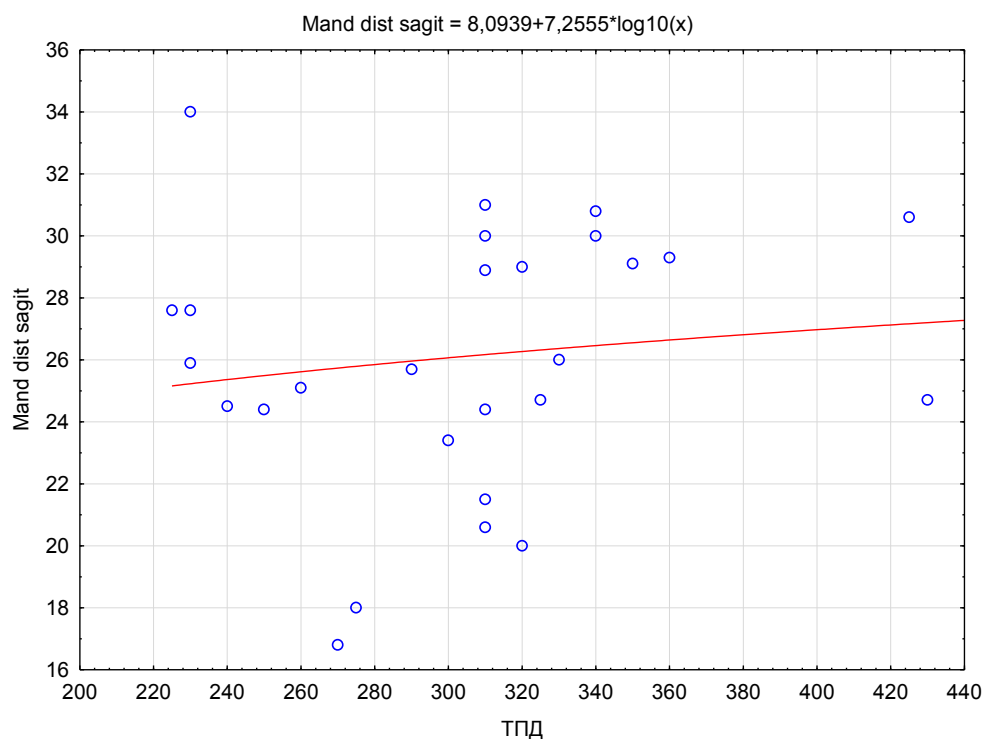


Рис. 6.27. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та сагітальною довжиною НЩ (Mand dist sagit) (жіноча стать).

$$y = 22,299 + 0,0124 * x; r = 0,1570; p = 0,4343 \quad (6.27)$$

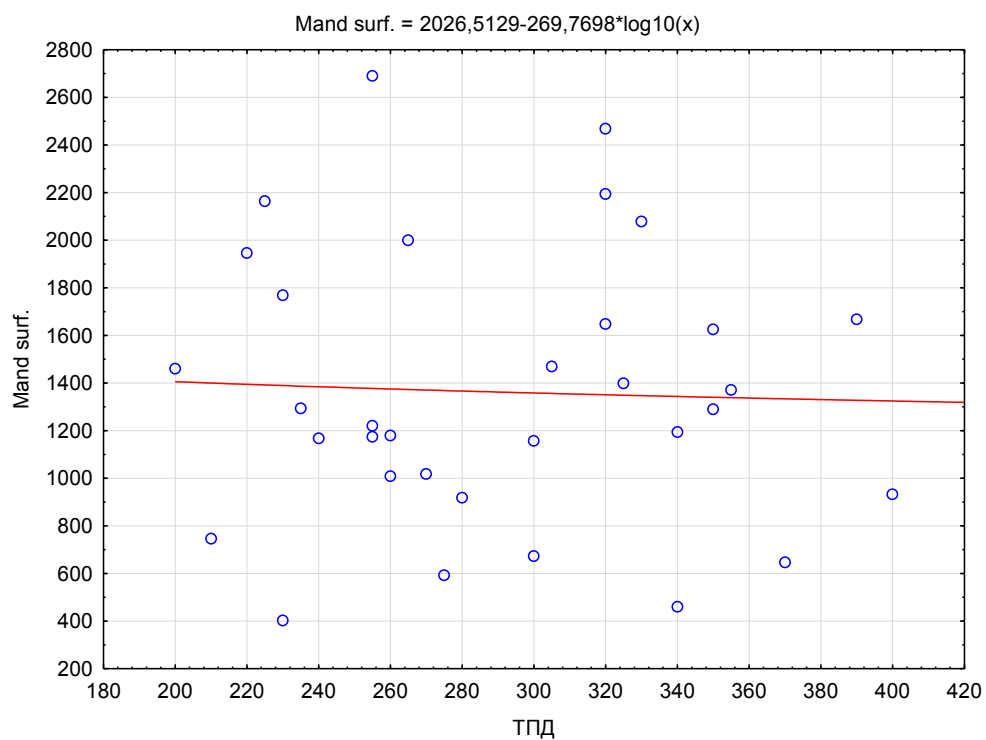


Рис. 6.28. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та площею поверхні НЩ (Mand surf) (чоловіча стать).

$$y = 1500,0699 - 0,4684 * x; r = -0,0442; p = 0,8069 \quad (6.28)$$

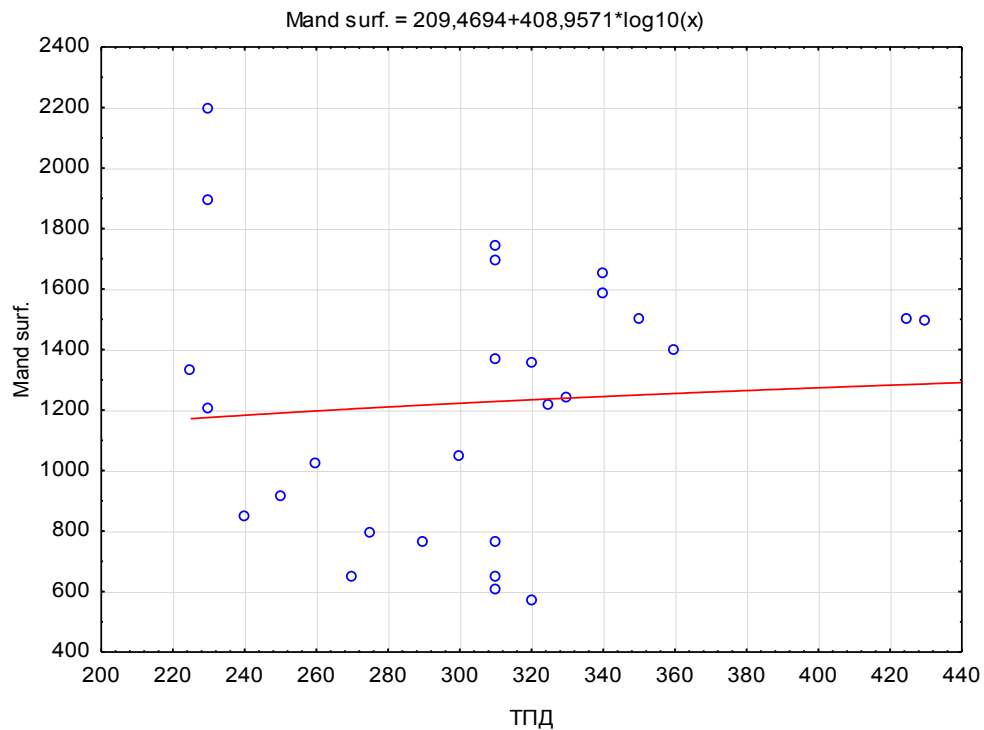


Рис. 6.29. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та площею поверхні НЩ (Mand surf.) (жіноча стаття).

$$y = 942,4606 + 0,9207 * x; r = 0,1132; p = 0,5739 \quad (6.29)$$

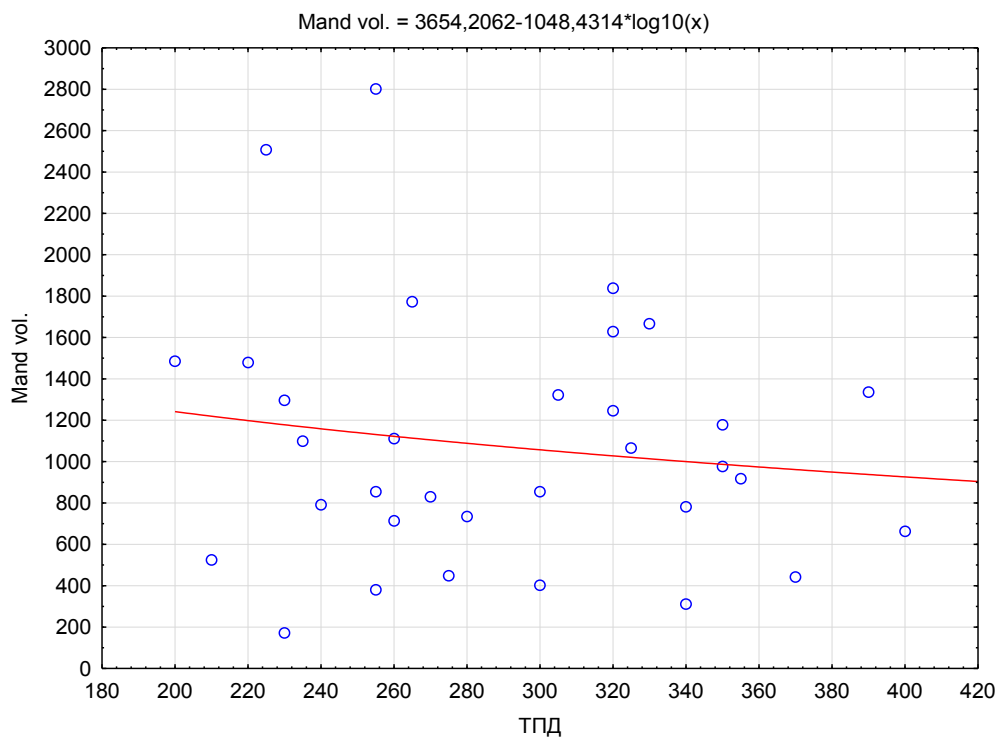


Рис. 6.30. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та об'ємом НЩ (Mand vol) (чоловіча стаття).

$$y = 1539,2285 - 1,5825 * x; r = -0,1430; p = 0,4272 \quad (6.30)$$

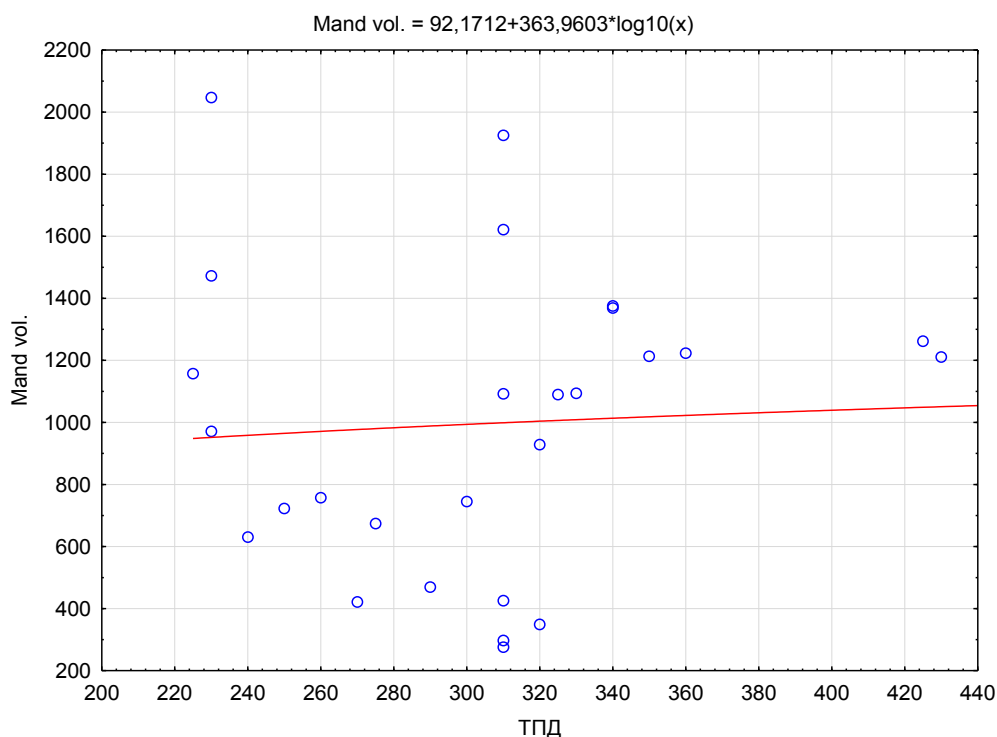


Рис. 6.31. Регресійний аналіз між віком (ТПД) та та об'ємом НЩ (Mand vol) (жіноча стать).

$$y = 739,2447 + 0,8368 * x; r = 0,0935; p = 0,6429 \quad (6.31)$$

Проведений регресійний аналіз динаміки вікових змін морфометричних параметрів НЩ у плодів обох статей показав, що показники, які характеризують конституційний тип індивіда, змінюються по-різному. Так, у жіночої статі міжвиличний розмір зростає в динаміці плодового періоду розвитку, а у чоловічої – має тенденцію, навпаки, до зменшення. Висота лица також у об'єктів жіночої статі зростає впродовж плодового періоду ВУР також інтенсивніше, ніж у чоловічої. Але в результаті обчислень коефіцієнта конституційного типу (так званого індексу лица), істотних відмінностей щодо темпів його зміни в пренатальному періоді розвитку не виявлено.

Серед інших морфометричних показників, які безпосередньо стосуються характеристик НЩ, визначено, що довжина кістки НЩ, довжина, висота, товщина тіла НЩ, величина між виросткової відстані, площа поверхні та об'єму НЩ у об'єктів жіночої статі зростає інтенсивніше, ніж у чоловічої.

Відмічається різниця між динамікою змін кута НЩ. Так, у об'єктів чоловічої статі цей показник має тенденцію до зростання впродовж плодового періоду розвитку, а у жіночої статі – навпаки, до зменшення. Протилежна статеві-вікова закономірність визначається у величині кута вигину тіла НЩ. Цей показник у плодів чоловічої статі зменшується, а у плодів жіночої – має

тенденцію до зростання. Майже однакові показники виявлені під час аналізу динаміки зростання сагітальної довжини НЩ, яка не продемонструвала статевої різниці.

Проведений нами регресійний багатофакторний аналіз змін індивідуальної мінливості НЩ (низки її морфометричних параметрів) залежно від віку, коефіцієнта конституційного типу та статі показали, що відстань між суглобовими відростками НЩ у плодів людини обох статей зростає рівномірно, однак у доліхоморфних об'єктів жіночої статі темпи росту цього показника інтенсивно зростають, починаючи з 6-го місяця ВУР.

Кут вигину тіла НЩ плодів людини зменшується впродовж пренатального розвитку, крім брахіморфних об'єктів жіночої статі, у яких цей морфометричний показник, навпаки, зростає від 4-го місяця розвитку і до народження. Кут вигину тіла НЩ має тенденцію до зростання у всіх досліджених плодів, крім брахіморфних об'єктів, у яких цей показник зменшується впродовж пренатального розвитку.

Висота НЩ у брахіморфних об'єктів плодів людини обох статей зменшується, тоді як у решти плодів – збільшується. Довжина тіла НЩ та максимальна довжина НЩ у всіх вивчених плодах людини зменшується, але у плодів жіночої статі всіх конституційних типів цей показник починає інтенсивно зростати з 6-го місяця і до кінця пренатального періоду онтогенезу. Сагітальна довжина та товщина НЩ у плодів обох статей брахіморфного конституційного типу мають тенденцію до зменшення, але у доліхоморфних об'єктів жіночої статі – лінійно зростає, починаючи з 6-го місяця розвитку. Об'єм та площа поверхні НЩ плодів людини переважають у плодів жіночої статі брахіморфного конституційного типу, а найменші значення цих показників – у плодів доліхоморфного типу чоловічої статі наприкінці плодового періоду та у плодів брахіморфного типу жіночої статі 6-7 місяців ВУР.

Критичними періодами морфогенезу НЩ людини – часом змін темпів росту органа у передплодів залежно від статі та конституційного типу – є 6-7-й місяці внутрішньоутробного розвитку, що може свідчити про формування в цей період варіантів будови та є часом можливого виникнення природжених вад щелепно-лицевої ділянки.

Отже, впродовж пренатального періоду розвитку в будові НЩ відбуваються складні морфологічні перетворення на тканинному та органному рівнях, у плодовому періоду орган набуває рис дефінітивної будови та топографії, але розвиток НЩ не закінчується після народження.

ANNOTATION

With the purpose to determine peculiarities of development and spatial-temporal dynamics of formation of the mandible at the early period of ontogenesis, to find out correlation regularities of the constitutional and sexual-age changeability of the mandible in human fetuses, the specimens of 30 embryos, 30 pre-fetuses and 60 human fetuses were investigated.

For the first time, by means of a set of methods of morphological examination the peculiarities of dynamics of spatial-temporal transformations of the mandible and its morphological changes during the fetal period of prenatal human ontogenesis are clarified. The study concerning morphogenesis and structure of the mandible during intrauterine period of human development is expanded and added: the origin, time of anlage and peculiarities of chronologic regularity of the human mandible morphogenesis are stipulated due to application of a set of classical and up-to-date methods of morphological examination and medical diagnostic visualization. For the first time, the regularities of spatial-temporal dynamics of the mandible formation during the early period of human ontogenesis are determined. For the first time, the constitutional and sexual-age changeability of the mandible is found out on the basis of detection of constitutional types of human fetuses and their correlation analysis by the sex and term of the prenatal development.

For the first time, critical periods of development and formation of the human mandible are determined, three-dimensional reconstructions and mathematical models of the human mandible are designed, which is an important morphological basis to find out its functional morphology, to prognosticate degree of fetal vital capacity, to determine individual anatomical variability early, to detect criteria of normal morphogenesis of the mandible structures in human fetuses and to prevent congenital pathology of the face and dental-facial system.

The data obtained are theoretical scientific basis for the following experimental, comparative-anatomical and comparative-embryonic studies, in clinical anatomy, histology, embryology, dentistry in particular. The results of the research can be applied in screening laboratories of morphological material in order to assess the degree of maturation and prediction of human fetus vital capacity, early mini-invasive diagnostics of possible anatomical variants and congenital defects. The study performed extends, supplements and specifies the information concerning age morphogenesis of the human facial structures. The data obtained enable to develop morphological criteria of the norm, diagnostic algorithms of anatomy of the mandible and its structures in the dynamics of prenatal development, allowing to improve the measures in prenatal diagnostics and design the methods of surgical correction of congenital defects of the dental-facial system.

On the basis of the obtained digital indices of the main morphometric parameters of the human mandible in the dynamics of pre-fetal period of the intrauterine development, we have found out critical periods of their morphogenesis and deduced mathematic functions describing normal course of the mandible organogenesis, which can be used for diagnostic algorithms of the norm during prenatal diagnostics and monitoring of the fetal condition.

Investigation of age changes of the mandible length has determined that on the 11th week of the pre-fetal period of the intrauterine development its accelerated growth occurs. Temporal dynamics of changes of this morphometric index is described by the following mathematic function $y = -6,1289 + 1,1277 \cdot x$; $r = 0,8891$; $p = 0.00001$.

The study of age changes of the mandible length has demonstrated that on the 10th week of the pre-fetal period of the intrauterine development its accelerated growth occurs ($y = -6,3851 + 1,041 \cdot x$; $r = 0,9374$; $p = 0.00001$).

Identification of dynamic regularities of changes in the width of the mandible has determined that at the beginning of the pre-fetal period of the intrauterine development the rate of growth are slow, but since the 9th week of development its accelerated growth occurs ($y = -4,5904 + 1,1074 \cdot x$; $r = 0,8662$; $p = 0.00001$).

The study of the dynamics of changes in the distance between the submental openings of the mandible has demonstrated decrease of this parameter on the 9th week of the intrauterine development, and then its intensive growth since the beginning of the 10th week and till the end of the pre-fetal period of development ($y = 0,2227 + 0,2039 \cdot x$; $r = 0,5738$; $p = 0,0009$).

Age dynamics of changes of the mandible angle during the pre-fetal period of human ontogenesis has determined general tendency to its decrease during this period of the intrauterine development – from $90,18 \pm 0,55^\circ$ (7th week) to $82,12 \pm 1,17^\circ$ (12th week). Meanwhile it should be noted that after a sharp decrease of the angle till the end of the 8th week of development ($79,32 \pm 1,03^\circ$), its intensive growth begins during the 9th week, and this tendency is found till the end of the intrauterine development ($y = 93,8224 - 0,9577 \cdot x$; $r = -0,4140$; $p = 0,0229$).

Therefore, the 9-10th weeks of the intrauterine development are critical for the development of human mandible, since during this time intensive growth processes occur manifested in radical changes in the size of the organ, and it can cause different structural variants and possible congenital defects of the mandible and dental-facial system on the whole.

The study of interrelations between age, constitutional type coefficient and morphometric parameters of human fetuses of both sexes has enabled to find out the regularities of individual anatomical variability, sexual-age and constitutional features of the mandible structure during the fetal period of human ontogenesis, to

determine critical periods in morphogenesis of the human mandible and design reconstructive and mathematic models of the organ in order to find out peculiarities of functional morphology and embryotopography.

The distance between the articular processes of the mandible in human fetuses of both sexes is found to increase evenly, although in dolichomorphic female objects the rates of growth of this index increase intensively since the 6th month of the intrauterine development.

The angle of the mandible of the human fetuses decreases during the prenatal development except brachimorphic female objects. On the contrary, their morphometric parameter increases since the 4th month of development and till birth. The angle of the mandible possesses the tendency to increase in all the examined fetuses except brachimorphic objects whose parameter decreases during the prenatal development. The mandible height in brachimorphic objects of human fetuses of both sexes decreases, while in the rest of fetuses – increases. The mandible body length and maximal mandible length in all the examined human fetuses decrease but in female fetuses of all the constitutional types this parameter begins to grow intensively since the 6th month and till the end of the prenatal period of ontogenesis. Sagittal length and thickness of the mandible in fetuses of both sexes of brachimorphic constitutional type have the tendency to decrease, and in dolichomorphic female objects it increases linearly since the 6th month of development. The volume and area of the mandible surface in human fetuses prevail in female fetuses of brachimorphic constitutional type, and the smallest values of these parameters are found in male fetuses of dolichomorphic constitutional type at the end of the fetal period and in female fetuses of brachimorphic constitutional type in the 6-7th months of the intrauterine development.

The 6-7th months of the intrauterine development are a critical period of mandible morphogenesis during the fetal period of human development sometimes including intensive changes of growth rate of the organ depending on sex and constitutional type. It may be indicative of the formation of structural variants at this period of time and possible occurrence of congenital defects of the dental-facial area.

Key words: mandible, Meckel's cartilage, intrauterine development, human.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ризничук МО. Поширеність уроджених вад розвитку в дітей Чернівецької області. *Клін. та експерим. патологія*. 2011; 10(1): 140–142.
2. Антонюк ОП, Гнатейко ОЗ, Прокопчук НМ, Гельнер НВ. Сучасний стан розвитку природжених вад людини. *Вісник проблем біології і медицини*. Полтава, 2016; 2(3): 12–19.
3. 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.
4. Лаврів ЛП, Колесник ВВ, Олійник ІЮ. Сучасний метод 3-D реконструкції біологічних об'єктів у морфологічних дослідженнях. *Молодь – медицині майбутнього*: матеріали міжнар. наук. конф. студентів і молодих вчених, присв. 135-річчю з дня народж. М. Д. Стражеско; 2011 Квіт 28-29; Одеса. Одеса: ОДМУ; 2011, с. 24.
5. 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.
6. Radlansky RJ. P50-53 prenatal formation of the maxillary and mandibular alveolar bone in humans. *Bulletin du Groupement International pour la Recherche Scientifique en Stomatologie et Odontologie*. 2011; 49(3): 113–115.
7. Brenner E. Human body preservation – old and new techniques. *Journal of anatomy*. 2014; 224(3): 316–344.
8. Маланчук ВО, Копчак АВ, Кришук МГ. Вивчення біомеханіки нижньої щелепи на тривимірних комп'ютерних моделях методом скінченних елементів. *Вісник стоматології*. 2009; 3: 56-62.
9. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену: Пер. с англ. Москва: Мир; 1983. с. 105-125.
10. Кнорре АГ. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Ленинград: Медицина; 1971. 432 с.
11. Северцов АН. Морфологические закономерности эволюции. Москва-Ленинград: Изд-во АН СССР; 1949. 536 с.
12. Садлер ТВ. Медична ембріологія за Лангманом. Львів: Наутилус; 2001. 550 с.
13. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Philadelphia, Baltimore, New York, Toronto: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 365 p.
14. Краев АВ, Резцов ОВ. Анатомия человека. *Фундаментальные исследования*, 2009; 79-80.

15. Пэттен БМ. Эмбриология человека: пер. с англ. Москва: Медгиз; 1959. 768 с.
16. Диденко ИЮ, Петров АВ, Спицин ВВ. Структурно-функциональная организация слизистой оболочки полости рта у человека в норме. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2012; 1(4): 9-24.
17. Афанасьев ЮИ. и др. Руководство по гистологии. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2011. 511 с.
18. Фалин ЛИ. Гистология и эмбриология полости рта и зубов. Москва: Медгиз; 1963. 219 с.
19. Фалин ЛИ. Эмбриология человека: Атлас. Москва: Медицина; 1976. 544 с.
20. Кузнецов СЛ. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. Москва: Мед. информ. Агентство; 2010. 373 с.
21. Кормак Б. Основы эмбриологии по Пэттену: Пер. с англ. Москва: Мир; 1983. 390 с.
22. O'rahilly, R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*. 2010; 192(2): 73-84.
23. Gardner E. Osteogenesis in the human embryo and fetus. *The biochemistry and physiology of bone*. 2012; 3: 77-118.
24. Данилов, Р. Общая и медицинская эмбриология. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2003. 229 с.
25. Cannon TY, Strub GM, Yawn RJ, Day TA. Oromandibular Reconstruction. *Clinical Anatomy*. 2012; 25: 108–119.
26. Макар БГ, Гузік НМ, Решетілова НБ. Особливості формоутворення деяких кісток черепа в зародковому і перед плодовому періодах онтогенезу людини. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011; 2(2): 174-175.
27. Семенов МГ, Антонова НС, Кадурина ТИ. Дисплазия соединительной ткани у детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области. *Институт стоматологии*. 2009; 4(45): 46-48.
28. Дурново ЕА, Глявина ИА, Монакова НЕ. Диагностические и лечебные аспекты реабилитации детей с врожденными пороками развития лица в Нижегородской области. *Российский стоматологический журнал*. 2013; 5: 46-48.
29. Петренко ВМ. Эмбриология человека. *Международный журнал экспериментального образования*. 2009; 4: 35-37.
30. Ахтемійчук ЮТ, та ін. Нариси перинатальної анатомії: монографія. Чернівці; 2011. 300 с.
31. Барсуков АН, Шаповалова ЕЮ, Юнси ГА, Дяченко ЕА. Особенности гистогенеза твёрдых и мягких тканей челюстно-лицевого аппарата человека на 5-ой неделе эмбриогенеза. *Світ медицини та біології*. 2009; 3: 64-67.

32. Jena AK, Singh SP, Utreja AK. Sagittal mandibular development effects on the dimensions of the awake pharyngeal airway passage. *The Angle Orthodontist*. 2010; 80(6): 1061-1067.
33. Петренко ВМ. Биология развития органов: организменная интеграция и морфогенез. *Бюллетень науки и практики*. 2016; 12: 37–53.
34. Parada C, Chai Y. Mandible and tongue development. *Current topics in developmental biology*. 2015; 115: 31-58.
35. Reissland N, Francis B, Mason J, Lincoln K. Do facial expressions develop before birth?. *PLoS One*. 2011; 6(8): e24081
36. Барсуков АН, Шаповалова ЕЮ, Юнси ГА, Дяченко ЕА. Особенности гистогенеза твердых и мягких тканей челюстно-лицевого аппарата человека на 5-ой неделе эмбриогенеза. *Світ медици. та біології*. 2009; 3(II): 64–67.
37. Remy F, Godio-Raboutet Y, Verna E, Gorincour G, Bonnaure P, Adalian P, et. al. Characterization of the perinatal mandible growth pattern: preliminary results. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018; 40(6): 667-679.
38. Baylis A. Head and Neck Embryology: An Overview of Development, Growth and Defect in the Human Fetus. *Honors Scholar Theses*. 2009; 1-35.
39. Mota RS, Cardoso VAC, Bechara CDS, Reis JGC, Maciel SM. Analysis of mandibular dimensions growth at different fetal ages. *Dental Press Journal of Orthodontics*. 2010; 15(2): 113–121.
40. Remy F, Godio-Raboutet Y, Verna E, Gorincour G, Bonnaure P, et al. Characterization of the perinatal mandible growth pattern: preliminary results. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018; 40(6): 667-679.
41. Петренко ВМ. Биология развития органов: организменная интеграция и морфогенез. *Бюллетень науки и практики*. 2016; 12: 37–53.
42. Rusu MC, Pop F, Leonardi R, Motoc AGM, Jianu AM. Morphologic features of the fetal mandibular condyle: layers, canals and microvascular pattern. *Ann. Anat.* 2011; 193(5): 436-446.
43. Granick MS, Jacob LM. Head and neck embryology and anatomy. In *Plastic Surgery Secrets Plus (Second Edition)*. 2010; 347–354.
44. Макар БГ, Гузік НМ, Решетілова НБ. Особливості формоутворення деяких кісток черепа в зародковому і передплодовому періодах онтогенезу людини. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011; 2(2): 174–175.
45. de Jong WC, Korfage JAM, Langenbach GEJ. The role of masticatory muscles in the continuous loading of the mandible. *Journal of anatomy*. 2011; 218(6): 625–636.
46. Thent ZC, Das S, Mahakkanukrauh P. Muscle attachment to the condylar

process of mandible: anatomical considerations. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2016; 38(5): 635-635.

47. Amano O, Doi T, Yamada T, Sasaki A, Sakiyama K, et al. Meckel's cartilage: discovery, embryology and evolution. *Journal of Oral Biosciences*. 2010; 52(2): 125-135.
48. Wyganowska-Świątkowska M, Przysańska A. The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods. *Anatomical science international*. 2011; 86(2): 98–107.
49. Rodríguez-Vázquez JF, Verdugo-López S, Murakami G. Venous drainage from the developing human base of mandible including Meckel's cartilage: the so-called Serres' vein revisited. *Surgical and radiologic anatomy*. 2011; 33(7): 575-581.
50. Przysańska A, Bruska M, Woźniak W. Skeletal units of the human embryonic mandible. *Folia Morph*. 2007; 66(4): 328–331.
51. Gosavi AG, Margam SR. Analysis of growth of prenatal mandible by different parameters. *Journal of the Scientific Society*. 2013; 40(2): 76.
52. Hutchinson EF, L'Abbé EN, Oettlé AC. An assessment of early mandibular growth. *Forensic science international*. 2012; 217(1-3): 233-e1.
53. Malas MA, Üngör B, Tağıl SM, Sulak O. Determination of dimensions and angles of mandible in the fetal period. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2006; 28(4): 364-371.
54. Nemec U, Nemec SF, Krakow D, Brugger PC, Malinger G, et al. The skeleton and musculature on foetal MRI. *Insights into imaging*. 2011; 2: 309–318.
55. Madhavan S. Mandibular Development and Its Age Change. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014;6(11): 360.
56. Madhavan S. Mandibular Development and Its Age Change. *Pharm. Sci. & Res.*. 2014; 6(4): 360–362.
57. Georgescu CE, Rusu MC, Sandulescu M, Enache AM, Didilescu AC. Quantitative and qualitative bone analysis in the maxillary lateral region. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2012; 34(6): 551–558
58. Przysańska A, Bruska M. Accessory mandibular foramina: histological and immunohistochemical studies of their contents. *Arch. Oral. Biol*. 2010; 55: 77-80.
59. de Oliveira Júnior MR, Saud AL, Fonseca DR, De-Ary-Pires B, Pires-Neto MA, de Ary-Pires R. Morphometrical analysis of the human mandibular canal: a CT investigation. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2011; 33: 345–352.
60. Gupta A, Malhotra G, Akadiri O, Jackson IT. Head and neck embryology and anatomy. *In Plastic and reconstructive surgery*. 2010; 235-252.
61. Juodzbals G, Wang HL, Sabalys G. Anatomy of Mandibular Vital Structures. Part II: Mandibular Canal and Inferior Alveolar Neurovascular Bundle in

- Relation with Dental Implantology. *J. Oral. Maxillofac. Res.* 2010; 1: 3.
62. Marur T, Tuna Y, Demirci S. Facial anatomy. *Clinics in dermatology.* 2014; 32(1): 14-23.
63. Kaczkowski H, Porwolik K, Porwolik M, Noga L, Woyton H, et al. Anatomical analysis of preangular mandibular notch in humans. *Folia. Morphol.* 2012; 71(2): 100-104.
64. Claes P, Walters M, Vandermeulen D, Clement JG. Spatially-dense 3D facial asymmetry assessment in both typical and disordered growth. *Journal of anatomy.* 2011; 219(4): 444–455.
65. Avci S, Ergun T, Aydin E, Kansu L. Sex differences in adult craniofacial parameters. *Surgical and Radiologic Anatomy.* 2015; 37: 1069–1078.
66. Василенко ИВ, Брук ББ, Гульков ЮК, Кондратюк РБ, Запорожченко НВ, Щукина ЕВ. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме. *Патология.* 2009; 6(2): 4–10.
67. Барсуков АН. Морфологическая организация тканевых структур челюстно-лицевого аппарата человека в течение 11-12-ой недель пренатального периода онтогенеза. *Труды КГМУ им. С. И. Георгиевского.* 2010; 146(VI): 20–23.
68. 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.
69. Trost O, Kazemi A, Cheynel N, Benkhadra M, Soichot P, Malka G, et. al. Spatial relationships between lingual nerve and mandibular ramus: original study method, clinical and educational applications. *Surgical and Radiologic Anatomy.* 2009; 31(6): 447-452.
70. 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.
71. Быков ВЛ. Гистология и эмбриология органов полости рта человека: 3-е изд-е. С.-Пб.: Сотис; 2012. 224 с.
72. Choi DY, Sun KH, Won SY, Lee JG, Hu KS, Kim KD, et. al. Trabecular bone ratio of the mandibular condyle according to the presence of teeth: a micro-CT study. *Surgical and radiologic anatomy.* 2012; 34(6): 519-526.
73. Van Dessel J, Huang Y, Depypere M, Rubira-Bullen I, Maes F, Jacobs R. A comparative evaluation of cone beam CT and micro-CT on trabecular bone structures in the human mandible. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2013; 42(8): 20130145.

74. Holliday CM, Gardner NM, Paesani SM, Douthitt M, Ratliff JL. Microanatomy of the mandibular symphysis in lizards: patterns in fiber orientation and Meckel's cartilage and their significance in cranial evolution. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2010; 293(8): 1350-1359.
75. Sakaguchi-Kuma T, Hayashi N, Fujishiro H, Yamaguchi K, Shimazaki K, Ono T, et. al. An anatomic study of the attachments on the condylar process of the mandible: muscle bundles from the temporalis. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2016; 38(4): 461-467.
76. Prendergast PM. Facial anatomy. *Advanced Surgical Facial Rejuvenation*. 2012; 3–14.
77. Pirttiniemi P, Peltomäki T, Müller L, Luder HU. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage. *The European Journal of Orthodontics*. 2009; 31(1): 1-11.
78. Alves N, Deana NF. Morphometric study of mandibular foramen in macerated skulls to contribute to the development of sagittal split ramus osteotomy (SSRO) technique. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(9): 839-845.
79. Россошанский ДН, Алешкина ОЮ, Полкова ИА. Варианты сочетанной изменчивости форм нижней челюсти и форм лицевого черепа. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015; 5(7): 1058.
80. Hutchinson EF, Kieser JA, Kramer B. Morphometric growth relationships of the immature human mandible and tongue. *Eur. J. Oral. Sci.* 2014; 122(3): 181-189.
81. Вовк ЮН. Значение индивидуальной анатомической изменчивости для развития клинической анатомии. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016; 15(1): 101–104.
82. Holmes MA, Ruff CB. Dietary effects on development of the human mandibular corpus. *American journal of physical anthropology*. 2011; 145(4): 615-628.
83. Saini V, Srivastava R, Rai RK, Shamal SN, Singh TB, Tripathi SK. Mandibular ramus: an indicator for sex in fragmentary mandible. *Journal of forensic sciences*. 2011; 56: S13-S16.
84. Coquerelle M, Bookstein FL, Braga J, Halazonetis DJ, Weber GW, Mitteroecker P. Sexual dimorphism of the human mandible and its association with dental development. *American journal of physical anthropology*. 2011; 145(2): 192-202.
85. Paladini D. Fetal micrognathia: almost always an ominous finding. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010; 35(4): 377-384.

86. Krynytskyi RP. Аналіз мінерального складу кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи та його вікової динаміки у осіб чоловічої та жіночої статі. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015; 14(3): 40-43.
87. Chrcanovic BR, Abreu MHNG, Custódio ALN. Morphological variation in dentate and edentulous human mandibles. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2011; 33(3): 203–213.
88. Chen JCH, Lin LM, Geist JR, Chen JY, Chen CH, Chen YK. A retrospective comparison of the location and diameter of the inferior alveolar canal at the mental foramen and length of the anterior loop between American and Taiwanese cohorts using CBCT. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2013; 35(1): 11-18.
89. Краюшкин АИ, Багрий ЕГ, Дегтярь СА. Топографо-анатомические особенности ментального отверстия в зависимости от лицевого показателя. *Евразийский Союз Ученых*. 2015; 9(18): 76-78.
90. Филин ДВ, Гаврюшова ЛВ, Яковлев НМ, Анисимов ДИ, Кесов АЛ. Изменчивость расстояний между анатомическими ориентирами канала нижней челюсти человека в зависимости от формы лицевого черепа. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014; 5: 602.
91. Ахтемійчук ЮТ. Актуальність наукових досліджень у галузі перинатальної анатомії. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2012; 1(3): 15-21.
92. Subhan NFC. Bilateral ‘coronoid foramina’ with accessory foramina on the ‘lateral aspect of ramus’ of mandible: an unseen variance discovery in humans. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018; 40(6): 641-646.
93. Borghesi A, Pezzotti S, Nocivelli G, Maroldi R. Five mental foramina in the same mandible: CBCT findings of an unusual anatomical variant. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018; 40(6): 635-640.
94. Старченко ИИ. Характеристика размеров и формы альвеолярных дуг человека во внутриутробном периоде развития. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013; 1(98): 205–207.
95. Suri S, Tompson BD, Cornfoot L. Cranial base, maxillary and mandibular morphology in Down syndrome. *The Angle Orthodontist*. 2010; 80(5): 861-869.
96. Kawai T, Asaumi R, Sato I, Kumazawa Y, Yosue T. Observation of the retromolar foramen and canal of the mandible: a CBCT and macroscopic study. *Oral Radiology*. 2012; 28(1): 10-14.
97. Cvetko E. Bilateral anomalous high position of the mandibular foramen: a case report. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(6): 613-616.
98. 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

99. Yildiz S, Bayar GR, Guvenc I, Kocabiyik N, Cömert A, Yazar F. Tomographic evaluation on bone morphology in posterior mandibular region for safe placement of dental implant. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015; 37(2): 167–173
100. Watanabe H, Abdul MM, Kurabayashi T, Aoki H. Mandible size and morphology determined with CT on a premise of dental implant operation. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2010; 32(4): 343-349.
101. Trost O, Salignon V, Cheynel N, Malka G, Trouilloud P. A simple method to locate mandibular foramen: preliminary radiological study. *Surgical and radiologic anatomy*. 2010; 32(10): 927-931.
102. Momin MA, Matsumoto K, Ejima K, Asaumi R, Kawai T, Arai Y, et. al. Correlation of mandibular impacted tooth and bone morphology determined by cone beam computed topography on a premise of third molar operation. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2013; 35(4): 311-318.
103. Shiozaki K, Fukami K, Kuribayashi A, Shimoda S, Kobayashi K. Mandibular lingual canals distribute to the dental crypts in prenatal stage. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(5): 447-453.
104. Takahashi A, Watanabe H, Kamiyama Y, Honda E, Sumi Y, Kurabayashi T. Localizing the mandibular canal on dental CT reformatted images: usefulness of panoramic views. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2013; 35(9): 803-809.
105. Leite GMF, Lana JP, de Carvalho Machado V, Manzi FR, Souza PEA, Horta MCR. Anatomic variations and lesions of the mandibular canal detected by cone beam computed tomography. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(8): 795-804.
106. Patil S, Matsuda Y, Okano T. Accessory mandibular foramina: a CT study of 300 cases. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2013; 35(4): 323-330.
107. Kuczynski A, Kucharski W, Franco A, Westphalen FH, de Lima AAS, Fernandes A. Prevalence of bifid mandibular canals in panoramic radiographs: a maxillofacial surgical scope. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(9): 847-850.
108. De Bonnecaze G, Chaput B, Filleron T, Al Hawat A, Vergez S, Chaynes P. The frontal branch of the facial nerve: can we define a safety zone? *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015; 37(5): 499–506.
109. Yeh AY, Finn BP, Jones RH, Goss AN. The variable position of the inferior alveolar nerve (IAN) in the mandibular ramus: a computed tomography (CT) study. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2018; 40(6): 653–665
110. Тарасенко СВ, Кузин АВ, Микоян АС. Повышение безопасности оперативных вмешательств на нижней челюсти с учетом топографии

- питательных отверстий и микроканалов. *Российский стоматологический журнал*. 2014; 6: 33-36.
- ¹¹¹ Khoury JN, Mihailidis S, Ghabriel M, Townsend G. Applied anatomy of the pterygomandibular space: improving the success of inferior alveolar nerve blocks. *Aust Dent J*. 2011; 56(2): 112-121.
- ¹¹² Choi YY, Han SS. Double mandibular foramen leading to the accessory canal on the mandibular ramus. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(9): 851-855.
- ¹¹³ Sekerci AE, Sisman Y, Payveren MA. Evaluation of location and dimensions of mandibular lingual foramina using cone-beam computed tomography. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(9): 857-864.
- ¹¹⁴ Yang HM, Won SY, Kim HJ, Hu KS. Neurovascular structures of the mandibular angle and condyle: a comprehensive anatomical review. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015; 37(9): 1109–1118.
- ¹¹⁵ Sahman H, Sekerci AE, Ertas ET. Lateral lingual vascular canals of the mandible: a CBCT study of 500 cases. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(9): 865-870.
- ¹¹⁶ Gharb BB, Rampazzo A, Kutz JE, Bright L, Doumit G, Harter TB. Vascularization of the facial bones by the facial artery: Implications for full face allotransplantation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014; 133(5): 1153–1165.
- ¹¹⁷ Calva D, Chopra KK, Sosin M, De La Cruz C, Bojovic B, et al. Manson's point: A facial landmark to identify the facial artery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2015; 68(9): 1221–1227.
- ¹¹⁸ Майборода ЮН, Гоман МВ. Формирование и иннервация сосудов микроциркуляторного русла органов полости рта человека. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 6(141): 121–125.
- ¹¹⁹ Piagkou MN, Demesticha T, Piagkos G, Androutsos G, & Skandalakis P. Mandibular nerve entrapment in the infratemporal fossa. *Surgical and radiologic anatomy*. 2011; 33(4): 291-299.
- ¹²⁰ Yang HM, Won SY, Kim HJ, Hu KS. Neurovascular structures of the mandibular angle and condyle: a comprehensive anatomical review. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015; 37(9): 1109-1118.
- ¹²¹ Curien R, Braun M, Perez M, Bravetti P, Coqueugniot H. Discriminant study of the development of the mandibular units in a neural reference system. *Surgical and radiologic anatomy*. 2011; 33(3): 191-196.
- ¹²² Rusu MC, Săndulescu M, Ciuluvică RC, Şendroi VM, Didilescu AC. The extramandibular inferior alveolar nerve in cases with severely atrophic lower jaws. *Surgical and radiologic anatomy*. 2012; 34(3): 277-279.

- 123 Herlin C, Yachouh J, Journet JL, Goudot P. Extramandibular position of the inferior alveolar nerve. Analysis and review of the literature. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2013; 35(9): 811-815.
- 124 Щербаківа МН. Возрастные изменения и половые различия черепно-лицевых антропометрических характеристик. В: Околокулак ЕС, редактор. *Весенние анатомические чтения: сборник статей научной конференции, посвященной памяти доцента З. А. Пащенко*; 2011 мая 20; Гродно. Гродно: ГрГМУ; 2011, с. 55–59.
- 125 Alves N, Deana NF. Morphometric study of mandibular foramen in macerated skulls to contribute to the development of sagittal split ramus osteotomy (SSRO) technique. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014; 36(9): 839-845.
- 126 Lipski M, Tomaszewska IM, Lipska W, Lis GJ, Tomaszewski KA. The mandible and its foramen: anatomy, anthropology, embryology and resulting clinical implications. *Folia morphologica*. 2013; 72(4): 285-292.
- 127 Avci S, Ergun T, Aydin E, Kansu L. Sex differences in adult craniofacial parameters. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015; 37(9): 1–10.
- 128 Neville BW, Damm DD, Chi AC, Allen CM. Oral and maxillofacial pathology. *Elsevier Health Sciences*. 2015; 928
- 129 Процак ТВ. Природжені вади розвитку ротової порожнини та глотки (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017; 21(2): 153–155.
- 130 Барсуков АН, Барсуков НП, Клиценко ГГ. Роль екологічних факторів в формуванні аномалій розвитку лицевого відділа голови людини в пренатальному періоді онтогенезу. *Тавричеський медико-біологічний вестник*. 2013; 16(3): 175–178.
- 131 Миняйчева ЛІ. Врожденні пороки розвитку челюстно-лицевої області: результати медикогенетического обстеження. *Мультидисциплінарні аспекти молекулярної медицини*. 2015; 100–105.
- 132 Киреев СС, Ларченко ВІ. Інтенсивна терапія і періопераційний період у новонароджених дітей з вродженими пороками розвитку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2012; 2 (4): 91–103.
- 133 Макар БГ, Процак ТВ, Гаїна НІ. Сучасні відомості про вади розвитку лицевої ділянки в онтогенезі людини. *Вісник проблем біології і медицини*. Полтава, 2011; 3(1): 15–17.
- 134 Миняйчева ЛІ, Назаренко ЛП. Врожденні пороки розвитку челюстно-лицевої області: результати медикогенетического обстеження. *Мультидисциплінарні аспекти молекулярної медицини*. 2015; 100–105.
- 135 Запорожан ВМ, Бондар ОВ, Куліш ОМ, Запорожан ВН, Куліш ОН. Вроджені вади розвитку плода: сучасні проблеми та перспективи.

- Одеський медичний журнал. 2010; 1(117): 8–12.
- 136 Чуканов АН, Тихоненко ИВ, Лобачевская ОС. Комплексный подход к совершенствованию пренатальной диагностики врождённых пороков развития человека. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2011; 1(1): 21–25.
- 137 Trainor PA, Andrews BT. Facial dysostoses: etiology, pathogenesis and management. *In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2013; 163(4): 283-294.
- 138 Evans KN, Sie KC, Hopper RA, Glass RP, Hing AV, Cunningham ML. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 936-948.
- 139 Chung MT, Levi B, Hyun JS, Lo DD, Montoro DT, et al. Pierre Robin sequence and Treacher Collins hypoplastic mandible comparison using three-dimensional morphometric analysis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; 23(7): 1959.
- 140 Krimmel M, Kluba S, Breidt M, Bacher M, Dietz K, et al. Three-dimensional assessment of facial development in children with Pierre Robin sequence. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2009; 20(6): 2055-2060.
- 141 Pearson GD, Kirschner RE. Congenital Malformations of the Head and Neck. *Springer New York*. 2014; 107-135.
- 142 Winter RM, Baraitser M. Multiple congenital anomalies: a diagnostic compendium. *Springer*. 2013; 1412.
- 143 Приймак СГ. Використання методів профілактики вроджених вад розвитку плода. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2013; 3(4): 132–133.
- 144 Celebi N, Rohner EC, Gateno J, Noble PC, Ismaily SK, et al. Development of a mandibular motion simulator for total joint replacement. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011; 69(1): 66-79.
- 145 Smith DM, Bykowski MR, Cray JJ, Naran S, Rottgers SA, et al. 215 mandible fractures in 120 children: demographics, treatment, outcomes, and early growth data. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013; 131(6): 1348-1358.
- 146 Gordienko IY, Avramenko TV, Shevchenko AA, Tarapurova OM, Grebinichenko GO. Унікальний випадок пренатальної діагностики синдрому П'єра Робена з клоніческими судоморогами у плода. Клініческі аспекти. *Перинатология и педиатрия*. 2016; 1(65): 68-72.
- 147 Терещенко ВА, Стасова ЮВ. Мандибуло-фациальний дизостоз (синдром Франческетти) у новорожденного: описання клініческого випадку. *Бюл. мед. интернет-конференцій*. 2015; 5(5): 360-361.
- 148 Маланчук ВО, Скворцова ІГ. Усунення мікрогнатії нижньої щелепи

місцевою кістковою пластиною. *Вісник стоматології*. 2012; 1: 28-32.

- 149 Варес ЯЕ, Філіпський АВ, Філіпська ТА. Огляд методів інтраопераційної анатомічної репозиції кісткових фрагментів за умов остеосинтезу нижньої щелепи. *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія*. 2011; 4: 103-107.
- 150 Цигикало ОВ, Паліс СЮ. Сучасні відомості про морфогенез нижньої щелепи в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Український науково-практичний журнал «Буковинський медичний вісник»*. 2016; 4(80): 219-222.
- 151 Цигикало ОВ, Попова ІС, Кузняк НБ, Паліс СЮ, Шостенко АА, Дроник П. Сучасні уявлення про патогенез природжених вад лиць. *Український науково-практичний журнал «Буковинський медичний вісник»*. 2017; 1(81): 230-234.
- 152 Гораш ЄВ. Методи візуалізації в анатомічних дослідженнях. *Науковий вісник Ужгородського університету: Серія: Медицина*. Ужгород, 2013; 3 (48): 217–220.
- 153 Васильчишина АВ, Хмара ТВ, Цигикало ОВ. Наукова методологія дослідження структур сидничної ділянки в перинатальному періоді онтогенезу людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015; 14(4): 119–124.
- 154 Хмара ТВ, Васильчишина АВ, Лойтра АО, Марчук ФД. Особливості анатомічного препарування м'язів, фасціально-клітковинних просторів і судинно-нервових утворень сидничної ділянки у плодів людини. *Укр. мед. альманах*. 2013; 16(1): 105–108.
- 155 Хватов БП, Шаповалов ЮН. Ранний эмбриогенез человека и млекопитающих: пособие. Симферополь; 1969. 183 с.
- 156 Вовк ЮН. Значение индивидуальной анатомической изменчивости для развития клинической анатомии. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016; 15(1): 101–104.
- 157 Андреева ИВ, Виноградов АА. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях. *Наука молодых–Eruditio Juvenium*. 2015; 4: 56-69.
- 158 Шерстюк ОА, Тарасенко ЯА, Дейнега ТФ, Свинцицкая НЛ, Тихонова ОА, Рогуля ВА. Изучение трехмерной организации паренхиматозных и полых органов человека при помощи инъекционно-коррозионного метода. *Мир медицины и биологии*. 2012; 8(2): 205–209.
- 159 Байбарина ЕН, Дегтярев ДН. Перинатальная медицина: от теории к практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 58(5): 4–7.
- 160 Миненков ГО. Возможности компьютерной томографии в определении границ объемных деструктивных образований челюстно-лицевой области.

- Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.* 2011; 11(3): 132–135.
- ¹⁶¹ Костюк ГЯ, Кузник НБ. Застосування рентгенографії та комп'ютерної томографії в морфологічних дослідженнях та діагностиці захворювань верхньощелепних пазух. *Вісник проблем біології і медицини.* 2011; 3(1): 11–14.
- ¹⁶² Schievano S, Sebire NJ, Robertson NJ, Taylor AM, Thayyil S. Reconstruction of fetal and infant anatomy using rapid prototyping of post-mortem MR images. *Insights into imaging.* 2010; 1(4): 281–286.
- ¹⁶³ Миненков ГО. Возможности компьютерной томографии в определении границ объемных деструктивных образований челюстно-лицевой области. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.* 2011; 11(3): 132–135.
- ¹⁶⁴ Ахтемійчук ЮТ, Слободян АН, Проняев ДВ, Семянив ИА. Исследование закономерностей морфометрических параметров органов и структур в перинатальном периоде онтогенеза. *Морфология.* 2010; 137(4): 22.
- ¹⁶⁵ Ахтемійчук ЮТ. Дослідження в галузі перинатальної анатомії – основа перинатальної медицини. В: Ахтемійчук ЮТ, редактор. *Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: матеріали 3-го Наукового симпозіуму*; 2012 Квіт 20; Чернівці. 2012, с. 7–16.
- ¹⁶⁶ Петренко ВМ. Механика органогенеза. Сравнительный метод исследований. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; 5(2): 256–259.
- ¹⁶⁷ Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфо-функціональні методи досліджень у нормі та при патології: навч. посіб. Вид. 3-є, випр. і допов. Житомир: Полісся; 2015. 286 с.
- ¹⁶⁸ Школьніков ВС. Сучасний стан розвитку досліджень ембріо- та органогенезу людини в Україні. *Вісник морфології.* 2012; 18(2): 426–430.
- ¹⁶⁹ Можейко ЛА. Классические методы окраски в гистологии. *Методы исследования в гистологии.* Под ред.: С. М. Зиматкин. Гродно: ГрГМУ; 2010. 23–34.
- ¹⁷⁰ Лаврів ЛП. Дослідження нижньої щелепи та елементів скронево-нижньощелепного суглоба, як складових ложа привушної слинної залози у третьому триместрі внутрішньоутробного розвитку. *Медицина сьогодні і завтра.* 2012; 3-4(56-57): 18-25.
- ¹⁷¹ Цигикало ОВ. Застосування тривимірного комп'ютерного реконструювання в морфології. *Галицький лікарський вісник.* 2015; 22(4): 113–115.
- ¹⁷² Laurent CP, Jolivet E, Hodel J, Decq P, Skalli W. New method for 3D reconstruction of the human cranial vault from CT-scan data. *Medical*

engineering & physics. 2011; 33(10): 1270-1275.

- 173 Цигикало АВ, Антонюк ОП, Попова ИС. Трёхмерное компьютерное реконструирование микроскопических структур при изучении раннего морфогенеза человека. 2017; 218–221.
- 174 Pooh RK, Shiota K, Kurjak A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: human embryology in the 21st century. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011; 204: 77–e1.
- 175 Олійник ІЮ, Корнійчук ОВ, Лаврів ЛП, Бернік НВ. Спосіб тривимірного реконструювання органів та структур. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2011; 10(1): 97-100.
- 176 Шепітько ВІ. Нові можливості комп'ютерної томографії в антропометричних дослідженнях черепа. *Світ медицини та біології*. 2014; 2(44): 203-208.
- 177 Патент на корисну модель 111468 U Україна МПК G03B 15/00. Спосіб фіксації анатомічних препаратів для макроскопічного дослідження / Т. М. Бойчук, О. В. Цигикало, І. Ю. Олійник, І. С. Кашперук-Карпюк, В. Л. Васюк, С. Ю. Паліс; власник Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет". - № у 2016 05032 ; заявл. 06.05.2016; опублік. 10.11.2016, Бюл. № 21.
- 178 Патент на корисну модель 116245 U Україна МПК B01L 7/02. "Комірчаста" водяна баня / Т. М. Бойчук, О. В. Цигикало, І. Ю. Олійник, С. Ю. Паліс, Н. Б. Кузняк, А. А. Шостенко, І. І. Дроник, І. В. Галиш; власник Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет". - № у 2016 12462; заявл. 07.12.2016; опублік. 10.05.2017, Бюл. № 9.
- 179 Патент на корисну модель 116246 U Україна МПК B01L 7/02 G01N 1/00. Равликова водяна баня / Т. М. Бойчук, О. В. Цигикало, І. Ю. Олійник, С. Ю. Паліс, М. Д. Гресько, А. А. Шостенко, І. І. Дроник, К. І. Яковець; власник Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет". - № у 2016 12464; заявл. 07.12.2016; опублік. 10.05.2017, Бюл. № 9.
- 180 Патент на корисну модель 116247 U Україна МПК B01L 7/02 G01N 1/28. Водяна баня-лабіринт / Т. М. Бойчук, О. В. Цигикало, І. Ю. Олійник, С. Ю. Паліс, Н. Б. Кузняк, М. М. Гресько, А. А. Шостенко, І. І. Дроник; власник Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет". - № у 2016 12465; заявл. 07.12.2016; опублік. 10.05.2017, Бюл. № 9.
- 181 Цигикало ОВ, Паліс СЮ. Особливості морфогенезу нижньої щелепи в

- ранньому періоді онтогенезу людини. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 2(143): 320-323.
- 182 Паліс СЮ. Особливості розвитку нижньої щелепи в передплодовому періоді онтогенезу людини. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019; 1(148): 287-290.
- 183 Цигикало ОВ, Паліс СЮ. Особливості морфогенезу нижньої щелепи в ранньому періоді онтогенезу людини. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Прикладні аспекти морфології»*. 2016; 184-185.
- 184 Цигикало ОВ, Паліс СЮ. Закладка та формоутворення нижньої щелепи людини. *Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених «Хист»*. 2017; 1: 247.
- 185 Цигикало ОВ, Паліс СЮ. Особливості морфогенезу нижньої щелепи в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету*. 2017; 44-45.
- 186 Кузняк НБ, Паліс СЮ, Цигикало ОВ. Peculiarities of morphogenesis and variant anatomy of the mandible in human fetuses. *Collective monograph: «Development and modernization of medical science and practice: experience of poland and prospects of ukraine»*. 2017; 3: 71-89.
- 187 Цигикало ОВ, Паліс СЮ. Особливості морфогенезу та варіантної анатомії нижньої щелепи у плодів людини. *Світ медицини та біології*. 2018; 4(66): 226-231.
- 188 Паліс СЮ, Цигикало ОВ, Олійник ІЮ, Берник НВ. Особенности вариантной анатомии нижней челюсти в плодном периоде. *Серия конференций ЗКГМУ имени Марата Оспанова*. 2018; 5: 19-21.
- 189 Цигикало ОВ, Паліс СЮ. Особливості морфогенезу та варіантної анатомії нижньої щелепи у плодів людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2018; 17(1): 83-89.
- 190 Паліс СЮ. Варіантна анатомія нижньої щелепи у плодовому періоді розвитку людини. *Матеріали 79-ї загальноуніверситетської конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького*. 2018.
- 191 Паліс СЮ. Peculiarities of Variant Anatomy of the Mandible in Human Fetuses. *Материалы 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием: «Актуальные проблемы современной медицины»*. 2018; 101.
- 192 Паліс СЮ. Особливості варіантної анатомії нижньої щелепи у плодовому періоді розвитку людини. *Збірник матеріалів Буковинського міжнародного*

медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО. 2018; 225.

- ¹⁹³ Снежицкий ВА, Вольф СБ, Зиматкин СМ. (2018). Актуальные проблемы гистологии, цитологии и эмбриологии. *Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию организации кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ*. 2018;
- ¹⁹⁴ Семченко ВВ, Степанов СС, Хонин ГА, Ерениев СИ, Хижняк, АС, и др. Парадигма изучения гистогенеза и дифференной организации тканей организма животных и человека. *Вопросы морфологии XXI века: сб. науч. тр.* 2012; 77.
- ¹⁹⁵ Соловьев ГС, Янин ВЛ, Пантелеев СМ, Алексеева ЮВ, Вихарева ЛВ, и др. Феномен конвергенции производных различных дифферонов при развитии органов смешанного генеза. In *Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов: Всероссийского научного совещания «Учение о тканях*. 2015; 4:256.
- ¹⁹⁶ Боташева ТЛ, Черноситов АВ, Заводнов ОП, Гудзь ЕБ. Общая теория систем: живые системы, основные понятия, закономерности функционирования. *Медицинский вестник юга России*. 2011; (2).
- ¹⁹⁷ Северцов АН. (2011). Морфологические закономерности эволюции. ЛИБРОКОМ.
- ¹⁹⁸ Калинина НИ, Сысоева ВЮ, Рубина КА, Парфенова ЕВ, Ткачук ВА. Мезенхімальні стоволові клітини в процесах росту і репарації тканин. *Acta Naturae (русскаяязычная версия)*. 2011; 3(4): 32-39.
- ¹⁹⁹ Северцова ЕА, Северцов АС. Критические периоды в эмбриогенезе *R. arvalis*. Часть 1: линейные размеры зародыша. *Онтогенез*. 2011; 42(5): 378-389.
- ²⁰⁰ Poaty H, Gentien D, Reyes C, Silou J. Macroscopic analysis of fetus having arhinencephaly, synophthalmia and holoprosencephaly. *Human Genet Embryol*. 2016; 6(135): 2161-0436.
- ²⁰¹ Sadler TW. Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- ²⁰² Yamada S, Takakuwa T. Introduction–Developmental Overview of the Human Embryo. In *The Human Embryo*. 2012;
- ²⁰³ Deglincerti A, Croft GF, Pietila LN, Zernicka-Goetz M, Siggia ED, Brivanlou AH. Self-organization of the in vitro attached human embryo. *Nature*, 2016; 533(7602): 251.
- ²⁰⁴ Louis GMB, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, et. al. Racial ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *American journal*

- of obstetrics and gynecology*. 2015; 213(4): 449-e1.
- 205 Chiego DJ. (2018). Essentials of Oral Histology and Embryology E-Book: A Clinical Approach. *Elsevier Health Sciences*.
- 206 Лугин ИА. Значение мезенхимы в органах с гетерогенной закладкой тканевых компонентов. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 4(60): 229-232.
- 207 Воробьева ЭИ. Evo-Devo и концепция эволюции онтогенеза ИИ Шмальгаузена. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2010 (2): 141-148.
- 208 Шаповалова ЕЮ, Бойко ТА, Барановский ЮГ, Каракулькина ОА, Барановский АГ. Сравнительный анализ пролиферации и гибели клеток органов, производных разных зародышевых листков, у человека в процессе раннего эмбрионального гистогенеза. *Гистогенез и регенерация тканей. СПб*. 2015; 212-217.
- 209 Ахтемійчук ЮТ, Столяр ДБ. Пренатальний морфогенез та передумови виникнення природженої патології скронево-нижньощелепного суглоба. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*. 2010; 39: 217-220.
- 210 Барсуков АН, Шаповалова ЕЮ, Юнси ГА, Дяченко ЕА. Цито- и гистологическая характеристика тканевых структур челюстно-лицевого аппарата человека на шестой неделе эмбриогенеза. *Морфологія*. 2009; III(2): 166–169.
- 211 Marx RE, Stern D. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. *Hanover Park, IL: Quintessence Pub. Co*. 2012;

МОНОГРАФІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ТА БУДОВИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В
ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ**

С.Ю. Паліс, О.В. Цигикало, Н.Б. Кузняк, Р.Р. Дмитренко

Комп'ютерна верстка – С.Ю. Паліс, О.В. Цигикало