

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра гістології, цитології та ембріології

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина
спеціалізація 14.03.01 – Нормальна анатомія

на тему:

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ХРЯЩА МЕККЕЛЯ ТА ЙОГО
ПОХІДНИХ**

Виконав: студент 6 курсу, 16 групи медичного факультету, спеціальність –
Медицина, другого (магістерського) рівня вищої освіти Нагорний В.І.

Керівник: завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої
освіти Буковинського державного медичного університету, доктор медичних
наук, професор Цигикало О.В.

Рецензенти:

професор кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного
університету, доктор медичних наук, професор Олійник І.Ю.,
професор кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського держав-
ного медичного університету, доктор медичних наук, професор Проняєв Д.В.

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МОРФОГЕНЕЗ ХРЯЩА МЕККЕЛЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1. Особливості ембріогенезу хряща Меккеля.....	8
1.2. Особливості розвитку та формоутворення нижньої щелепи	10
1.3. Варіантна анатомія та уроджені вади нижньої щелепи	11
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	14
2.1. Матеріал дослідження.....	14
2.2. Методи дослідження	14
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ХРЯЩА МЕККЕЛЯ В ЗАРОДКОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ	18
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ПЕРЕДПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ	28
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	37
ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВУР – внутрішньоутробний розвиток

Зб. – збільшення

ТКД – тім'яно-куприкова довжина

ТПД – тім'яно-п'яткова довжина

ВСТУП

Актуальність теми. Вивчення та уточнення термінів появи, локалізації, часової послідовності джерел закладки, особливостей вікової послідовності морфологічних і топографо-анатомічних змін органів і структур організму під час внутрішньоутробного розвитку є пріоритетним та актуальним напрямком морфологічних пошуків. Особливо це стосується провізорних органів, які передують появі постійних структур і сприяють формуванню їхньої дефінітивної будови. Нерівномірний розвиток таких структур, як хрящ Меккеля, потребує поглибленого вивчення для встановлення критичних періодів розвитку як нижньої щелепи, так і структур середнього вуха у пренатальному періоді онтогенезу людини. Комплексне застосування різноманітних методик морфологічного дослідження – як класичних, так і новітніх – у віковій динаміці морфогенезу хряща Меккеля сприяє вирішенню актуальної медико-соціальної проблеми, а саме – удосконаленню методів ранньої профілактики, діагностики та ефективної корекції вроджених вад, а також лікування набутої патології зубо-щелепної системи та органа слуху людини [1-4].

На сьогодні існує велика кількість наукових публікацій, присвячених вивченню розвитку та становлення будови зубо-щелепної системи у пренатальному періоді онтогенезу людини, однак деякі питання щодо ембріогенезу та трансформації хряща Меккеля в динаміці внутрішньоутробного розвитку людини залишаються все ще суперечливими та неповними. Зокрема, не визначені чітко критичні періоди розвитку нижньої щелепи. А деякі відомості щодо розвитку хряща Меккеля залишаються фрагментарними, наприклад, охоплюють тільки певний віковий період – передплодовий морфогенез хряща Меккеля та нижньої щелепи людини [3-5], а також органогенез зубо-щелепної системи в цілому [6-11].

Нові, уточнені наукові відомості щодо особливостей розвитку хряща Меккеля можуть бути вагомим теоретичним підґрунтям для з'ясування

особливостей виникнення варіантної анатомії нижньої щелепи та середнього вуха, а також сприятимуть більш ефективному прогнозуванню ступеня життєздатності плода, ранньому вродженій патології лица та структур голови в цілому.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Магістерська кваліфікаційна робота виконувалась як фрагмент планової науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини» № державної реєстрації 0121U110121 (термін виконання – 01.2021-12.2025).

Мета дослідження: визначити особливості джерел виникнення, розвитку та вікової динаміки формоутворення хряща Меккеля та його похідних у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Завдання дослідження:

1. Уточнити джерела і терміни закладки хряща Меккеля у зародковому періоді внутрішньоутробного розвитку людини.
2. Визначити хронологічну послідовність топографо-анатомічних змін хряща Меккеля у передплодовому періоді онтогенезу людини.
3. З'ясувати особливості морфогенезу та критичні періоди розвитку похідних хряща Меккеля.
4. Визначити особливості морфометричних змін похідних хряща Меккеля у передплідів людини.
5. Створити реконструктивні моделі хряща Меккеля та його похідних для з'ясування особливостей змін їх форми та будови упродовж внутрішньо-утробного розвитку людини.

Об'єкт дослідження: анатомічна будова хряща Меккеля впродовж перинатального розвитку людини.

Предмет дослідження: хронологічна послідовність часових перетворень анатомічної будови хряща Меккеля та його похідних у зародків, передплідів та плідів людини.

Методи дослідження: *Антропометрія* – для з'ясування та/або уточнення віку матеріалу дослідження; *мікроскопія* – для дослідження гістологічних зрізів препаратів зародків та передплідів; *макроскопія* – для вивчення будови хряща Меккеля та його похідних у плодів людини; *3D-реконструювання* – для отримання просторових реконструкційних моделей щелепно-лицевої ділянки з наступною морфометрією; *морфометрія* – для з'ясування морфометричних параметрів структур щелепно-лицевої ділянки; *статистичний аналіз* – для характеристики часової динаміки морфометричних змін форми та будови хряща Меккеля та його похідних протягом пренатального періоду онтогенезу людини.

Наукова новизна одержаних результатів. Завдяки застосуванню комплексу методів морфологічного дослідження уточнені особливості джерел закладки та хронологічна послідовність просторово-часових перетворень хряща Меккеля та його похідних структур упродовж пренатального періоду онтогенезу людини. Розширені та доповнені відомості про особливості раннього морфогенезу хряща Меккеля та особливостей формоутворення нижньої щелепи та структур середнього вуха людини. З'ясовані особливості просторово-часових змін форми і будови хряща Меккеля у плодовому періоді онтогенезу людини. Визначені критичні періоди морфогенезу хряща Меккеля та його похідних під час внутрішньоутробного розвитку. Уперше створені тривимірні реконструкції хряща Меккеля та пренатальної нижньої щелепи людини, що є важливим теоретичним підґрунтям для з'ясування анатомічної мінливості цих структур.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані нові наукові дані можуть бути теоретичним підґрунтям для експериментальних і порівняльно-ембріологічних досліджень в морфології, дитячій хірургії та стоматології. Отриманий науковий матеріал, зокрема, тривимірні реконструкції, може бути використаний як наочний матеріал в освітньому процесі кафедр анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, стоматології, дитячої хірургії тощо.

Особистий внесок магістранта. Автором самостійно проведений аналіз наукової літератури, разом з науковим керівником сформульовано ідею дослідження та визначено тему, складено план та робочу програму дослідження, підібрано методи дослідження. Автором опановані основні етапи та методики морфологічних досліджень і статистичного аналізу. Особисто написані та проілюстровані всі розділи магістерської роботи, проведена статистична обробка і аналіз отриманих наукових даних. Висновки сформульовані разом із науковим керівником.

Публікації. За темою магістерської роботи опубліковано у співавторстві статтю (Бурюк ОД, Нагорний ВІ. Анатомічні особливості структур дна ротової порожнини у зародків та передплodів людини. *Клінічна та експериментальна патологія* 2025. Т.24, №1 (91): 15-21. DOI 10.24061/1727-4338.XIV.1.91.2025.03).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МОРФОГЕНЕЗ ХРЯЩА МЕККЕЛЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості ембріогенезу хряща Меккеля

Під час пренатального періоду розвитку виокремлення голови людини як окремої частини тіла ембріона, визначається впродовж 3-4-го тижнів як результат потовщення вентрального кінця нервової трубки, навколо якого надалі із мезенхіми виникають кістки черепа. Упродовж 2-го тижня внутрішньоутробного розвитку [12], а за іншими даними – на 12-й день [13], між зачатком головного мозку – переднім мозковим пухирем – та серцевим горбом тулуба описується заглибина покривної ектодерми, яка являє собою провізорну структуру – первинну ротову ямку, або стомодеум. Заглиблюючись в прилеглу мезенхіму, остання своїм дном тісно межую з ентодермою сліпого закінчення передньої кишки, утворюючи глоткову, або фарингеальну, перетинку. Вона є первинною ротовою порожниною, яка вкрита зі сторони ротової бухти ектодермою, а з боку передньої кишки – ентодермою, і між якими ще не спостерігається прошарок мезенхіми [14].

На 3-4-му тижні внутрішньоутробного розвитку формується зябровий апарат, притаманний філогенезу хребетних. Він утворюється шляхом інвагінації покривної ектодерма ззовні назустріч ентодермальним кишням, і при цьому утворюються зяброві щілини. Білатерально розміщені ектодермальні інвагінації відокремлені між собою п'ятьма парними валикоподібними потовщеннями, які своїми дистальними кінцями ростуть назустріч один одному. У результаті вони сполучаються між собою по серединній лінії і утворюють фарингеальні, або зяброві, дуги.

За хронологією морфогенетичних подій наприкінці 3-го тижня пренатального розвитку з'являється перша (краніальна) дуга, яка отримала назву мандибулярної через те, що з неї розвиваються верхня та нижня щелепи [17, 18]. Більшість наукових джерел містять дані про те, що формування нижньої

щелепи відбувається наприкінці 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку завдяки зближенню та злиттю між собою білатерально розташованих нижньощелепних відростків [15, 19]. На цьому етапі пренатального розвитку закінчується мезенхімальна стадія морфогенезу та ініціюється закладка хрящової та кісткової основ всього щелепно-лицевого апарата людини, і нижньощелепних відростків зокрема. Спочатку, ці процеси помітні в проксимальних відділах цих відростків, де з'являються зачатки хрящів, і які ростуть у вентральному напрямку, формуючи хрящі Меккел [20-22]. Вони є парними утворами і в ранньому пренатальному періоді складають основу нижньощелепної дуги. Дистальні кінці хрящів Меккеля зближуються в підборідній ділянці (біля серединної лінії), а проксимальні кінці хрящів Меккеля локалізуються біля зачатків кісток основи черепа та є закладками слухових кісточок (молоточка і коваделка) [21]. Впродовж 6-7-го тижнів внутрішньоутробного розвитку зовні від хрящів Меккеля з'являється закладка нижньої щелепи – кісткова тканина, яка виникає перетинчастим шляхом остеогенезу – безпосередньо із мезенхіми [24]. У цей період розвитку спостерігається незначна увігнутість хряща Меккеля серед осередків первинного скостеніння зачатка нижньої щелепи, потім процес її скостеніння відбувається вздовж усього хряща.

Під час внутрішньоутробного розвитку хрящ Меккеля зазнає поступової трансформації – втрачає чіткість та гладкість контурів, а проміжок між задніми кінцями парних хрящів збільшується. Осифіковані гілки нижньощелепної кістки розміщені з обох боків від хряща Меккеля, виконуючи роль точок кріплення для жувальних м'язів, тоді як її основа охоплює хрящ знизу та з бокових сторін [25, 26]. Після масового переходу м'язових волокон із хряща на нижню щелепу, хрящ втрачає прямий контакт з кістковою тканиною, а площа його перерізу значно зменшується. До кінця 12-го тижня розвитку розпочинається процес окостеніння хряща Меккеля, який активніше протікає вздовж його нижнього краю [28, 29]. Кісткові балки у нижній щелепі формують борозну, відкриту у напрямку ротової порожнини. Згодом до цієї борозни

наближаються зачатки зубів, а вздовж її основи пролягають судинно-нервові пучки [24, 31, 32]. Подальше зростання країв борозни призводить до формування альвеолярного відростка нижньої щелепи.

Початкове формування гілок нижньої щелепи відбувається у вигляді щільнень волокнистої сполучної тканини, що, будучи продовженням зачатку тіла щелепи, локалізується трохи латеральніше хряща Меккеля. Наступна диференціація гілки обумовлена ретроградним поширенням процесу скостеніння від тіла щелепи та виникненням вторинного хряща. Безпосередньо після зрощення відростків нижньої щелепи, у поверхневій лицевій структурі інфільтруються мезодермальні клітини з першої та другої вісцеральних дуг, що служать джерелом для формування жувальної та мимічної мускулатури, їхні зачатки виявляються у ембріонів на 8 тижні внутрішньоутробного розвитку [27]. До завершальних етапів пренатального періоду нижня щелепа залишається парною структурою, з'єднаною по середині волокнистим хрящем [16, 33], а безпосередньо перед пологамі грубоволокниста кісткова тканина замінюється пластинчастою, і формуються перші гаверсові канали [23, 34].

1.2. Особливості розвитку та формоутворення нижньої щелепи

Нижня щелепа відноситься до групи плоских кісток та має підковоподібну форму. Вона є непарною кісткою, проте складається з двох симетричних половин, які з'єднані у ділянці підборіддя підборіднім симфізом. У нижній щелепі виділяють тіло та дві гілки. Кожна гілка має два відростки: вінцевий і суглобовий, між якими розташована вирізка. Розміри вирізки (її ширина та глибина) відрізняються значним діапазоном. Згідно з дослідженнями [37], ширина вирізки коливається від 26,0 до 43,0 мм, а глибина – від 7,0 до 21,0 мм. Цю анатомічну мінливість обов'язково враховують під час проведення блокади нижньощелепного нерва та хірургічних операцій у цій зоні [38-40].

Тіло нижньої щелепи складається із масивної основи, на якій розташований альвеолярний відросток. Спереду тіло щелепи має потовщення і закінчується підборіднім виступом. Деякі автори зазначають, що біля виступу

можуть знаходитись кісточки, так звані *ossicula mentalia*. Вони можуть бути наслідком утворення самотійних ділянок скостеніння симфізу нижньої щелепи. Вище та латеральніше від підборідного горбика нижньої щелепи розташований підборідний отвір, через який виходять на передню поверхню лица підборідний нерв та однойменні кровоносні судини. Також у окремих випадках можливе формування серединного підборідного каналу. Вважається, що він є залишком венозних каналів, які у плода проходять від симфізу нижньої щелепи до підборідного отвору [35, 36]. По серединній лінії виступає підборідна ость, яка формується в місці скостеніння симфізу щелепи та біля якої розташований отвір для гілки під'язикової артерії. Латеральніше від підборідної ості знаходиться двочеревцева ямка, а вище цієї ямки розміщена під'язикова, які розмежовує щелепно-під'язикова лінія. Нижче цієї лінії проходить однойменна борозна для щелепно-під'язикового судинно-нервового пучка.

На латеральній поверхні гілки нижньої щелепи розміщується жувальна горбистість, а навпроти неї, на медіальній поверхні – крилоподібна горбистість та нижньощелепний отвір. Спереду та зверху цей отвір прикриває кістковий язичок. У нижній щелепі також спостерігаються комплекси кісткових пластинок, які подібні до контрфорсів верхньої щелепи. Їх призначення полягає у розподілі навантаження під час жування вздовж кісток черепа. Розрізняють альвеолярний та висхідний контрфорси [41, 42].

1.3. Варіантна анатомія та уроджені вади нижньої щелепи

Щорічно в Україні народжується приблизно 600 дітей із вродженими аномаліями щелепно-лищевої області, причому середній показник на одну область становить від 15–17 до 35–46 випадків на рік [1, 43, 44].

Ці вади класифікуються як тяжкі порушення розвитку, що суттєво впливають як на естетичний вигляд, так і на функціональні можливості організму.

Вони супроводжуються не лише вираженими анатомічними дефектами, а й системними ускладненнями: порушеннями дихальної, ковтальної та мовленнєвої функцій [45, 46].

Згідно з МКХ-X (1996), серед вроджених вад, деформацій та хромосомних аномалій (Q00–Q99) до патологій лица віднесено:

- Q10–Q18: вроджені вади ока, вуха, лица та шиї;
- Q35–37: заяча губа та розщелина піднебіння;
- Q67: кістково-м'язові деформації голови/лица (асиметрія, компресія, доліхоцефалія, плагіоцефалія);
- Q75: вади кісток черепа та лица (краніосиностоз, дизостози, гіпертелоризм, макроцефалія).

Синдроми першої та другої зябрових дуг об'єднують групу аномалій, спричинених порушеннями у формуванні першої зябрової щілини, першої та другої зябрових дуг, що її замикають, а також зачатків виличної кістки [47]. Швейцарський окуліст Franceschetti (1949) у своїх працях запропонував ґрунтовну систематизацію цих аномалій, і його класифікація залишається актуальною до сьогодні [48]. 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. Основна клінічна ознака, яка дозволяє диференціювати різниці між ураженням першої і другої зябрових дуг – форма збереженої вушної раковини чи її рудиментів.

При ураженні першої та другої зябрових дуг спостерігається повна деформація або відсутність вушної раковини, тоді як при синдромі лише першої зябрової дуги патологічні зміни обмежуються її передньою третиною.

Задні дві третини вушної раковини, які розвиваються з переднього відділу другої зябрової дуги, залишаються інтактними. До рідкісних варіантів синдрому першої дуги також належать синдром Робена, нижньощелепно-лицевий дизостоз та синдром Франческетті. Науковий аналіз свідчить, що питання етіології та патогенезу рідкісних вроджених вад розвитку лица, попри тривалі морфологічні дослідження, залишаються дискусійними.

Підсумок

Отже, проведений аналіз наукових джерел, присвячений морфогенезу хряща Меккеля, засвідчив, що по-перше, дослідження особливостей розвитку цієї провізорної структури є актуальним завданням морфології. По-друге, все ще існують прогалини та суперечності у відомостях щодо джерел закладки похідних хряща Меккеля, хронологічної послідовності виникнення закладок нижньої щелепи та структур середнього вуха. По-третє, не з'ясовані критичні періоди розвитку похідних хряща Меккеля – час можливого виникнення варіантів та вад розвитку структур голови. Також слід відзначити, що потребують уточнення відомості про хронологію морфометричних змін похідних хряща Меккеля та його варіантну анатомію у плодовому періоді внутрішньоутробного розвитку людини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріал дослідження

Дослідження проведено на препаратах 15 зародків та 30 передплодів людини. Використано гістологічний матеріал кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Препарати плодів вивчали безпосередньо в комунальній медичній установі «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» згідно договору про співпрацю з кафедрою гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Періоди внутрішньоутробного розвитку систематизовані за класичною класифікацією 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 на підставі вимірювання тім'яно-куприкової та тім'яно-п'яtkової довжин. Для уточнення віку зародків та передплодів застосовували критерії періодів пренатального розвитку людини за стадіями Карнегі [8, 49].

2.2. Методи дослідження

Для з'ясування особливостей морфогенезу хряща Меккеля та його похідної структури – нижньої щелепи, був застосований комплекс методів морфологічного дослідження, які для дотримання наукової методології та для раціонального використання матеріалу здійснювались у такій послідовності:

- 1) антропометрія;
- 2) ін'єкція судин;
- 3) рентгенографія;
- 4) макроскопія;
- 5) виготовлення гістологічних препаратів;
- 6) тривимірне комп'ютерне реконструювання;
- 7) морфометрія;
- 8) статистичний аналіз [51-54].

Об'єкти з уродженими вадами не включали до дослідження та статистичного аналізу. Кількість і віковий склад об'єктів дослідження із зазначенням застосованих методів дослідження представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Віковий та кількісний склад об'єктів дослідження

Періоди пренаталь- ного розвитку	Вік		ТКД, мм	Всього об'єктів	
	тижнів	місяців			
Зародко- вий	3	1	1,5-3,6	15	
	4		4,0-5,5		
	5	2	6,0-8,5		30
	6		9,0-13,5		
Перед- плодовий	7	2	14,0-20,0	30	
	8		21,0-30,0		
	9	3	31,0-41,0		
	10		42,0-53,0		
	11		54,0-66,0		
	12		67,0-80,0		
Всього			45		

Антропометрія. Цей метод дослідження дозволяє визначити та уточнити вік об'єкта (Вовк Ю.Н., 2009) [50]. Вимірювання проводили за допомогою сантиметрової стрічки та штангкн-циркуля.

Гістологічне дослідження. Здійснювали за допомогою виготовлення та вивчення під мікроскопом серій зрізів завтовшки 5,0-7,0 мкм [51-56]. Проводили мікроморфометрію, із серій послідовних гістотопографічних зрізів робили графічні та тривимірні комп'ютерні реконструкції, фотодокументували.

Тривимірне комп'ютерне реконструювання. 3D-реконструювання здійснювали із послідовних серій гістологічних зрізів. Для цього проводили їх фотографування, відбір та зіставлення (за допомогою графічного редактора). За допомогою програмного забезпечення для створення 3D моделей, серію

графічних файлів переводили у векторну графіку та будували об'ємну модель структур, які досліджувались. Також проводили на цьому етапі морфометрію.

Крім того, створювали 3D реконструкції шляхом фотографування поверхні парафінового блоку під час мікротомії. Для цього використали програмно-апаратний комплекс (рис. 2.1), який складається з санного мікроскопа з оптичним устаткуванням та програмного забезпечення. Після кожного робочого руху мікроскопного леза фотографували поверхню парафінового блоку з препаратом. Із серії цифрових зображень за допомогою програмного забезпечення (3DDoctor) виготовляли тривимірну комп'ютерну модель досліджуваної анатомічної структури, виконували морфометрію.

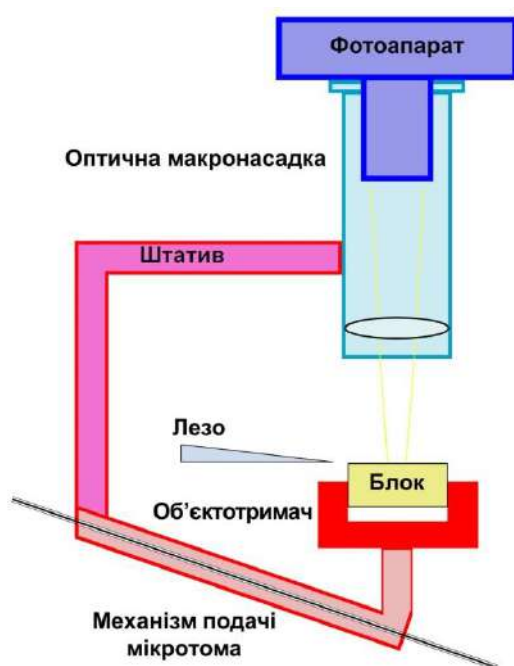


Рис. 2.1. Схема устаткування для 3D реконструювання.

Морфометрія. Вимірювання розмірів здійснювали за допомогою штангенциркуля, транспорту, окуляра з мікрометром.

Статистичний аналіз. Дослідження базувалося на застосуванні обчислювальної техніки зі спеціалізованим програмним забезпеченням. Як основний інструмент використовувався математичний апарат електронних

таблиць "StatPlus 2005 Professional 3.5.3" (Analyst Soft), що забезпечило точну обробку даних. Для аналізу застосовували комплекс методів:

Дескриптивна статистика (середні значення, стандартні відхилення, частотні розподіли);

Кореляційний аналіз – вивчення зв'язків між змінними;

Варіаційна статистика – для даних із нормальним розподілом.

Деталізація кореляційного аналізу для оцінки взаємозв'язків між показниками:

Коефіцієнт Пірсона – визначав силу та напрямок лінійних залежностей у великих вибірках;

Коефіцієнт Спірмена – застосовувався для невеликих вибірок або рангових даних;

Критерій значущості: враховували лише кореляції з рівнем $p \leq 0.05$, що свідчить про статистичну вірогідність результатів.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ХРЯЩА МЕККЕЛЯ В ЗАРОДКОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

Розвиток первинної ротової порожнини (стомодеуму) розпочинається з утворення ротової ямки (рис. 3.1).

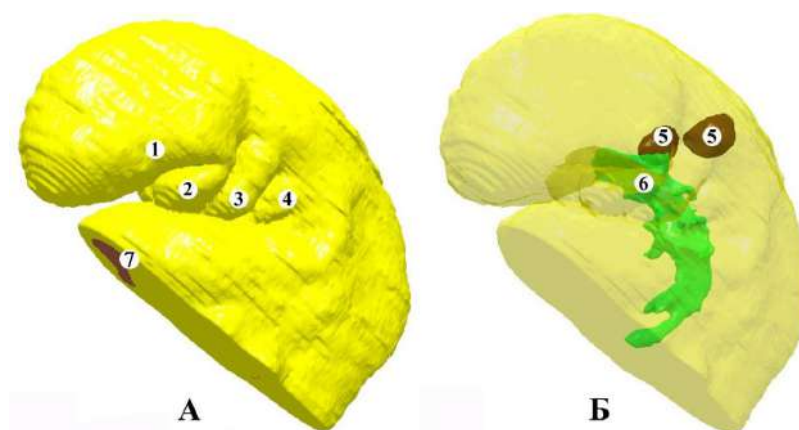


Рис. 3.1. 3D реконструкція верхньої половини тіла зародка 4,5 мм ТКД. Ліва бічна проекція. Зб. x12:

1 – голова зародка; 2 – верхньощелепний відросток I зябрової дуги; 3 – нижньощелепний відросток I зябрової дуги; 4 – II зяброва дуга; 5 – вушна плакода; 6 – глотковий зачаток; 7 – зачаток серця.

Верхній контур ротової щілини формується за рахунок непарного лобового відростка, тоді як нижній контур утворюється двома нижньощелепними відростками. Глоткова мембрана розташовується між стомодеумом та первинною кишкою; одночасно в краніальній ділянці ембріона, на рівні переднього відділу первинної кишки, виявляються дві парні ектодермальні інвагінації, що проникають у підлеглу мезенхіму та є зачатками першої пари зябрових щілин. Каудальніше від перших інвагінацій локалізуються другі парні заглибини, що мають менші розміри. Між цими двома парами щілин розміщені невеликі елевації, які відповідають парним зачаткам зябрових дуг: нижньощелепній і під'язиковій.

При вивченні серії гістологічних зрізів зародка людини 3,6 мм ТКД (кінець 3-го – початок 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку) виявлено 3 пари зябрових дуг (рис. 3.2). До них спрямовуються своїми вершинами глоткові кишені.

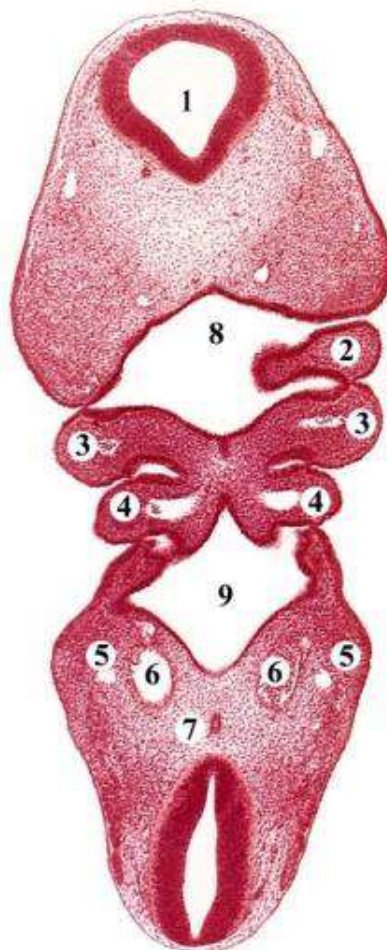


Рис. 3.2. Фронтальний зріз зародка людини 3,6 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. x120:

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.

У цьому віці у складі зябрових дуг є зачатки зябрових артерій та помітні гілки нервів, які легко вирізняються від навколишньої мезенхіми.

На період до 5-го тижня ембріонального розвитку припадає інтенсивне зростання нижньощелепних відростків. Вони з'єднуються по серединній лінії, ініціюючи утворення нижньої щелепи та нижньої губи (рис. 3.3). Основу цієї дуги становлять два хрящі Меккеля, що походять з першої зябрової дуги.

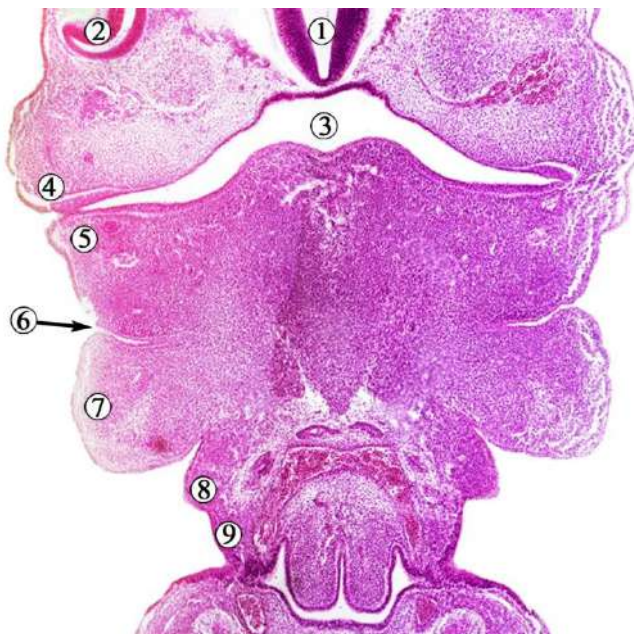


Рис. 3.3. Поперечний зріз краніального відділу 4-тижневого зародка людини (4,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 50:

1 – проміжний мозок; 2 – зачаток ока; 3 – ротова бухта; 4 – верхньощелепний відросток I зябрової дуги; 5 – нижньощелепний відросток I зябрової дуги; 6 – I зяброва кишень; 7 – II зяброва дуга; 8 – III зяброва дуга; 9 – IV зяброва дуга.

IV вісцелярна дуга чітко ідентифікується на серійних зрізах зародків 5,5 мм ТКД, відрізняючись найменшими розмірами порівняно з I–III дугами (рис. 3.4). Глоткова кишка демонструє 4 пари зябрових кишень із замикаючими пластинками, розташованими відповідно до проєкції зябрових щілин. Спостерігається диференціація першої зябрової дуги: дистальні кінці її зачатків розділяються на нижньощелепний та верхньощелепний відростки, а над цією структурою домінує лобовий горб (див. рис. 3.4).

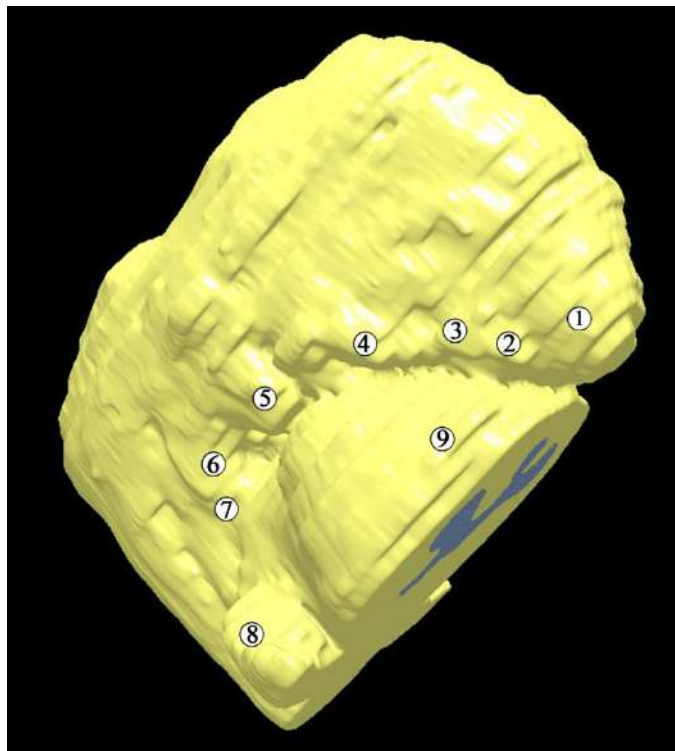


Рис. 3.4. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої частини зародка людини 6,0 мм ТКД. Права передньо-верхня проекція. Зб.: 12^x:

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

Наприкінці 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку (зародки 7,0 мм ТКД) білатеральні зачатки нижньої щелепи досягають максимального зближення, при цьому виявляються як сформовані первинні гемокапіляри (що не містять формених елементів крові, але мають кров'яні островці у вигляді скупчень мегалобластів), так і щілиноподібні структури (рис. 3.5).

На завершальному етапі зародкового періоду (зародки 11,0-13,5 мм ТКД, кінець 6-го тижня) хрящ Меккеля набуває овальної форми на поперечному зрізі та тягнеться від вушної плакоти до ділянки підборідного симфізу (рис. 3.6).

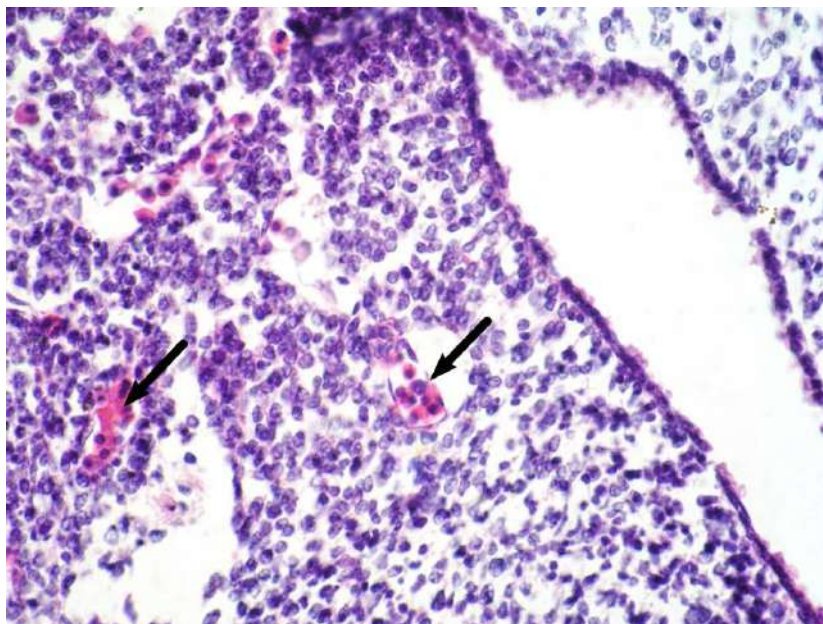


Рис. 3.5. Зріз нижньощелепного відростка I зябрової дуги 5-тижневого зародка (7,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. x100: Стрілками позначені кров'яні острівці в мезенхімі.

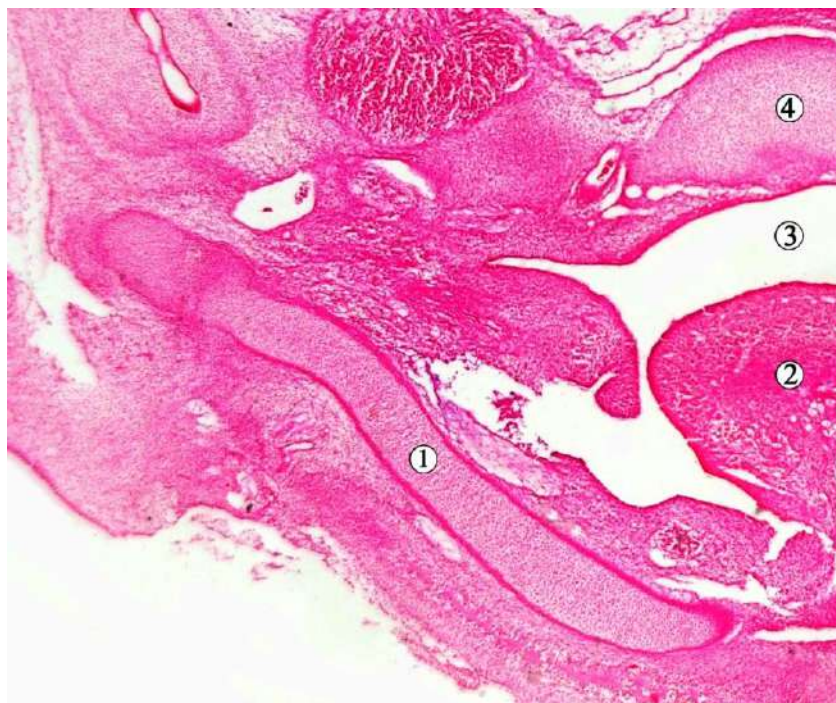


Рис. 3.6. Косо-фронтальний зріз правої половини голови зародка людини 11,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. x40:

1 – хрящ Мекеля; 2 – язик; 3 – ротова порожнина; 4 – зачаток основи черепа.

У 6-тижневих зародків (12,0-13,5 мм ТКД) вентральні відростки першої (нижньощелепної) зябрової дуги з'єднуються, утворюючи зачаток нижньої щелепи (рис. 3.7). Спостерігається інтенсивний ангиогенез, який сприяє: посиленню проліферації мезенхімальних клітин у періепітеліальних зонах, а також їх диференціації у фібробластний та остеогенний клітинні диферони.

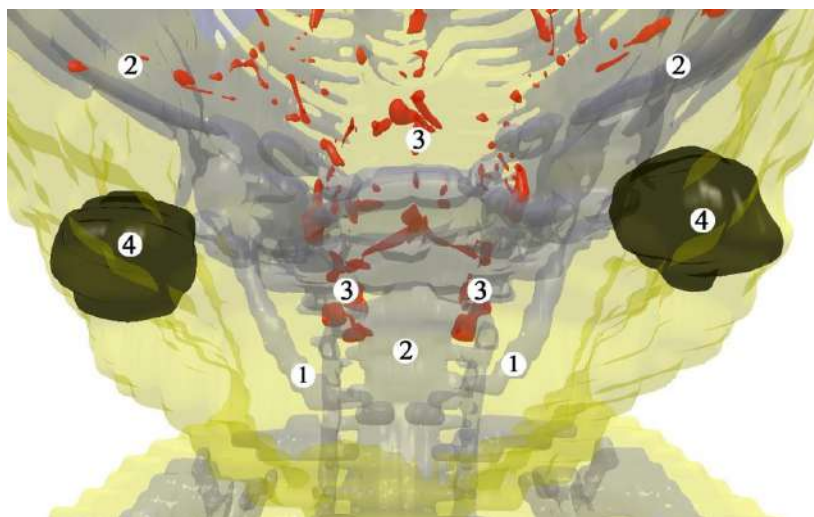


Рис. 3.7. 3D реконструкція голови зародка людини 13,5 мм ТКД. Передня проекція. Зб. x18:

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

Поблизу нижньої поверхні хряща Меккеля, біля підборідного нерва, спостерігається первинний центр осифікації зачатка нижньої щелепи (рис. 3.8). По сагітальній лінії обидва парні хрящі Меккеля розділені тонким прошарком недиференційованої мезенхіми.

На 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку хрящ Меккеля має видовжену форму з рівними гладкими краями, простягається від вушної капсули до підборідного симфізу.

Поблизу вушної капсули добре помітна конденсація мезенхіми, яка є закладкою слухових кісточок – молоточка і коваделка (рис. 3.9).

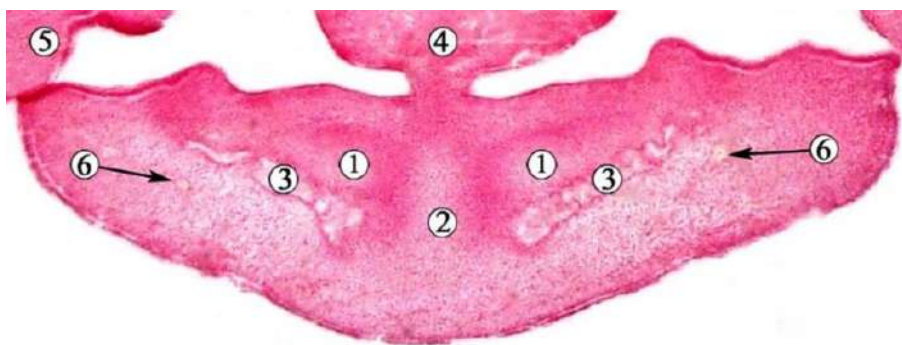


Рис. 3.8. Фронтальний зріз нижньощелепного відростка першої зябрової дуги 6-тижневого зародка людини (11,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x70:

1 – вентральні кінці хрящів Меккеля; 2 – мезенхіма; 3 – осередки остеогенезу; 4 – зачаток язика; 5 – верхньощелепний відросток I зябрової дуги; 6 – підборідний нерв.



Рис. 3.9. Фронтальний зріз лівої половини голови 6-тижневого зародка (12,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x60:

1 – головний мозок; 2 – вушна капсула; 3 – зовнішній слуховий хід; 4 – слухова труба; 5 – молоточок; 6 – коваделко; 7 – покривна ектодерма.

Наприкінці зародкового періоду онтогенезу (завершення 6-го тижня розвитку) чітко визначаються осередки осифікації біля хряща Меккеля. На гістологічних зрізах мінералізовані осередки скостеніння фарбуються базифільно (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Фронтальний зріз нижньої частини голови 6-тижневого зародка (13,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. 3б. x50:

1 – хрящ Меккеля; 2 – осередки остеогенезу; 3 – язик; 4 – мезенхіма.

У цей же період у підборідній ділянці хряща Меккеля спостерігаються швидші темпи його проліферації, внаслідок чого він збільшується та змінює свою форму – вигинається вгору (рис. 3.11). У той же час, дорзальні кінці хрящів Меккеля незначно вигинаються вниз, надаючи останньому параболічну форму.

Наприкінці зародкового періоду онтогенезу спостерігається прикріплення зачатків підборідно-під'язикового, підборідно-язикового та щелепно-під'язикового м'язів вздовж нижньої поверхні хряща Меккеля. Позаду зовнішнього

слухового ходу спостерігаються хондрогенні зачатки коваделка і молоточка. Останній сполучається з дорзальним кінцем хряща Меккеля та із зачатком виросткового відростка нижньої щелепи.

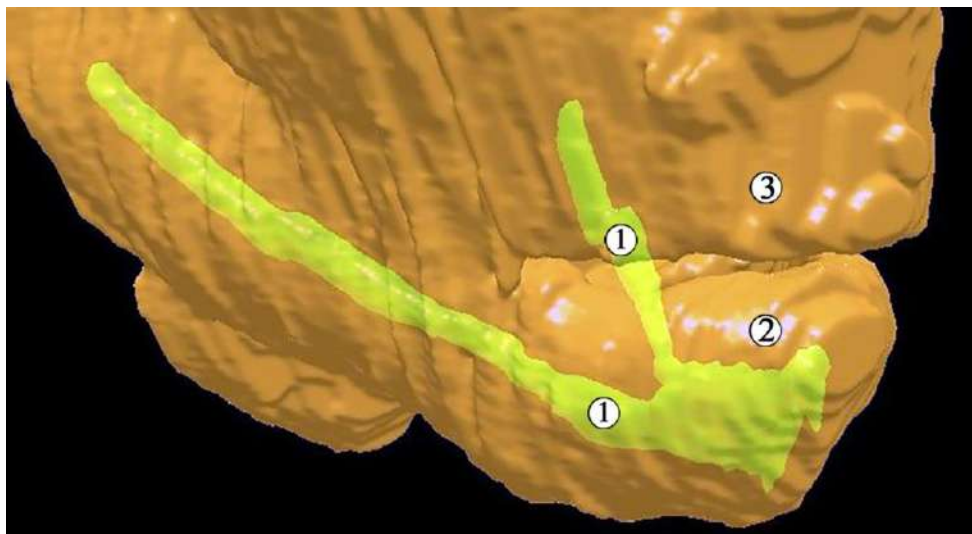


Рис. 3.11. 3D реконструкція голови 6-тижневого зародка (13,5 мм ТКД). Права бічна проекція. Зб. x50:

1 – хрящ Меккеля; 2 – зачаток нижньої щелепи; 3 – носова капсула.

Підсумок

Отже, на 5-му тижні пренатального розвитку формується, крім судинно-нервового компоненту, також елемент мезенхімного остову нижньощелепного відростка першої зябрової дуги – хрящ Меккеля, який слугує своєрідною матрицею для подальших прогресивних структурних перетворень прилеглої мезенхіми. У цей період зачаток хряща Меккеля зміщується присередньо, до внутрішньої поверхні нижньощелепного відростка I зябрової дуги, унаслідок чого відстань між передніми їх кінцями дорівнює $500,0 \pm 10,0$ мкм. У мезенхімному зачатку хряща Меккеля видно гістологічні ознаки утворення хрящової тканини – лакуни з ізогенними групами хондробластів у центрі. Навколо зачатка хряща Меккеля безклітинна зона утворює зачаток охрястя.

Наприкінці 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку хрящ Меккеля простягається вздовж дорзальних відділів нижньощелепного відростка першої зябрової дуги. Також відзначається зрощення нижньо- та верхньощелепного відростків першої зябрової дуги, поява зачатків зубної пластинки.

Наприкінці зародкового періоду онтогенезу (завершення 6-го тижня пренатального розвитку) чітко визначаються осередки осифікації біля хряща Меккеля. Конфігурація хрящів Меккеля змінюється з підковоподібної на параболічну завдяки збільшенню і вигину вгору вентрального кінця та вигину вниз дорзального кінця.

Наприкінці зародкового етапу розвитку людини спостерігається прикріплення зачатків підборідно-язикового, підборідно-під'язикового та щелепно-під'язикового м'язів до нижньої поверхні хряща Меккеля. Позаду зовнішнього слухового проходу чітко визначаються хрящові закладки ковадла та молоточка. Молоточок сполучається з заднім кінцем хряща Меккеля та з зачатком виросткового відростка нижньої щелепи.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ПЕРЕДПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

На 7-му тижні ембріогенезу (початок передплодового періоду) спостерігається дорзальний згин хрящів Меккеля, а також формування на їхньому нижньому краї точок кріплення для трьох м'язів: підборідно-під'язикового (geniohyoid), підборідно-язикового (genioglossus), щелепно-під'язикового (mylohyoid) (рис. 4.1).

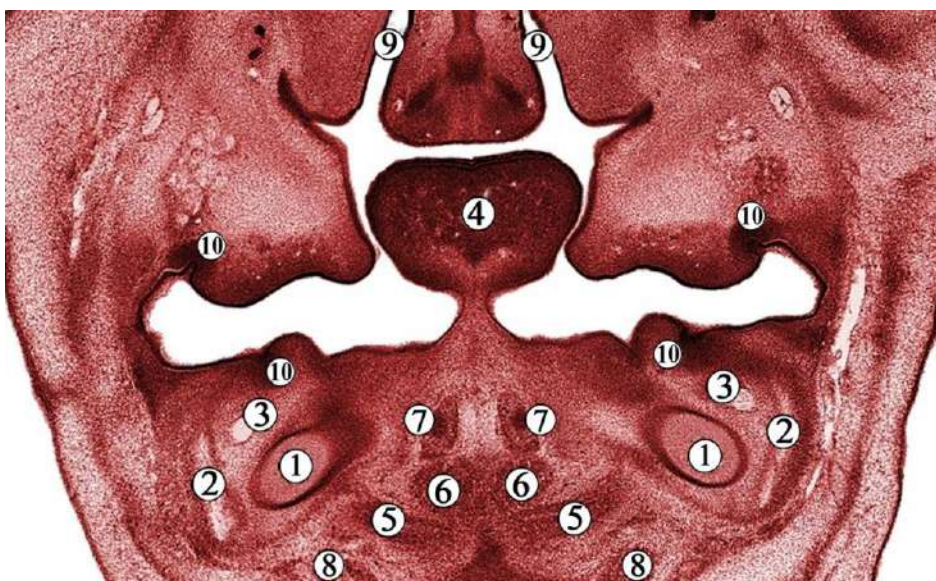


Рис. 4.1. Фронтальний зріз нижньої частини голови 7-тижневого передплода 16,0 мм ТКД. Забарвлення борним карміном. Мікрофотографія. Зб.: 50:

1 – хрящ Меккеля; 2 – зачаток нижньої щелепи; 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.

Зачаток нижньої щелепи, що утворюється з прилеглої мезенхіми, згодом зазнає осифікації по всій довжині хряща. Зубна пластинка втискується в проміжок між хрящем та передньою кістковою поверхнею нижньої щелепи

(рис. 4.2). До кінця 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку спостерігається: формування присінка ротової порожнини, закладання зубних бруньок, відокремлення м'яких і жувальних м'язів.

Морфометричні показники нижньої щелепи 7-тижневих передплідів наведено в таблиці 4.1.

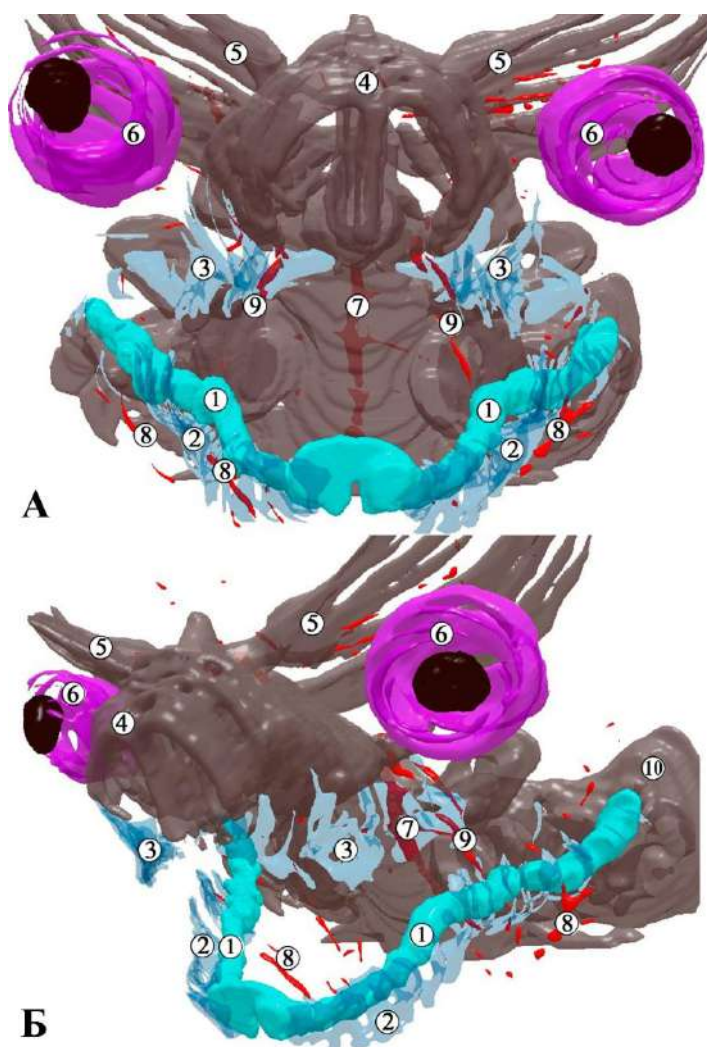


Рис. 4.2. 3D реконструкція голови 7-тижневого передпліда (19,0 мм ТКД). А – передня проекція, Б – ліва передньо-бічна проекція. Зб. x15:

1 – хрящ Меккеля; 2 – осередки остеогенезу нижньої щелепи; 3 – острівці скостеніння 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.

Таблиця 4.1

Морфометричні параметри нижньої щелепи 7-тижневих передплodів

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

Дослідження серій гістологічних зрізів показало, що впродовж 8-го тижня пренатального розвитку на органному рівні завдяки зближенню відростків, які формують верхню щелепу, завершується утворення верхньої губи, а в нижньої щелепи триває зближення вентральних кінців хряща Меккеля (рис. 4.3).

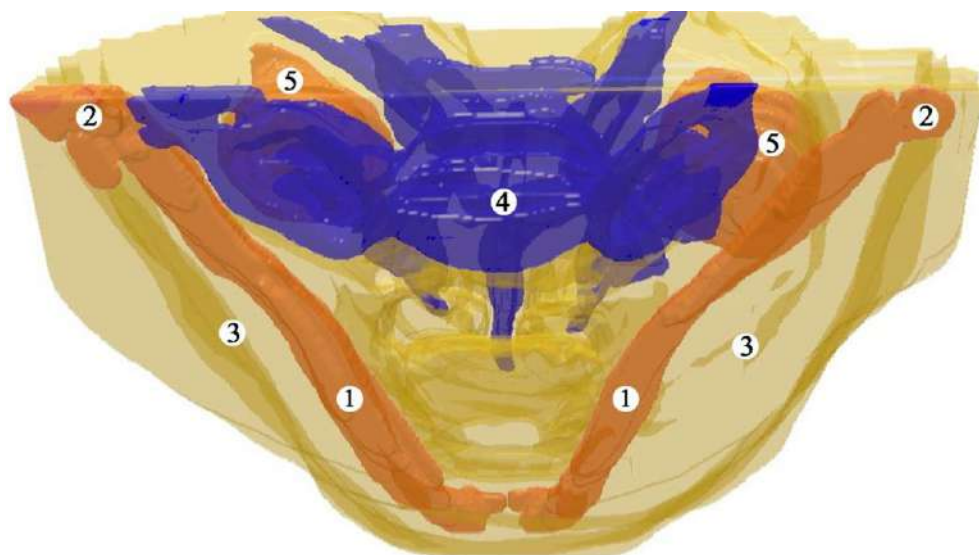


Рис. 4.3. 3D реконструкція нижньої частини голови 8-тижневого передплodu (25,0 мм ТКД). Задня проекція. Зб.: x7:

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

Ділянки мезенхіми, що трансформуються в зубні сосочки, стають виразнішими. Подальші перетворення формують тверду основу щелеп, а оточуючі м'які тканини втрачають ознаки мезенхіми, перетворюючись на структури пухкої волокнистої сполучної тканини, структури м'язової тканини.

Морфометричні показники нижньої щелепи 8-тижневих передплодів наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Морфометричні параметри нижньої щелепи 8-тижневих передплодів

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

На органному рівні спостерігається консолідація бічних піднебінних відростків, що формують тверде піднебіння. Ці відростки зливаються у вентро-дорзальному напрямі на значній ділянці, утворюючи суцільну структуру. Наслідком цього процесу є відокремлення ротової порожнини від носової (рис. 4.4). Паралельно формується вторинна ротова порожнина.

На гістологічному рівні в хрящі Меккеля активізуються дегенеративні процеси, зокрема, клітини хондроцитарного диферону значно збільшуються в розмірах; ядра численних клітин зазнають пікнотичних змін (здуття та конденсації хроматину); цитоплазма набуває вакуолізованого вигляду; тинкторіальні властивості (здатність до забарвлення) різко знижуються.

В осередках кісткової основи нижньої щелепи спостерігається утворення стромальних елементів червоного кісткового мозку (рис. 4.5). У зубних сосочках мезенхімоцити активізують проліферацію, що супроводжується різким підвищенням їх щільності на одиницю об'єму. Це спричиняє зміну

форми та орієнтації ядер клітин. Конденсована мезенхіма оточує емалеві органи та зубні сосочки, утворюючи зубні мішечки. Морфометричні дані нижньої щелепи 9-тижневих передплодів людини представлені в табл. 4.3.

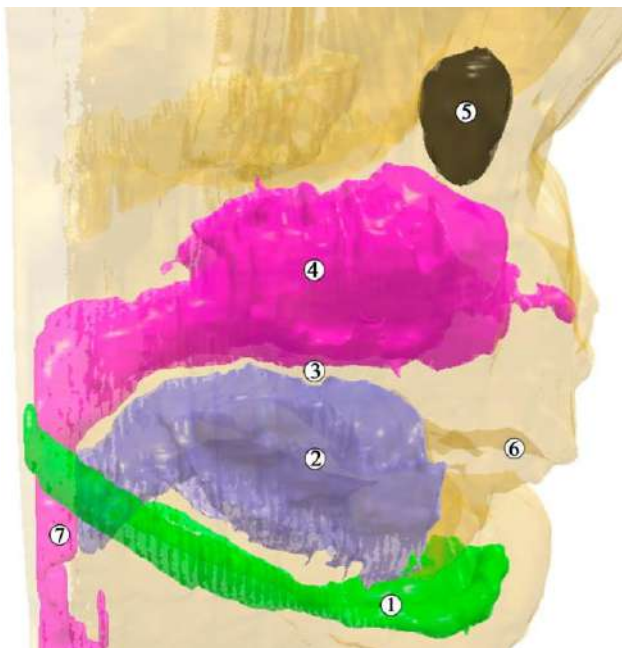


Рис. 4.4. 3D реконструкція голови 10-тижневого передплода людини (40,0 мм ТКД). Права бічна проекція. Зб. x12:

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

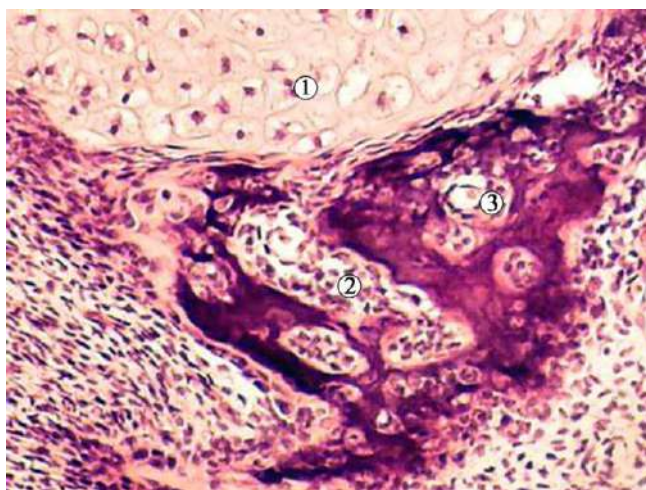


Рис. 4.5. Фрагмент нижньої щелепи 9-тижневого передплода (40,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 120:

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

Таблиця 4.3

Морфометричні параметри нижньої щелепи 9-тижневих передплodів

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±m		3,3±0,15	2,58±0,18	4,56±0,15	1,92±0,34	79,32±1,03

На всьому протязі кісткової основи триває формування коміркового відростка. Комірковий жолобок заповнений мезенхімою, яка містить кровоносні судини і великі стовбури коміркових нервів. На цьому етапі внутрішньоутробного розвитку, крім молочних зубів, виявляються закладки постійних зубів, які добре видно на парасагітальних гістологічних зрізах голови передплodів (рис. 4.6).

Уздовж гілок нижньої щелепи виявляються пучки крилоподібних м'язів, орієнтовані у напрямку зачатків скронево-нижньощелепних суглобів. Морфометричні дані нижньої щелепи 10-тижневих передплodів людини представлені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Морфометричні параметри нижньої щелепи 10-тижневих передплodів

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±m		3,9±0,18	3,26±0,24	5,26±0,23	1,64±0,16	86,7±1,12



Рис. 4.6. Фронтальний зріз голови 10-місячного передплота (48,0 мм ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб. x50:

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

Протягом 11-12-го тижнів ембріогенезу повністю завершується розділення ротової та носової порожнин завдяки остаточному формуванню м'якого піднебіння. Утворюється чітко виражений присінок рота, що призводить до відокремлення губ і щік від ясен глибокою борозною. Продовжується диференціація головок скронево-нижньощелепних суглобів, які забезпечують функцію щелепного апарату. У власній пластинці слизових оболонок ротової порожнини виявляються: різнокаліберні судини (капіляри, венули, артеріоли), великі нервові стовбури (наприклад, трійчастого нерва), дрібні гілки нервів, що іннервують тканини. Зачатки м'язів інтенсивно збільшуються в обсязі за рахунок проліферації міобластів.

Морфометричні дані нижньої щелепи передплодів людини 11-го і 12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку представлені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Морфометричні параметри нижньої щелепи передплодів людини 11 і 12 тижнів

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±0,57	5,06±0,37	7,24±0,46	2,38±0,14	85,12±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±0,29	6,74±0,36	10,04±0,57	3,12±0,06	82,12±1,17

Підсумок

Отже, передплодовий період внутрішньоутробного розвитку характеризується структурними змінами хряща Меккеля як на органному, так і на гістологічному рівнях. На початку 7-го тижня розвитку продовжуються зміни його форми, які почалися наприкінці зародкового періоду онтогенезу. Виразніше визначаються місця прикріплення до нижнього краю хряща Меккеля підборідно-язикового, підборідно-під'язикового та щелепно-під'язикового м'язів. Осифікація зачатка нижньої щелепи відбувається вздовж всього хряща Меккеля. На 8-му тижні пренатального онтогенезу остаточно відособлюється присінок ротової порожнини, починає утворюватись тверда основа обох щелеп. Ротова порожнина відособлюється від носової. Спостерігаються дегенеративні зміни: розміри хрящових клітин помітно збільшуються, а ядра багатьох піддаються пікнотичним змінам, цитоплазма вакуолізується, тинкторіальні

властивості істотно слабшають. На 9-му тижні пренатального онтогенезу триває формування коміркового відростка. Упродовж 11-12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку відбувається остаточне розмежування ротової і носової порожнин внаслідок завершення утворення м'якого піднебіння, стає сформованим присінок рота, внаслідок чого губи і щоки відділяються від ясен глибокою борозною. Триває формування головок скронево-нижньощелепних суглобів.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження гістологічних зрізів одного з найраніших сомітних зародків людини (1,4 мм ТКД, 21 доба ембріогенезу) виявило, що в його краніальній ділянці вже присутні парні заклади перших двох зябрових дуг. Ці структури розділені між собою: зовні – борознами (щілинами), із внутрішнього боку – кишенеподібними заглибленнями [7, 8, 14, 59]. У 4-тижневих ембріонів чітко візуалізується стомодеальна ямка, а на 5-му тижні достовірно ідентифікуються структурні елементи щелепно-лицевого комплексу, що беруть участь у його морфогенезі [7, 8, 14, 59].

Наші спостереження демонструють, що диференціація дистальних відділів нижньощелепної дуги на парні відростки – дорзальний (верхньощелепний) і вентральний (нижньощелепний) – вперше виявляється у зародка 5,5 мм ТКД (32–34 доби розвитку) [7, 30, 43, 57–59]. Протягом 5-го тижня ембріогенезу у зародків 7,0 мм ТКД нижньощелепні відростки активно зближуються, тоді як верхньощелепні відростки залишаються дистанційно розташованими [7, 30, 43, 57–59]. Анастомоз верхньощелепних відростків з носовими відбувається у ембріонів 19,0 мм ТКД (48 діб), а завершення морфогенезу верхньої щелепи фіксується лише до кінця 8-го тижня (26,0 мм ТКД) [7, 30, 43, 57–59]. Підкреслюється клінічна релевантність: періоди диференціації специфічних ембріональних структур супроводжуються підвищеним ризиком формування вроджених аномалій лиця, зумовлених поліетіологічними факторами (генетичними та тератогенними впливами) [7, 30, 43, 57–59].

На 9-му тижні ембріогенезу в нижній щелепі відбувається формування коміркової борозни, стінка якої складається з двох кісткових пластинок: медіальної (внутрішньої) та латеральної (зовнішньої). Вільні краї борозни орієнтовані у бік емальних зачатків майбутніх зубів. Клітинна морфологія структур альвеолярного гребеня демонструє значну подібність із хондро-

цитами, що спонукало низку дослідників використовувати терміни: «базофільний хондроїд», «хондроїдна тканина», «хондроїдний остеогенез» для опису цих утворень [9–11].

Наші дослідження показали, що у 10-тижневих передплідів (40,0 мм ТКД) в нижній щелепі в результаті збільшення хряща Меккеля в довжину дистальні його кінці зближуються між собою і зливаються в ділянці підборіддя, де заміщуються пухкою сполучною тканиною. Між тим, існують дані [30], що прошарок мезенхіми залишається між вентральними кінцями хряща Меккеля.

На 11-12-му тижнях пренатального розвитку у проксимальних відділах гілок нижньої щелепи формуються орієнтовані краніально парні відростки: вентральний (вінцевий) та дорсальний. Гістологічна будова гілок переважно представлена гіаліновим хрящем, поверх якого шляхом апозиційного росту формується тонкий шар кісткової тканини, що призводить до дегенерації хряща та його подальшого заміщення кісткою. Отже, остеогенез у гілках нижньої щелепи (на відміну від її тіла) відбувається за механізмом непрямої (енхондральної) осифікації, що підтверджується даними інших авторів [10, 30, 59].

Паралельно з остеогенезом нижньої щелепи, у 6-тижневих ембріонів завершується морфогенез нижньої губи, тоді як верхня губа формується на 7-8-му тижнях внутрішньоутробного розвитку шляхом зближення та зрощення верхньощелепних відростків із присередніми носовими відростками та лобового відростка. Процес супроводжується диференціацією вестибулярних пластинок верхньої та нижньої щелеп, які відокремлюють зачатки губ і щік від ясенного епітелію, ініціюючи тим самим формування присінка ротової порожнини. Одночасно закладаються епітеліальні зубні пластинки, які інвагінують у мезенхіму альвеолярних відростків; на їх зовнішній поверхні протягом 7-8го тижнів утворюються зубні зачатки, а до кінця 8-го тижня пренатального розвитку в них вростають мезенхімальні сосочки, що призводить до формування емалевих органів. На 9-му тижні ембріогенезу

емалеві органи набувають характерної форми «ковпачка», що підтверджується даними літератури [6, 7, 9, 10, 30, 59].

За нашими даними, м'язові елементи чітко визначаються у вигляді міобластів і м'язових трубок тільки на 7-му тижні розвитку, що узгоджується з даними інших наукових джерел [10, 19]. Морфофункціональна диференціація судинної системи в ембріональних структурах пов'язана з ремоделюванням стінок первинних протокапілярів, яке на 7-8-му тижнях внутрішньоутробного розвитку супроводжується появою базальної мембрани [60]. Паралельно ініціюється вторинний ангиогенез, що ґрунтується на брунькуванні материнських мікросудин [22].

На підставі власних даних ми провели статистичний аналіз, який підтвердив, що найінтенсивніші морфологічні трансформації під час формування щелепно-лицевої ділянки на клітинному, тканинному та органному рівнях виявляються на етапах диференціації зябрового апарату (4-й тиждень ембріогенезу), злиття щелепних відростків (6-8-мі тижні) і генезу зубних зачатків (7-8-мі тижні), що є визначальними для ризику аномалій онтогенезу. Використовуючи кількісні морфометричні показники $M \pm m$ нижньої щелепи людини у передплодовому періоді онтогенезу (табл. 6.1), ми ідентифікували критичні фази морфогенезу та сформулювали математичні залежності, що моделюють фізіологічний органогенез нижньої щелепи.

Таблиця 5.1

Морфометричні параметри нижньої щелепи передплodів людини

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 нижньої щелепи встановлено, що на 11-му тижні передплодового періоду розвитку відбувається прискорене зростання її довжини (рис. 5.1). Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (6.1).

$$y = -6,1289 + 1,1277 * x; r = 0,8891; p = 0.00001 \quad (5.1)$$

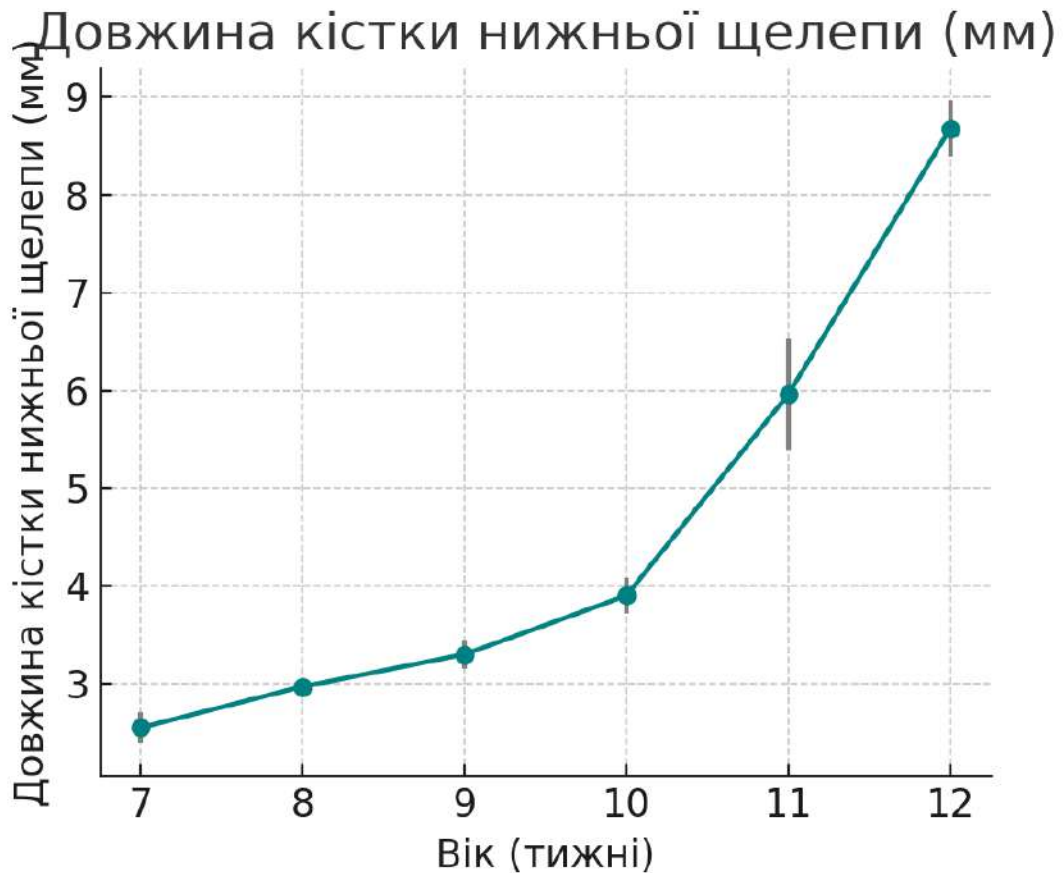


Рис. 5.1. Динаміка морфометричних змін довжини кістки нижньої щелепи у передплідів людини.

Вивчення часової хронології змін довжини нижньої щелепи показало, що на 10-му тижні передплодового періоду спостерігається прискорене зростання її довжини, що описується математичною функцією (5.2).

$$y = -6,3851 + 1,041 * x; r = 0,9374; p = 0.00001 \quad (5.2)$$

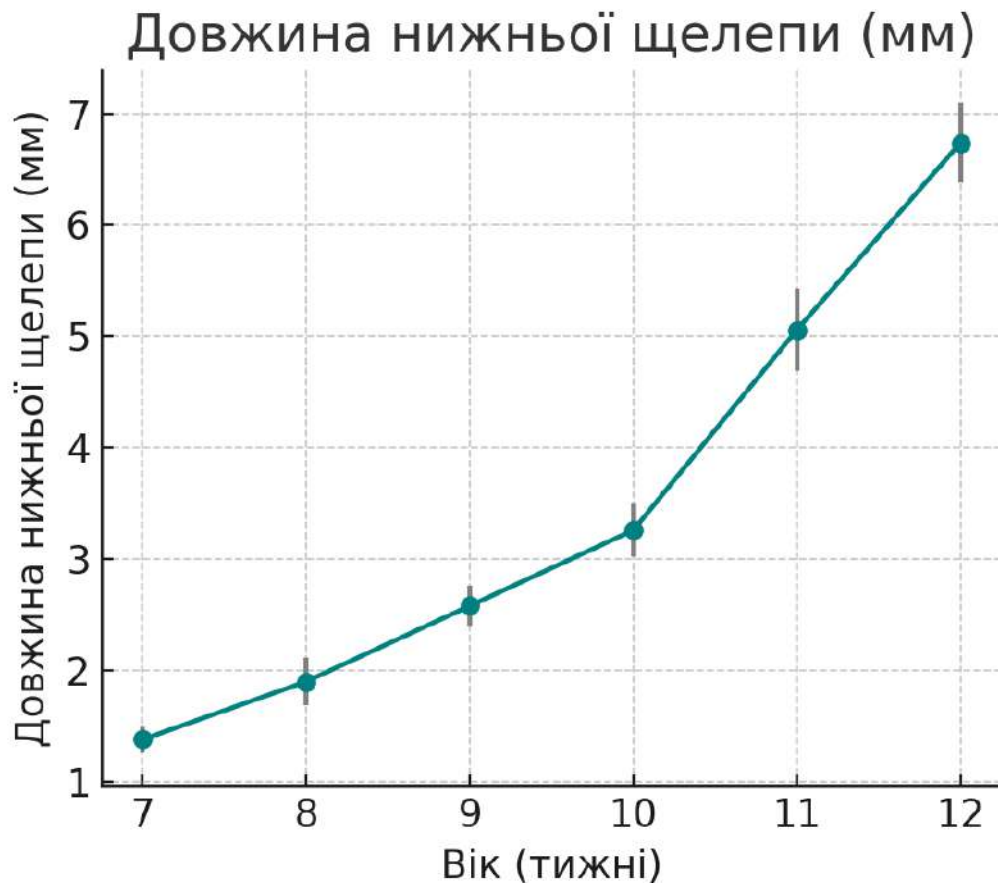


Рис. 5.2. Динаміка морфометричних змін довжини нижньої щелепи у передплодів людини.

При вивченні закономірностей вікової динаміки змін ширини нижньої щелепи встановлено, що на початку передплодового періоду розвитку темпи росту показника уповільнені, але з 9-го тижня спостерігається прискорене зростання (рис. 5.3). Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (5.3).

$$y = -4,5904 + 1,1074 \cdot x; r = 0,8662; p = 0.00001 \quad (5.3)$$

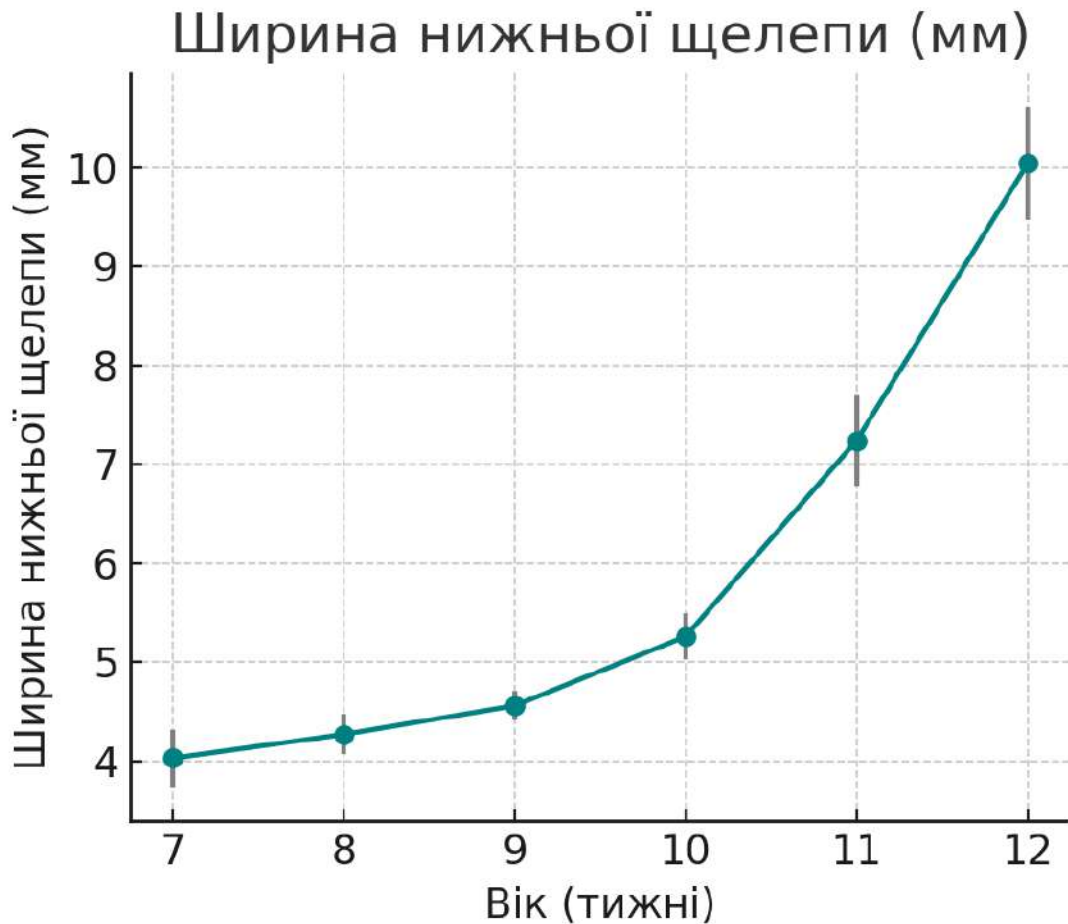


Рис. 5.3. Динаміка морфометричних змін ширини нижньої щелепи у передплодів людини.

Аналіз вікової динаміки змін відстані між підборідними отворами нижньої щелепи показало зменшення цього показника на 9-му тижні пренатального онтогенезу, а потім інтенсивне зростання з початку 10-го тижня, що тривало до кінця передплодового періоду розвитку.

Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (5.4).

$$y = 0,2227 + 0,2039 \cdot x; \quad r = 0,5738; \quad p = 0,0009 \quad (5.4)$$

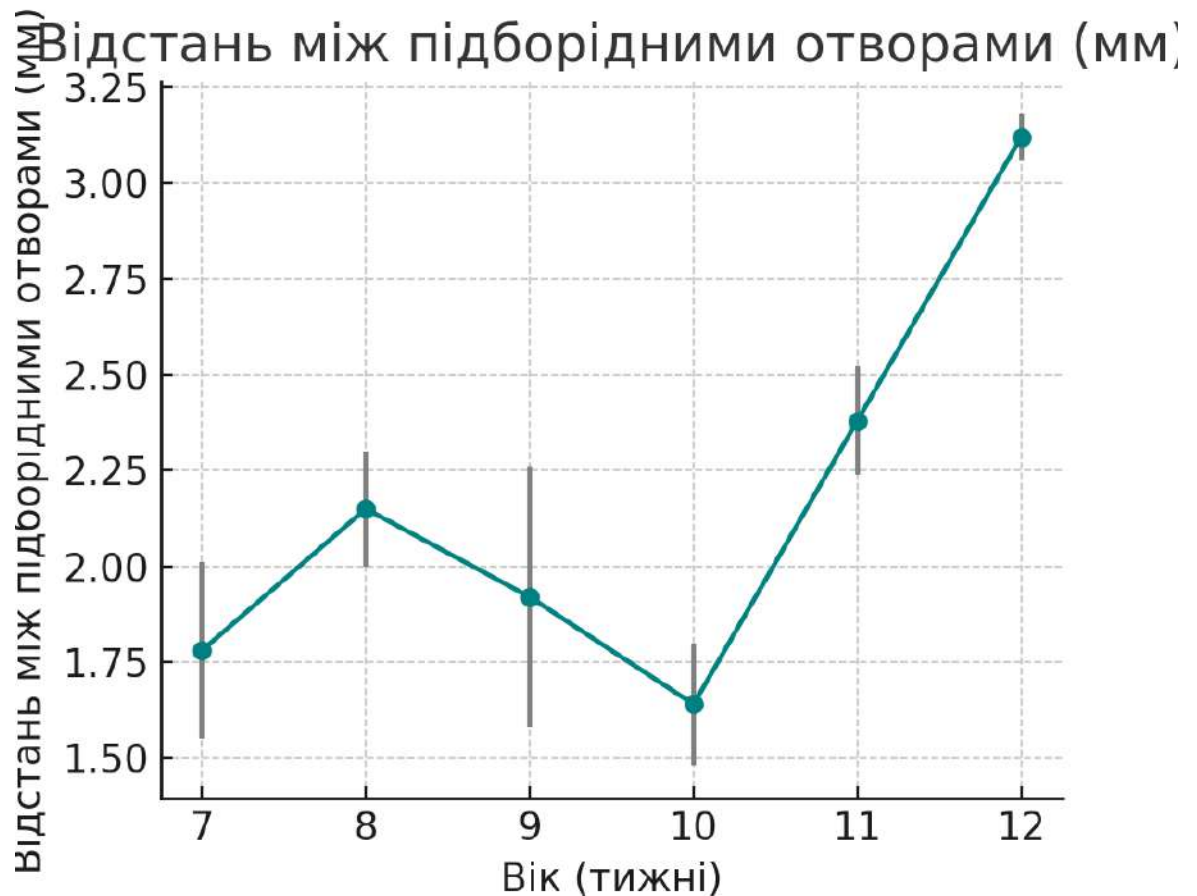


Рис. 5.4. Динаміка морфометричних змін відстані між підборідними отворами нижньої щелепи у передплодів людини.

Аналіз особливостей вікової динаміки зміни величини кута нижньої щелепи в передплодовому періоді онтогенезу людини виявив загальну тенденцію до його зменшення впродовж цього періоду – 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 розвитку. Часова динаміка зміни цього морфометричного показника описується математичною функцією (5.5).

$$y = 93,8224 - 0,9577 \cdot x; r = -0,4140; p = 0,0229 \quad (5.5)$$

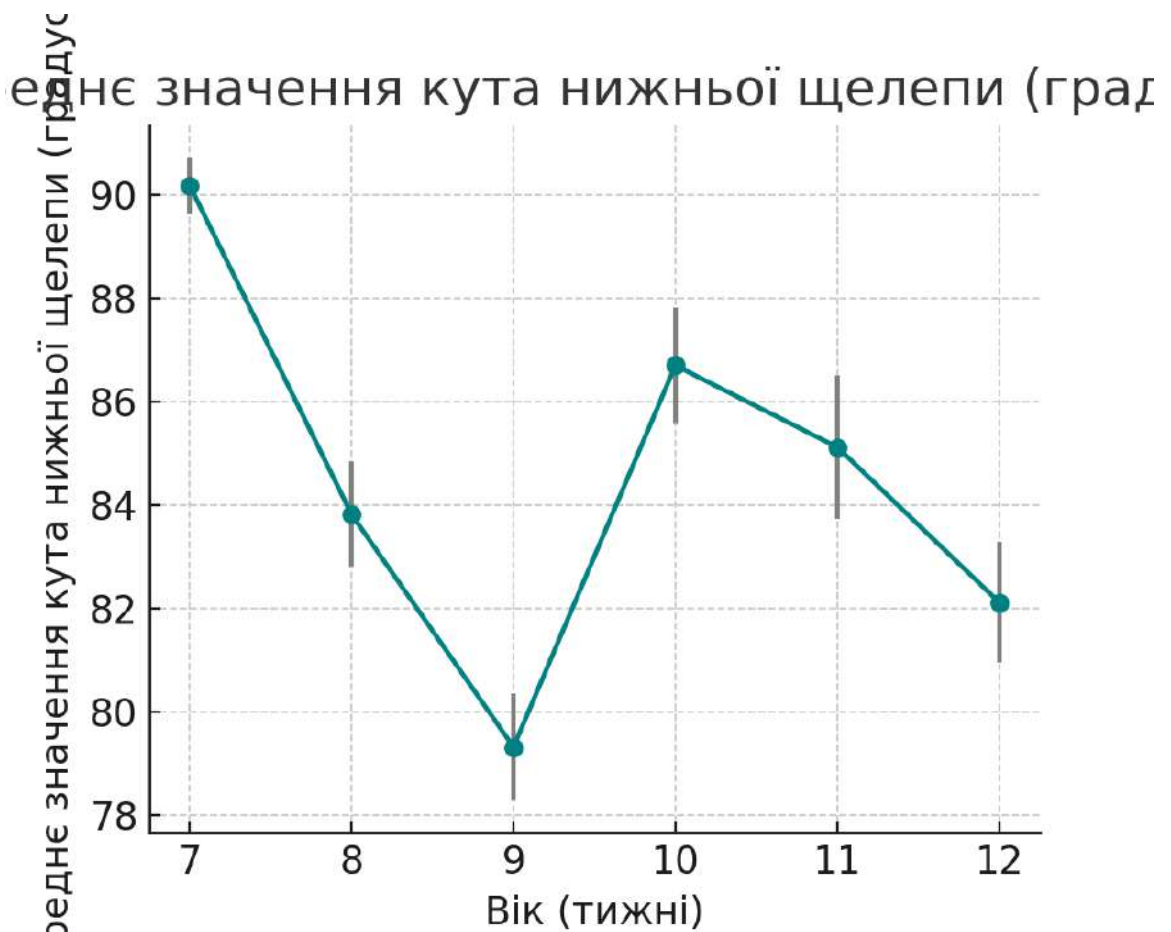


Рис. 5.5. Динаміка морфометричних змін величини кута нижньої щелепи у передплідів людини.

9-й і 10-й тижні внутрішньоутробного розвитку визначаються як критичні періоди для морфогенезу нижньої щелепи людини. Це обумовлено інтенсифікацією ростових процесів, що супроводжуються різкими змінами розмірних параметрів органа. Такі динамічні трансформації збільшують ризик виникнення: структурних аномалій нижньої щелепи та вроджених дефектів зубощелепної системи в цілому.

Систематизація літературних даних виявила дефіцит цілісних морфологічних досліджень щелепно-лицевих структур. Наявні дані щодо вікової анатомії нижньої щелепи, особливо закономірностей її розвитку, мають фрагментарний і суперечливий характер, що не відповідає вимогам сучасної клінічної практики. Наші дослідження особливостей онтогенезу хряща Меккеля

та його похідних структур, зокрема нижньої щелепи, формування варіабельності її структури та просторово-часової динаміки у зародковому та передплодовому періодах пренатального онтогенезу створить наукові передумови для: розробки інноваційних профілактичних стратегій, удосконалення методів ранньої діагностики, обґрунтування оптимальних термінів хірургічної корекції вроджених аномалій щелепно-лицевої ділянки.

ВИСНОВКИ

1. Виокремлення зачатків нижньощелепної дуги починається на 3 тижні внутрішньоутробного розвитку людини. На початку 4 тижня пренатального розвитку виявлені нижньо- та верхньощелепні відростки першої зябрової дуги. На 5 тижні внутрішньоутробного розвитку визначається закладка хряща Меккеля. На 6 тижні пренатального розвитку вентральні кінці нижньощелепних відростків першої зябрової дуги сполучаються по сагітальній лінії, утворюючи закладку нижньої щелепи.

2. На 7-му тижні внутрішньоутробного розвитку завдяки зближенню бічних і присередніх носових відростків з лобовим відростком формується антропоморфна структура лиця. Упродовж 8-го тижня розвитку утворюється кісткова основа нижньої щелепи, формуються коміркові відростки. У 9-10-тижневих передплодів відбувається відособлення ротової та носової порожнин, відособлюються емалеві органи, з'являються кути нижньої щелепи та її гілки, утворені гіаліновим хрящем, відзначаються зачатки скронево-нижньощелепних суглобів. У хрящі Меккеля спостерігаються ознаки його дегенерації.

3. На 11-му тижні передплодового періоду пренатального розвитку відбувається пришвидшене зростання довжини кістки нижньої щелепи. На 10-му тижні передплодового періоду розвитку відбувається пришвидшене зростання довжини нижньої щелепи. На початку передплодового періоду розвитку темпи зростання ширини нижньої щелепи сповільнені, але з 9-го тижня пренатального розвитку – прискорюються. Відстань між підборідними отворами нижньої щелепи зменшується на 9-му тижні розвитку, а потім інтенсивно зростає з початку 10-го тижня. Величина кута нижньої щелепи в передплодовому періоді онтогенезу зменшується від $90,18 \pm 0,55^\circ$ (7-й тиждень) до $82,12 \pm 1,17^\circ$ (12-й тиждень), але після різкого зменшення величини цього кута до кінця 8-го тижня ($79,32 \pm 1,03^\circ$) починається інтенсивне його зростання з 9-го тижня.

4. Критичними періодами морфогенезу хряща Меккеля і нижньої щелепи є початок 4-го – середина 5-го тижнів пренатального розвитку (період закладки нижньощелепної дуги та хряща Меккеля), 6-й тиждень (початок формування нижньої щелепи з вентральних відростків нижньощелепної дуги), 9-10-й тижні внутрішньоутробного розвитку (період інтенсивного росту нижньої щелепи), що може спричинити виникнення варіантів будови та уроджених вад щелепно-лицевої ділянки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Процюк ОВ, Линчак ОВ, Поканєвич ТМ. Поширеність в Україні вроджених вад розвитку серед живо-, мертвонароджених і плодів (результати 15-річного дослідження). *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2018; 4(1): 32-38.
2. Лаврів ЛП, Колесник ВВ, Олійник ІО. 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.
3. 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.
4. Brenner E. Human body preservation – old and new techniques. *Journal of anatomy*. 2014; 224(3): 316–344.
5. Маланчук ВО, Копчак АВ, Кришук МГ. Вивчення біомеханіки нижньої щелепи на тривимірних комп'ютерних моделях методом скінченних елементів. *Вісник стоматології*. 2009; 3: 56-62.
6. Carlson, Bruce M. *Human embryology and developmental biology*. Elsevier Health Sciences, 2018. 105-125.
7. Садлер ТВ. Медична ембріологія за Лангманом. Львів: Наутилус; 2001. 550 с.
8. Carstens, M. H. (2023). Embryonic Staging: The Carnegie System. In *The Embryologic Basis of Craniofacial Structure: Developmental Anatomy, Evolutionary Design, and Clinical Applications* (pp. 139-170). Cham: Springer International Publishing.
9. Berkovitz, Barry KB, Graham Rex Holland, and Bernard J. Moxham. *Oral Anatomy, Histology and Embryology-E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2024.

10. Fehrenbach, M. J., & Popowics, T. (2024). *Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy E-Book: Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy E-Book*. Elsevier Health Sciences.
11. Gardner E. Osteogenesis in the human embryo and fetus. *The biochemistry and physiology of bone*. 2012; 3: 77-118.
12. Minervini, G., Marrapodi, M. M., Cervino, G., Franco, R., Lanza, A., Cicciu, M., & Di Francesco, F. (2023). Congenital cranio-facial abnormalities in paediatric population: a systematic review on temporomandibular disorders. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 47(5).
13. Stoustrup, P. B., & Pedersen, T. K. (2024). Acquired Dentofacial Deformity and Asymmetry. *Dentofacial and Occlusal Asymmetries*, 37-52.
14. Leo, J. (2023). Clinical anatomy and embryology. *Luxembourg: Springer Nature*.
15. Leder, S. B., Neubauer, P. D., Leder, S. B., & Neubauer, P. D. (2016). Embryology and anatomy of the oral cavity and pharynx. *The Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale*, 13-32.
16. Parada C, Chai Y. Mandible and tongue development. *Current topics in developmental biology*. 2015; 115: 31-58.
17. Fehrenbach, M. J., & Popowics, T. (2024). *Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy E-Book: Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy E-Book*. Elsevier Health Sciences.
18. 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.
19. Макаp 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.
20. Amano O, Doi T, Yamada T, Sasaki A, Sakiyama K. Meckel's cartilage: discovery, embryology and evolution. *Journal of Oral Biosciences*. 2010;52(2):125-

135.

21. Wyganowska-Świątkowska M, Przysańska A. The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods. *Anatomical science international*. 2011; 86(2): 98–107.
22. 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.
23. Hutchinson EF, L'Abbé EN, Oettlé AC. An assessment of early mandibular growth. *Forensic science international*. 2012; 217(1-3): 233-e1.
24. 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
25. Marur T, Tuna Y, Demirci S. Facial anatomy. *Clinics in dermatology*. 2014; 32(1): 14-23.
26. Kaczkowski H, Porwollik K, Porwollik M, Noga L, Woyton H, et al. Anatomical analysis of preangular mandibular notch in humans. *Folia. Morphol*. 2012; 71(2): 100-104.
27. Berkovitz, B. K. (2018). Anatomy and Embryology of the Mouth and Dentition. In *Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery* (pp. 633-656). CRC Press.
28. 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.
29. 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.

30. German, R. Z., & Palmer, J. B. (2006). Anatomy and development of oral cavity and pharynx. *GI Motility online*.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Крυνьський РР. 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.
35. Zohrabian, V. M., Poon, C. S., & Abrahams, J. J. (2015, October). Embryology and Anatomy of the Jaw and Dentition. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 36, No. 5, pp. 397-406). WB Saunders.
36. Suri S, Tompson BD, Cornfoot L. Cranial base, maxillary and mandibular morphology in Down syndrome. *The Angle Orthodontist*. 2010; 80(5): 861-869.
37. 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.
38. 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.

39. Rusu MC, Săndulescu M, Ciuluvică RC, Şendroiş VM, Didilescu AC. The extramandibular inferior alveolar nerve in cases with severely atrophic lower jaws. *Surgical and radiologic anatomy*. 2012; 34(3): 277-279.
40. 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.
41. 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.
42. Avci S, Ergun T, Aydin E, Kansu L. Sex differences in adult craniofacial parameters. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015; 37(9): 1–10.
43. Protsak TV, Zabrodska OS, Pantişuk KA, Yakovets KI. Congenital anomalies of oral cavity and pharynx (review of literature). *Буковинський медичний вісник*. 2017; 21(2):153-155.
44. Кіреєв СС, Ларченко ВІ. Інтенсивна терапія та періопераційний період у новонароджених дітей з вродженими вадами розвитку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2012; 2 (4): 91–103.
45. 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.
46. Stoll, C., Alembik, Y., & Roth, M. P. (2022). Co- occurring anomalies in congenital oral clefts. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188(6), 1700-1715.
47. 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.
48. Winter RM, Baraitser M. Multiple congenital anomalies: a diagnostic compendium. *Springer*. 2013; 1412.
49. Kosar, R., & Scott, D. W. (2018). Examining the Carnegie Classification

- methodology for research universities. *Statistics and Public Policy*, 5(1), 1-12.
50. Вовк ЮН. Значення індивідуальної анатомічної мінливості у розвиток клінічної анатомії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016; 15(1): 101–104.
 51. Vasin, A. S., Davidov, V. V., & Svirina, J. A. (2018). Construction of computer model in tissue morphometry. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 26(3), 345-350.
 52. Ахтемійчук ЮТ, Слободян АН, Проняев ДВ, Семянив ИА. Исследование закономерностей морфометрических параметров органов и структур в перинатальном периоде онтогенеза. *Морфология*. 2010; 137(4): 22.
 53. Ахтемійчук ЮТ. Дослідження в галузі перинатальної анатомії – основа перинатальної медицини. В: Ахтемійчук ЮТ, редактор. *Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: матеріали 3-го Наукового симпозиуму*; 2012 Квіт 20; Чернівці. 2012, с. 7–16.
 54. Ye, S., Nedzvedz, O., Nedzvedz, A., Ren, T., Chen, H., & Ablameyko, S. (2021). Analysis of the dynamical biological objects of optical microscopy. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 31, 172-184.
 55. 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.
 56. Школьніков ВС. Сучасний стан розвитку досліджень ембріо- та органогенезу людини в Україні. *Вісник морфології*. 2012; 18(2): 426–430.
 57. Tzschentke, B., & Plagemann, A. (2006). Imprinting and critical periods in early development. *World's poultry science journal*, 62(4), 626-637.
 58. 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.
 59. Sadler TW. Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins. 2011:456 p.

60. Hensch, T. K. (2004). Critical period regulation. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27(1), 549-579.