

Результати наукового дослідження, відображені у монографії, поглиблюють і уточнюють відомості про морфогенез структур піднижньощелепної залози людини з позицій епітеліо-мезенхімних відношень та лектиногістохімічних особливостей ембріональних зачатків органу, по-новому висвітлюють гістогенез джерела походження, взаємозв'язок і взаємовплив формоутворювальних процесів піднижньощелепної залози.



ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ
ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ

І. Ю. ОЛІЙНИК • І. Л. КУКОВСЬКА
І. В. МАРЦЕНЯК • Н. В. ТАБАЧНЮК

І. Ю. ОЛІЙНИК • І. Л. КУКОВСЬКА
І. В. МАРЦЕНЯК • Н. В. ТАБАЧНЮК

ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Буковинський державний медичний університет**

**ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ
ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ
У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ**

Монографія

Чернівці
БДМУ
2025

УДК : 611.316.1.018:577.112.85]-053.13/.31

Л 43

*Рекомендовано до друку Вченою радою
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 15 від 25 червня 2024 року)*

**Автори: І. Ю. Олійник, І. Л. Куковська, І. В. Марценяк,
Н. В. Табачнюк**

Рецензенти:

Т. В. ГАРАПКО – доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету МОН України;

Л. Р. МАТЕШУК-ВАЦЕБА – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України;

Т. В. ХМАРА – доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Л 43 Лектиногістохімічні закономірності диференціювання піднижньощелепної залози у пренатальному онтогенезі людини : монографія /
І. Ю. Олійник, І. Л. Куковська, І. В. Марценяк, Н. В. Табачнюк.
Чернівці: БДМУ, 2025. 263 с., 90 рис., 18 табл., 292 джерела
(бібліографія: с. 238–263).

ISBN 978-617-519-123-1

Результати наукового дослідження, відображені у монографії, поглиблюють і уточнюють відомості про морфогенез структур піднижньощелепної залози людини з позицій епітеліо-мезенхімних відношень та лектиногістохімічних особливостей ембріональних зачатків органу, по-новому висвітлюють гістогенез джерела походження, взаємозв'язок і взаємовплив формоутворювальних процесів піднижньощелепної залози.

УДК : 611.316.1.018:577.112.85]-053.13/.31

ISBN 978-617-519-123-1

© І. Ю. Олійник, І. Л. Куковська, І. В. Марценяк,
Н. В. Табачнюк, 2025

© БДМУ, 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗУ ОРГАНІВ І ТКАНИН	7
1.1. Лектиногістохімічні дослідження та ембріогенез	7
1.2. Оцінка інформативності методів діагностики при дослідженні морфогенезу піднижньощелепної залози	19
1.3. Пріоритети в сучасному дослідженні пренатального морфогенезу органів і тканин голови та шиї	28
1.4. Можливість дослідження та використання стовбурових клітин великих слинних залоз	32
1.5. Морфологічні передумови розвитку природжених вад та набутої патології слинних залоз	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1. Матеріал дослідження	42
2.2. Методи дослідження	46
2.2.1. Лектиногістохімічні методи дослідження	49
2.2.2. Метод макроскопічного дослідження	49
2.2.3. Метод мікроскопічного дослідження	50
2.2.4. Макромікроскопія топографоанатомічних зрізів	52
2.2.5. Методи реконструювання	53
2.2.6. Метод морфометричного дослідження	57
2.2.7. Метод статистичної обробки	58
2.3. Інноваційне забезпечення дослідження	59

РОЗДІЛ 3. ОРГАНОГЕНЕЗ І СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАРОДКІВ ТА ПЕРЕДПЛОДІВ ЛЮДИНИ	62
3.1. Органогенез піднижньощелепної залози в зародковому періоді пренатального онтогенезу	62
3.2. Синтопія та морфологічні особливості піднижньощелепної залози в передплодовому періоді	73
РОЗДІЛ 4. ЗМІНА МОРФОЛОГІЧНИХ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАЧАТКІВ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ ЗАЛОЗ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ	124
РОЗДІЛ 5. ЗАКОНОМІРНОСТІ ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНИХ АСПЕКТІВ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ЗАЧАТКА ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ В РАННЬОМУ ПРЕНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ	153
5.1. Лектиногістохімічні закономірності диференціювання епітеліальних і мезенхімних складових зачатків піднижньощелепної залози людини	153
5.2. Лектиногістохімічні закономірності диференціювання епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози та ротової порожнини людини	164
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	200
АНОТАЦІЯ	235
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	238

ПЕРЕДМОВА

Сучасна анатомія людини [1–3] синтезує дані суміжних і споріднених до неї дисциплін (гістології, цитології, ембріології, біохімії, порівняльної анатомії, фізіології, біофізики тощо), розглядає форму і будову органів, систем і організму людини в цілому як продукт спадковості, що змінюється, залежно від певних умов біологічного і соціального середовища та виконуваної організмом роботи, як у часі (філо-, онтогенез), так і просторі (різних географічних регіонах) [4–6]. Слинні залози є предметом постійної уваги теоретичної та клінічної медицини [7–13], оскільки запити клініки [14–16] і розвиток сучасної щелепно-лицевої хірургії [17–20] потребують подальшої розробки питань їхньої вікової і клінічної анатомії.

Завдяки успіхам генетики й біології значно розширилися знання про молекулярні основи і механізми гісто- і органогенезу [21]. Однак, нова наукова інформація отримана, в основному, в експериментах на тваринах [22, 23] і далеко не завжди може бути перенесена на гістогенез зародка чи ембріона людини. З іншого боку, анатомію великих слинних залоз вивчали постнатально на трупному матеріалі з використанням методів макро- і мікропрепарування [24, 25], а сучасні комплексні дослідження пренатального морфогенезу піднижньощелепної залози відсутні. Подані ж у класичній ембріологічній літературі та опубліковані у вагомих виданнях дані в деталях не розкривають ряду спеціальних питань, що дискутуються. Інформація стосовно часу виокремлення різних зачатків людини в наукових джерелах перенасичена неточностями, а в багатьох випадках навіть суперечлива, що, очевидно, пов'язано з недосконалістю існуючих на сьогоднішній день періодизацій ембріогенезу і критеріїв визначення віку зародків та плодів людини [26].

Використання лектинів для вивчення процесів морфогенезу є перспективним напрямом у розвитку морфології та молекулярної біології [27, 28]. Високо видо- і тканинспецифічні лектин-рецепторні системи є тонкими тестами на нормальність розвитку і зміну морфофункціонального стану органів та організму в цілому. Покажемо, що характер топографії рецепторів лектинів залежить від ступеня диференціювання складових клітинних популяцій. Динаміка тканинних і клітинних глікокон'югатів у процесі диференціювання підлягає певним закономірностям, що власне й дозволяє застосовувати лектини в ембріологічних дослідженнях. Автори публікацій [29–34] підкреслюють важливу роль лектин-рецепторних взаємодій на послідовних етапах ембріогенезу. Дослідники пренатального морфогенезу привушної залози людини [31–33] вказують на доцільність і перспективність вивчення лектиногістохімічних особливостей раннього пренатального онтогенезу всієї групи великих слинних залоз. Відсутність узагальнюючих робіт, які були б присвячені лектиногістохімічним дослідженням раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози підкреслює актуальність саме такого пошуку [35–37].

Автори

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗУ ОРГАНІВ І ТКАНИН

Кінець минулого століття – початок ХХІ століття відзначені значним прогресом у створенні нових лабораторних діагностичних методик і широким практичним впровадженням сучасних методів імуногістохімічного та лектиногістохімічного досліджень. Розробка нових оптичних приладів і пристроїв та повсякчасне використання цифрових технологій реєстрації та архівування зображень (у тому числі отриманих з мікроскопічних препаратів) створюють передумови для формування нового стандарту якості морфологічного дослідження. За твердженням науковців [38], сучасна гістологічна діагностика характеризується більш високим ступенем достовірності результатів, а високоякісні кольорові цифрові зображення гістологічних препаратів повинні стати переконливим доказом правильності зроблених висновків, що узгоджується і з вимогами сучасної практичної медицини.

1.1. Лектиногістохімічні дослідження та ембріогенез

Термін „лектини” запропонований В. Бойдом у 1954 році і походить від латинського *legere* – вибирати (Boyd, Shapleigh, 1954). Цей термін витіснив у кінці 70-х років минулого століття тривалий час вживаний термін „фітогемаглютинін”. Лише для лектину насіння квасолі звичайної назва фітогемаглютинін використовується і сьогодні [39]. Причинами зміни термінології стали виявлення лектиноподібних молекул крім рослин у вірусів, бактерій, грибів і тваринних організмів. Крім того, не всі лектини аглютинують еритроцити, тобто відповідають терміну „гемаглютинін”. Визначення терміну „лектин” із моменту його введення уточнювалось

неодноразово. Тому з 80-х років утвердилось визначення лектинів як групи білків не імунного походження, що володіють властивостями зворотно і вибірково зв'язувати вуглеводи і вуглеводні детермінанти біополімерів без змін їх ковалентної структури (Луцик О. Д. та ін., 2017) [39].

На комерційній основі лектини сьогодні випускаються в багатьох країнах світу. Крім чистих препаратів лектинів виготовляються їх похідні, мічені пероксидазою та флюорохромами (ФІТЦ, РІТЦ тощо); біотинільовані лектини та іммобілізовані на агарозі та інших носіях; випускаються лектини мічені колоїдним золотом, феритином, фосфатазою. У ряді випадків є доступними окремі ізоформи лектинів [40].

Серед найбільших фірм-виробників можна назвати: Sigma Chemical corporation, E. Y. Laboratories, P. L. Biochemicals, Vector-Laboratories, Bio-Rad, Calbiochem, тощо (США); Serva, Boehringer Mannheim, Medac, Fluka (Німеччина); Industrie Biologique Francaise (Франція); Pharmacia (Швеція); Miles Ida (Ізраїль); Hohnen Oil Company, Muruzen Sekiyu (Японія); Hygrochemicals (Індія); BDH Chemicals (Великобританія). Багато з вище згаданих компаній є транснаціональними і мають відділення в багатьох країнах. Існують спеціалізовані лабораторії в ряді інших країн (Данія, Канада, Чехія). В Україні лектини та їх похідні, починаючи з 1990 року, виготовляє НВК „Лектинотест” (м. Львів) [33].

Сьогодні добре відомо, що вуглеводні залишки, які входять до складу глікопротеїнів тваринної клітини, відіграють ключову роль у процесах морфогенезу, забезпечуючи міжклітинні та клітинно-матриксні взаємодії [41]. Зміна вуглеводного репертуару клітинної мембрани може призвести до незворотних наслідків у ембріогенезі, розвитку лізосомальних хвороб чи малігнізації в постнатальному періоді [42, 43].

Вивчення експресії вуглеводів на клітинних мембранах дозволяє

робити висновок про інтенсивність процесів морфогенезу [44]. Лектини, завдяки селективному (вибірковому) зв'язуванню з вуглеводними залишками, визнано найбільш інформативними молекулярними зондами, що дозволяють проводити ідентифікацію глікокон'югатів та вивчати динаміку їх експресії на клітинних мембранах [39].

На даний час є велика кількість лектинів (переважно рослинного походження) адаптованих для вивчення і характеристики клітин і тканин людини. Набори для виявлення рецепторів до лектинів варіюють за вуглеводною специфічністю, кількістю використовуваних лектинів і включають в окремих випадках до кількох десятків найменувань. У класифікації лектинів за вуглеводною специфічністю виділяють групи, які специфічні до N-ацетил-D-глюкозаміну (*NAcGlc*), N-ацетил-D-галактозаміну (*NAcGal*), N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти (*NAcNeu*), D-галактози (*DGal*), D-манози (*DMan*), D-глюкози (*DGlc*), L-фукози (*LFuc*), а також група лектинів із змішаною специфічністю. Існує кілька варіантів класифікацій, які ґрунтуються на спільності функцій та вуглеводній специфічності. Автори [45] наводять класифікації лектинів: за вуглеводною специфічністю, за виконуваними функціями, за походженням, за біологічною активністю та за будовою молекули. Сучасну класифікацію лектинів у якості універсальних регуляторних молекул біологічних систем дають Radhakrishnan A. та ін (2022) [46].

Останнім часом появилась велика кількість робіт, присвячених лектиногістохімічним дослідженням у морфології [41, 47–49]. Так автори [50], вивчали загальну морфологію та цитотопографію рецепторів лектинів у структурних компонентах шкіри потомства щурів у пренатальному та ранньому постнатальному періодах на тлі експериментального гіпотиреозу материнського організму. Лектиногістохімічне дослідження [51] дозволило

деталізувати морфофункціональні зміни в кардіальній, фундальній та воротарній частинах стінки шлунку щурів за умов експерименту; показати зміни експресії рецепторів сіалоспецифічних лектинів, як маркерів порушення захисної функції слизу поверхнево-ямкових епітеліоцитів або посилення проліферативних процесів; за участі галактозоспецифічних лектинів оцінити стан секретоутворення, дозрівання секреторних гранул і їх виведення у просвіті залоз, судити про мітотичну активність епітеліоцитів; показати, що фукозо- і маннозоспецифічні маркери можуть слугувати для оцінки якості слизової секреції епітеліоцитами шлунку.

На думку ряду авторів [52–55] найбільш актуальним є вивчення розподілу рецепторів до лектинів у імуноморфології, оскільки роль імунної системи в регуляції процесів морфогенезу та підтримці гомеостазу поза будь-якими сумнівами. Застосування методів лектинової гістохімії дозволяє специфічно виявляти в гістологічних зрізах тканин певні типи клітин, які не вдається виявити під час стандартного гістохімічного забарвлення.

Аналіз динаміки експресії рецепторів до лектинів на клітинних мембранах дозволяє не тільки давати відповідь про морфологію клітини, але й робити висновок про рівень її функціональної активності, здатність до міграції, фагоцитозу, початок дистрофічних незворотних змін та апоптоз [56, 57]. Виявлення рецепторів до лектинів на клітинних мембранах дозволяє розмірковувати про ступінь диференціювання клітин зокрема та тканини в цілому [58].

Рецептори клітинної поверхні можуть представляти собою складні асиметричні просторові конфігурації, як правило, з високим вмістом у них гліканів. У випадку важливості лектинового міжклітинного розпізнавання на клітинній поверхні експресується підвищена кількість копій розтягнутих полідоменних рецепторних лектинів (наприклад, у макрофагів).

Водночас зростає здатність рецепторних лектинів до динамічної кластеризації в мембрані зі збільшенням кількості рецепторів на одиницю поверхні у відповідь на зовнішній сигнал, що негайно модулює активність внутрішньоклітинних ферментних каскадів [59].

Лектини використовують як маркери нормальних і патологічних клітин та тканин, а також при визначенні групи крові людини [60–66]. У онкогематології застосування набору лектинів, специфічних до різних вуглеводних детермінант, дозволяє вивчити клітини різних ростків гемопоєзу у пренатальному та постнатальному онтогенезі на різних стадіях їх дозрівання, дослідити клітинні і неклітинні компоненти мікрооточення в умовах нормального кровотворення, а також при різних формах пухлин системи крові у людини [42, 67–70].

Дослідженнями [71] лектинозв'язуючих вуглеводних структур поверхневих мембран лімфоцитів у хворих на В-клітинні неходжкінські лімфоми низького та високого ступеня злоякісності за допомогою 12 лектинів основних груп вуглеводної специфічності продемонстровано відмінності лектинового фенотипу малігнізованих лімфоцитів при неходжкінських лімфомах різних ступенів злоякісності. При неходжкінських лімфомах без ознак лейкоїзації дослідниками (О. О. Шалай, В. Є. Логінський, 2008) виявлено зміни вуглеводних детермінант клітин крові, які свідчать про наявність у кровообігу мінорної популяції лімфоцитів злоякісного клону.

Загалом, лектиногістохімічні дослідження сьогодні широко ввійшли у практику досліджень і використовуються в експериментальній стоматології [72–76], неврології [77], кардіології [78], нефрології [79], гастроентерології [80], судово-медичній практиці [81], акушерсько-гінекологічній практиці [82, 83], дослідженні проблем непліддя [84] тощо.

Викристалізувались своєрідні напрямки з експериментальних та

лектиногістохімічних досліджень, проведених за участі лабораторних тварин. Зокрема, автори [85, 86] дослідили лектиногістохімічну характеристику клітин суглобового хряща щурів у ранньому постнатальному періоді в нормі та експерименті.

Науковці Української медичної стоматологічної академії (Полтава) [87] показали, що травмування протоки піднижньощелепної залози в щурів упродовж 30 діб призводить до розвитку травматичного сіаладеніту. Введення скевенджера пероксинітриду L-селенометіоніну суттєво обмежує морфофункціональні порушення піднижньощелепної залози за умов травматичного сіаладеніту, сприяє збереженню секреторної активності секреторних клітин кінцевих відділів і системи проток, запобігає зменшенню висоти епітеліоцитів і збільшенню середнього діаметру просвітів, має певну антиексудативну дію – порушень мікроциркуляції не відбувається. Можна сміливо стверджувати, що дані дослідження не поступаються за актуальністю зарубіжним аналогам [88].

На наш погляд, за останні десятиліття суттєве значення для розуміння важливої ролі лектин-рецепторних взаємодій на послідовних етапах ембріогенезу мало опублікування наукових повідомлень низки авторів [30, 89]. Показовим є те, що характер топографії рецепторів лектинів залежить від ступеню диференціювання складових клітинних популяцій. Динаміка тканинних і клітинних глікокон'югатів у процесі диференціювання підлягає певним закономірностям. Власне це й дозволяє застосовувати лектини в ембріологічних дослідженнях [33, 39], які мають ще несистематизований та, часом, випадковий характер.

Дослідження авторів [90] показали, що на послідовних етапах гісто- і морфогенезу нервової системи відбувається постійна перебудова лектин-рецепторних систем. До цього роботи, присвячені цим питанням, були

малочисельними, виконувались, в основному, на лабораторних тваринах і не проводили паралелей з особливостями топографії рецепторів лектинів дорослого мозку. Вивчення і картування місць зв'язування лектинів структурами мозкових півкуль ембріонів людини дозволило авторам [90] виявити суттєві відмінності їх топографії порівняно до локалізації в рухових і чутливих зонах кори дорослого здорового мозку.

Можлива поява ембріональних рецепторів лектинів кори великого мозку при злоякісній пухлинній патології тієї ж зони може слугувати раннім діагностичним тестом на малігнізацію процесу [91], що створює об'єктивну основу для обґрунтування об'єму оперативного втручання і наступних лікувальних заходів.

Специфічна гістотопографія рецепторів лектинів зумовлює різну локалізацію і різноспрямований розвиток клітин зародка [92]. Даним дослідженням встановлено, що у тканинах 10-тижневого ембріона людини виявляється специфічна локалізація різних рецепторів лектинів, а серед виявлених рецепторів лектинів ідентифікуються структури N-гліканів. Рецепторам лектинів властивий як рівномірний (серце, мезенхіма тулуба), так і дискретний характер (легеневий стовбур, хрящова тканина) розподілу в тканинах і органах. Помітні відмінності у щільності розподілу рецепторів лектинів автори [92] пов'язують із різним ступенем диференціювання популяцій клітин різних ембріональних тканин, що розвиваються.

У процесах адгезії клітин приймають участь рецептори лектинів, які мають кінцеві залишки D-галактози і глікокон'югати, що містять N-ацетил-D-галактозамін. Ряд авторів (Goswami S. et al., 2003; цитовано за [92]) висловили думку про те, що надлишок галактози перешкоджає міграції ембріональних клітин (у щурів).

Лутай Н. В. та ін. (2004) [92] допускають, що накопичення специ-

фічних глікокон'югатів на поверхні окремих популяцій клітин зародка відображає процеси сортування й інтеграції клітин, які наділені подібними потенціями. Із дозріванням ембріональних тканин відзначається тенденція до зменшення вмісту глікокон'югатів з кінцевими нередукованими залишками D-галактози (рецепторів лектинів арахісу, кліщовини) і збільшення вмісту рецепторів лектину зав'язі пшениці, що містить кінцеві залишки сіалових кислот. В основі цього явища найчастіше лежить механізм маскування кінцевих залишків D-галактози сіаловою кислотою.

Цей процес є характерним для глікокон'югатів, що набувають дефінітивної структури ентероцитів товстої кишки людини. Також можливим є маскування кінцевих залишків D-галактози залишками гіалуронової кислоти, як під час дозрівання клітин печінки людини [39].

Специфічну локалізацію рецепторів лектинів арахісу і сої було продемонстровано при вивченні морфогенезу серця ссавців [93].

Органні особливості раннього гістогенезу похідних різних зародкових листків у людини дослідила Шаповалова О. Ю. (2003) [94]. Морфологічне, гістохімічне, лектиногістохімічне та морфометричне дослідження проведено на ембріонах людини перших 12-ти тижнів ембріогенезу. Встановлено, що епітеліальна вистилка дихальної системи формується із ектодерми. Визначено присутність у гістогенезі підшлункової залози, ротової порожнини з її похідними, а також у дихальній системі періодів, що супроводжуються значними тканинними перетвореннями, зокрема, 50–57 доби та 10–11 тижні у розвитку підшлункової залози, 43–45 доби та 11–12 тижні – для дихальної системи, 57–62 доби і 11–12 тижні – для ротової порожнини. Прослідковано ефект послідовного перерозподілу глікополімерів-рецепторів у клітинах, на їх поверхні та у позаклітинних тканинних структурах у процесі органоспецифічного диференціювання епіте-

ліальних і мезенхімних закладок вивчених органів та участь зазначених молекул в епітеліо-мезенхімних взаємодіях, які залежать від гетерогенного походження закладок.

Лектиногістохімічні закономірності пренатального морфогенезу і становлення будови бронхіогенної групи залоз людини описані у роботах Олійника І. Ю. та ін. [32, 33, 95–98]. Встановлені особливості топографо-анатомічних взаємовідношень щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз із суміжними органами та структурами від моменту їх закладки і до народження, а також періоди їх інтенсивного та уповільненого росту. Виявлена індивідуальна і вікова анатомічна мінливість бронхіогенних залоз упродовж пренатального періоду онтогенезу людини. Визначені критичні періоди розвитку та морфологічні передумови можливого виникнення природжених вад бронхіогенних залоз. Використання комплексу методів гістоморфологічних досліджень, цито-, гісто- і лектиногістохімії, біометрії з різними видами статистичного аналізу визначили тканинну природу епітелію бронхіогенних залоз як ектодермальну. Встановлено розташування і доказаний ефект послідовного перерозподілу глікополімерів – рецепторів лектинів у клітинах, на їх поверхні та в позаклітинних тканинних структурах у ході органоспецифічного диференціювання епітеліальних і мезенхімних зачатків щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз.

Визначення гістотопографії галактокон'югатів за допомогою лектинів у ранньому ембріогенезі шкіри людини [99] вказує на накопичення в ембріональних (епітеліальній та мезенхімальній) закладках шкіри людини рецепторів лектину арахісу та зниження кількості рецепторів лектину кліщовини, котрі пов'язують із незавершеністю морфогенетичних перетворень до цього віку.

В експерименті на лабораторних тваринах показано, що зміни у стані рецепторів до лектинів відіграють істотну роль у порушенні гістогенетичних процесів, що втілюється у формуванні вад серця [100]. Автором зроблено висновок, що після впливу тератогенів в ендотеліальних та мезенхімних клітинах серця мишачих зародків на 10–14 добу не синтезується достатня кількість рецепторів до лектинів LAL, PFA та RCA, що відповідають за процеси міграції клітин. Це супроводжується гальмуванням епітеліо-мезенхімної трансформації, процесів проліферації та затримкою міграції клітин, що мають позасерцеве походження. Синтез рецепторів лектинів у кардіоміоцитах мишей виявився більш стійким до впливу тератогенних чинників. Найбільш уразливими є мезенхімні та ендотеліальні клітини [101].

Значне зацікавлення викликає робота [102] з вивчення морфологічних і гістохімічних паралелей у розвитку зачатка верхньої щелепи та окремих структур щелепно-лицевої ділянки людини. Встановлено, що на 10-му тижні внутрішньоутробного розвитку (далі –ВУР) у складі структур щелепно-лицевої ділянки людини чітко визначаються новосформовані гілки нижньої щелепи, утворені гіаліновою хрящовою тканиною. Складові структурні компоненти зачатка верхньої щелепи дещо відстають у розвитку. Упродовж 11–12 тижнів ВУР людини завершується повне розділення ротової і носової порожнин, ще більше формується присінок ротової порожнини, продовжують наростати морфологічні перетворення в твердих і м'яких тканинах органів та структур щелепно-лицевої ділянки, що зумовлено встановленням реципрокних відносин між різними тканинними зачатками. Ключові моменти морфологічних перетворень зубощелепного апарату та суміжних структур у ембріональному періоді розвитку людини наукові джерела подають, в основному, за результатами

окремого вивчення гістогенезу епітеліальних і мезенхімних похідних. Різномірність матеріалу, на якому вони базуються, а також неузгодженість вікової градації ембріогенезу значно утруднюють відтворення цілісної уяви про морфофункціональну організацію всього комплексу та прилеглих структур відповідно до стадій розвитку чи в окремо взятій віковій групі, що значно знижує цінність та прикладне значення таких даних.

Динаміка тканинних і клітинних глікокон'югатів у процесі диференціювання підлягає певним закономірностям [29, 31, 32]. Дослідники пренатального морфогенезу привушної залози людини [31–33] вказують на доцільність і перспективність вивчення лектиногістохімічних особливостей раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепних та під'язикових залоз людини із перспективою подальшого трактування походження всієї групи великих слинних залоз. Водночас, відсутність узагальнюючих робіт, які були би присвячені лектиногістохімічним дослідженням раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози підкреслює актуальність саме такого пошуку.

Перспективність вище зазначеного дослідження перебігу пренатального онтогенезу великих слинних залоз людини (зокрема піднижньощелепної залози) вбачаємо і в порівняльно-видовому аспекті з врахуванням наявних експериментальних досліджень В. О. Антонюк та ін. (2004) [103], згідно з якими вивчення взаємодії лектинів кори і насіння золотого дощу зі структурними компонентами підщелепних залоз морської свинки і під'язикової залози щура вказує на близькість вуглеводних рецепторів на поверхні клітин для обох лектинів. У підщелепних залозах рецептори обох лектинів локалізувалися на поверхні епітеліоцитів протокової системи, про що вказує їх інтенсивне забарвлення обома лектинами (лектином насіння золотого дощу – дещо інтенсивніше) [103].

Таким чином, аналіз сучасних наукових джерел щодо застосування лектиногістохімічних досліджень в морфології та ембріологічних дослідженнях зокрема дозволив дійти наступних висновків:

1. Характер топографії рецепторів лектинів залежить від ступеня диференціювання складових клітинних популяцій.

2. Динаміка тканинних і клітинних глікокон'югатів у процесі диференціювання підпорядкована певним закономірностям, що дозволяє застосовувати лектини в ембріологічних дослідженнях.

3. Ключові моменти морфологічних перетворень зубощелепного апарату та суміжних структур у ембріональному періоді розвитку людини наукові джерела подають, в основному, за результатами окремого (вибіркового) вивчення гістогенезу епітеліальних і мезенхімних похідних. Різноманітність матеріалу, на якому вони базуються, а також неузгодженість вікової градації ембріогенезу значно затрудняють відтворення цілісної уяви про морфофункціональну організацію всього комплексу та прилеглих структур відповідно до стадій розвитку чи в окремій віковій групі, що значно знижує цінність та прикладне значення таких даних.

4. Актуальність продовження дослідження динаміки вуглеводного репертуару клітинних мембран за допомогою методів лектиногістохімії в ембріології очевидна.

5. Вивчення лектиногістохімічних особливостей раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози людини із перспективою подальшого трактування походження всієї групи великих слинних залоз є доцільним і перспективним.

1.2. Оцінка інформативності методів діагностики при дослідженні морфогенезу піднижньощелепної залози

Слинні залози є особливою групою секреторних органів. Мабуть немає інших органів, які здійснювали б таку різноманітність функцій та здійснювали б настільки великий вплив на стан організму, органів ротової порожнини й травну систему в цілому [104, 105]. Однією із загадок, не розкритих і по наш час, є реактивність слинних залоз у відповідь на патологічні процеси в організмі [5, 106, 107].

Вивчення захворювань слинних залоз почалось після опису анатомії трьох пар великих слинних залоз (Wharton T., 1656; Stenson N., 1662; Nuck A., 1685) [5]. Сьогодні частота захворювань великих слинних залоз у різних групах населення становить від 0,6 до 1,5 % [12, 104, 108–110]. Зниження загальної імунологічної реактивності організму, яке все частіше спостерігається у клініці, призводить до росту частоти запальних та реактивно-дистрофічних захворювань щелепно-лицевої ділянки і, зокрема, слинних залоз [11]. Спеціалісти [111–113] все частіше акцентують увагу на те, що під час постановки діагнозу, не зважаючи на його сумнівну очевидність, необхідно ґрунтуватися на даних додаткових методів дослідження, пам'ятати про можливий атиповий перебіг патологічного процесу. З їх допомогою можна проводити складну диференційну діагностику захворювань слинних залоз, органів ротової порожнини, встановлювати попередній діагноз, алгоритм обстеження та кінцевий діагноз.

Із патологією слинних залоз у щоденній практиці найчастіше мають справу щелепно-лицеві хірурги, радіологи, лікарі ультразвукової діагностики. Клінічне обстеження, зазвичай, не є достатнім для визначення стану піднижньощелепної залози. У переважній більшості випадків необхідним є проведення додаткових методів інструментального дослідження.

Сіалографічну діагностику захворювань піднижньощелепних та привушних залоз описано в низці робіт [114–116]. Авторами [115] встановлено, що сіалографічна картина має свої характерні особливості для кожного захворювання великих слинних залоз, що дозволяє їм рекомендувати сіалографію для первинної діагностики та диференційної діагностики як непухлинних так і пухлинних захворювань великих слинних залоз.

За твердженням авторів [110, 117, 118] непухлинні захворювання слинних залоз простежують від 3,4 до 4,5 % усіх випадків патології щелепно-лицевої ділянки. Пухлини слинних залоз становлять близько 4 % у структурі новоутворень голови та ший [119, 120]. Найбільш часто вони виникають у привушних (90 %), рідше – у піднижньощелепних залозах (5 %), під'язикових (0,1 %) та малих слинних залозах (4,9 %). Злоякісні новоутворення піднижньощелепної залози становлять 0,4–0,8 % всієї онкологічної патології [121] і 12–48 % у структурі всіх захворювань великих слинних залоз [119, 122, 123].

Серед додаткових методів інструментального дослідження найбільшого поширення набув метод ультразвукової діагностики (УЗД) як доступний, неінвазивний та об'єктивний метод, не пов'язаний з променевим навантаженням [124, 125].

Ряд авторів [126, 127] відзначають, що в людини поверхнева локалізація піднижньощелепної залози (як і всіх великих слинних залоз) є оптимальним фактором для ультразвукового дослідження високої роздільної здатності.

На особливості обстеження великих слинних залоз у нормі і при патологічних станах вказує низка робіт [128–130]. Наукові джерела наводять дані про доцільність використання УЗД для діагностики сіалозів,

сіалоаденітів, слинокам'яної хвороби, пухлин піднижньощелепної залози, під'язикових та привушних залоз людини [129, 131–134]. Але думки про променеву семіотику захворювань слинних залоз і можливості променевих методів їх діагностики, незважаючи на опубліковані роботи, залишаються дискусійними [11, 135, 136].

Ультразвукова діагностика проводиться з використанням високо-частотних (7–12 МГц) лінійних датчиків. При обстеженні піднижньощелепної залози найбільш інформативним є поперечне сканування. Поздовжні зрізи допомагають уточнити локалізацію патологічних вогнищ та візуалізувати судини [119, 137].

Піднижньощелепна залоза знаходиться у задній частині піднижньощелепного трикутника, сторонами якого є переднє та заднє черевце двочеревцевого м'яза та тіло нижньої щелепи. Простір спереду залози вповнений сполучною тканиною та лімфовузлами. У загальному, форма піднижньощелепної залози у поздовжньому та поперечному перерізах є близька до трикутної [131, 138].

Протока піднижньощелепної залози прямує від воріт залози до краю щелепно-під'язикового м'яза, далі огинає вільну частину м'яза і підходить до отвору в під'язиковому гребені вздовж медіальної поверхні під'язикової залози [138, 139]. На думку цих авторів протока Вартона визначається лише при її дилатації, однак зазначають, що вона стає добре візуалізованою і в звичайних випадках при виконанні додаткових косих зрізів.

Автори [138] відзначають, що піднижньощелепна залоза на ехограмі має чітку капсулу, є гомогенною, ізоехогенною (подібно до привушної залози). На УЗД високої роздільної здатності візуалізуються внутрішні залозисті протоки, які виглядають як множинні дискретні тонкі лінійні

ділянки. Вільний край щелепно-під'язикового м'яза розділяє залозу на поверхневу та глибоку частки. Лицева артерія перетинає паренхіму піднижньощелепної залози. Лицева вена проходить уздовж передньоверхньої частини залози, в її задньому відділі може бути гілка, що з'єднує її із занижньощелепною веною. Медіально знаходиться язикова артерія та вена [140]. Дослідженню кровопостачання великих слинних залоз у нормі та при патології присвячено незначну кількість робіт [7, 141]. Ряд авторів вказують на те, що кольорове доплерівське картування є необхідним при виявленні додаткових утворень великих слинних залоз у сірошкальному режимі [133,142].

У публікації [138] зазначено, що в окремих пацієнтів (з ожирінням, після променевої терапії ділянки ший) паренхіма слинних залоз може поглинати ультразвукові хвилі, таким чином неможливо візуалізувати не тільки глибокі структури, а й нижній край піднижньощелепної залози. Важливим є обстеження обох із парних слинних залоз для виключення непальпованих утворень, тому що існує можливість білатеральних захворювань (наприклад, Вартонова пухлина). Як частину ультразвукового обстеження піднижньощелепної залози слід включити дослідження шийних лімфовузлів (регіональних шляхів лімфовідтоку).

В окремих випадках за допомогою УЗД не вдається обстежити піднижньощелепні залози через особливість локалізації патологічних утворень, що знаходяться позаду акустичної тіні нижньої щелепи. У таких пацієнтів є необхідним виконання комп'ютерної томографії (КТ) чи магнітно-резонансної томографії (МРТ) [138, 140].

Проведення КТ чи МРТ рекомендують автори [130, 133, 137, 138] при підозрі на наявність злоякісних новоутворень для оцінки глибоких лімфовузлів та можливої інфільтрації кісток і структур, які не вдається

візуалізувати під час УЗД (наприклад, бічний глотковий простір, основа черепа).

КТ використовується для оцінки стану великих слинних залоз, в основному, при підозрі на наявність у них об'ємних новоутворень. Методика дозволяє визначити точну локалізацію процесу, одночасно обстежити парні залози і регіональні структури, які мають діагностичне значення при захворюваннях слинних залоз. КТ здійснюють на сканері 3–4 покоління (час сканування 2–5 сек. в аксіальній проекції з кроком 5 мм і товщиною зрізу 1,5–5,0 мм). Для обстеження великих слинних залоз використовують декілька методик: а) КТ без контрастування; б) КТ з одночасним контрастуванням вивідних проток досліджуваних великих слинних залоз; в) КТ із підсиленням зображення паренхіми великих слинних залоз шляхом внутрішньовенного введення контрастної речовини для вивчення реально-го зображення великих слинних залоз [133, 138].

При всіх модифікаціях КТ-сіалографії досягається виражене контрастування паренхіми слинних залоз. На томограмах після введення 1–1,5 мл контрастної речовини добре видно паренхіму і контури, взаємозв'язок залоз з оточуючими структурами та внутрішньозалозисті утворення [111, 129].

Для сканування піднижньощелепної залози використовують напів-аксіальні зрізи з краніальним нахилом гентрі -6° . Товщина зрізів становить 3 мм, крок томографування – 5 мм [114].

Згідно повідомлень ряду авторів [114, 139] чутливість КТ при новоутвореннях слинних залоз становить 97,0 %, специфічність – 81,8 %, точність – 94,9 %. КТ виявилась високоінформативною і при діагностиці слино-кам'яної хвороби: чутливість становить 95,5 %, специфічність – 100 %, точність – 98,0 %.

Високий вміст жиру і серозна слина дозволяє легко диференціювати на КТ-зрізах великі слинні залози від оточуючих тканин. Так, наприклад, привушна залоза за рентгенівською щільністю займає проміжне положення між жировою і м'язовою тканинами (від 25 до 10 Н, 10 ± 24 Н, 11 ± 15 Н). Залежно від віку (середньорічне зниження щільності паренхіми залози на 0,5 Н) і тілобудови пацієнтів більш чітко видно залози з більшим вмістом жирової тканини (пацієнти літнього віку і гіперстеніки) [143].

Піднижньощелепна залоза (відносно привушної залози) містить менше жиру і більш в'язку слину, її щільність на КТ-зрізах наближується до щільності м'язової тканини (48 ± 15 Н, 35–60 Н) [143].

МРТ має значно більшу інформативність у плані визначення меж патологічного процесу і взаємовідношення його з оточуючими структурами. Метод дозволяє використовувати низькоенергетичне випромінювання з метою отримання інформації про стан молекул ядер, що дає можливість здійснювати візуалізацію органів на якісно більш високому рівні. Даний метод дозволяє проводити обстеження у будь-якій площині (аксіальній, коронарній, сагітальній і косих), що дає можливість отримання об'ємної інформації про кровоносні судини і нерви як у самій слинній залозі, так і в оточуючих тканинах [106, 136, 143, 144].

МРТ слинних залоз проводять на апаратах з напруженістю постійного магнітного поля 0,2–0,5Т з використанням головної спіралі [143, 145], товщиною зрізу 4–6 мм та інтервалом між зрізами від 1 до 7 мм. Останнім часом МРТ проводять з напруженістю постійного магнітного поля 1,5 Т з передньою шийною спіраллю.

МРТ достатньо добре візуалізує не тільки привушні і піднижньощелепні, але й під'язикові залози; дозволяє застосовувати метод контраст-

ного дослідження проток слинних залоз, причому як контраст використовується дистильована вода або фізіологічний розчин. Слинні конкременти мають абсолютну електромагнітну негативність і можуть не візуалізуватися на сканах МРТ або давати дефект сигналу. Абсолютним протипоказанням до проведення МРТ є наявність внутрішньочерепних, внутрішньочерепних феромагнітних кліпс на судинах, наявність в організмі імплантованих біостимуляторів, інфузорів, вагітність у першому триместрі. Відносним протипоказанням є наявність металевих зубних протезів у проекції досліджуваних піднижньощелепних та під'язикових залоз [144]. Наявність протипоказань вимагає ретельного відбору пацієнтів перед проведенням МРТ.

Отже, запропонований рядом авторів [146] алгоритм візуалізації великих слинних залоз у постнатальному періоді розвитку включає безконтрастну та контрастну КТ, безконтрастну та контрастну МРТ; сіалографію, які проводять у різному порядку залежно від клінічних даних. Водночас автори вважають КТ найкращим методом діагностики запальних захворювань, а МРТ – найкращим для оцінки пухлин великих слинних залоз. На думку D. M. Yousem et al. (2008) [147] при обстеженні стану великих слинних залоз методу УЗД приділено недостатньо уваги, хоча при кваліфікованому обстеженні він є не менш інформативним, ніж КТ та МРТ. Цінність методу УЗД полягає також у тому, що можна проводити динамічний контроль у післяопераційному періоді, не піддаючи організм пацієнта променевому навантаженню характерному для рентгенологічних методів обстеження [138, 139].

Оптимальним діагностичним засобом для обстеження плода є сонографія. Запровадження в медичну практику ультразвукового дослідження розвитку плода, пренатальної діагностики відхилень від нормального розвит-

ку, хірургічної корекції деяких дефектів плода вказують на практичне значення анатомічних досліджень у перинатальному періоді [148].

На думку ряду авторів [110, 114] діагностика захворювань слинних залоз, багато з яких мають подібну клінічну картину, є актуальною проблемою сьогодення. Інтерпретація даних променевих досліджень досить часто ускладнюється відсутністю адекватної уяви про нормальну променеву анатомію піднижньощелепної залози та топографію щелепно-лицевої ділянки. На сьогодні найменш вивченими у плані вікової морфології є анатомічні та гістологічні особливості цих органів і структур у пренатальному онтогенезі, який доцільно розподілити помісячно, а в найбільш гострі (критичні) періоди навіть потижнево [149].

Дослідження способів морфологічного вираження прямих і зворотних впливів органів, які розвиваються, один на одного, виявлення їх коадаптацій на основі методів кількісної оцінки структурної організації, онтогенетичних перетворень клітинних популяцій – є одним із найбільш актуальних завдань морфології. Тому будову органів і систем важливо вивчати у зв'язку з основними процесами морфогенезу, на основі даних ембріогенезу [5], а з огляду на зростання перинатальних і неонатальних захворювань, летальності, частоти дитячої інвалідності та зростання від'ємного природного приросту на сучасному етапі ембріологічних досліджень слід реалізувати основний принцип перинатальної медицини – ставлення до плоду як до пацієнта.

Вивчення морфогенезу слинних залоз у пренатальному періоді онтогенезу людини зумовлене особливостями виникнення їх патології [149]. Тоді як морфологія піднижньощелепної залози та методи їх діагностики в дорослих вивчена достатньо добре, питання їх ембріогенезу і перинатальної діагностики суперечливі та неоднозначні. З'ясування особливостей

закладки, розвитку і становлення топографії слинних залоз (у тому числі й піднижньощелепної залози) у пренатальному періоді онтогенезу має важливе значення для цілісного розуміння структурно-функціональної організації слиновидільного апарату та ротової порожнини [5].

Сучасні методи променевої діагностики дозволяють виявляти і диференціювати всі найбільш поширені захворювання великих слинних залоз, визначати стан внутрішньозалозистих і прилеглих структур [110]. Діагностична цінність методів буде закономірно збільшуватись при їх поєднанні [150]. Без порівняльно-анатомічних і порівняльно-ембріологічних морфологічних досліджень практично важко зрозуміти основні закономірності структурної організації та формування патології піднижньощелепної залози, органів ротової порожнини (особливо у ранньому пренатальному онтогенезі людини). Суттєво необхідним, на наш погляд, є формування єдиних нормативних характеристик великих слинних залоз для різних методів дослідження згідно з даними їх пренатальної і постнатальної нормальної анатомії [5].

Отже, спираючись на доступні наукові джерела щодо оцінки інформативності методів діагностики при дослідженні морфогенезу великих слинних залоз (у тому числі й піднижньощелепної залози) можна дійти висновків:

1. Доцільно більш широко впроваджувати сучасні методи візуалізації (УЗД, КТ та МРТ) у програму анатомічних і анатомо-ембріологічних досліджень.

2. З'ясування особливостей закладки, розвитку і становлення топографії піднижньощелепної залози у пренатальному періоді онтогенезу з помісячною та потижневою його деталізацією має важливе значення для цілісного розуміння структурно-функціональної організації слиновиділь-

ного апарату та взаємодії органів і структур ротової порожнини.

3. Актуальним вважаємо розробку і формування єдиних нормативних характеристик піднижньощелепної залози для різних методів досліджень згідно ембріологічних досліджень, пренатальної і постнатальної нормальної анатомії; проведення цілеспрямованих анатомічних і клінічних досліджень з метою зіставлення одержаних результатів.

4. Важливим є комплексування анатоמו-ембріологічних науково-дослідних робіт з науковими програмами кафедр перинатології та перинатальних центрів. Одержані в наукових дослідженнях нові анатомічні факти сприятимуть розробці та обґрунтуванню раціональних діагностичних та лікувальних прийомів у перинатальній медицині.

5. Продовження вивчення топографоанатомічних особливостей групи великих слинних залоз (зокрема, піднижньощелепної залози) у пренатальному онтогенезі та дослідження їх впливу на становлення суміжних структур у комплексі з ембріогенезом ротової порожнини у цілому є і надалі перспективним.

1.3. Пріоритети в сучасному дослідженні пренатального морфогенезу органів і тканин голови та шиї

Упровадження у практику наукових досліджень нових лабораторних та діагностичних методик, нових технічних підходів до їх виконання зумовило новий поштовх до проведення науковцями низки досліджень пренатального морфогенезу органів і тканин як людини, так і тварин. Серед великого загалу, на нашу думку, доцільно виділити спектр досліджень, які вивчають гістогенез, ембріогенез, анатомічні, топографічні та вікові аспекти органів та структур голови й шиї.

Гістоморфологічну характеристику щелепно-лицевого апарату

людини на окремих етапах пренатального періоду онтогенезу описано в багатьох наукових працях [151, 152], що зумовило можливість опису вікової динаміки формування щелепно-лицевого апарату людини в ранньому періоді пренатального розвитку. Спираючись на проведені дослідження автори дійшли висновку, що ускладнення морфології різних структурних утворень щелепно-лицевого апарату супроводжується посиленням у них біосинтетичних процесів, які виявляються цито- й гістохімічними методами, що наглядно підтверджує думку [153] про те, що в цитоплазмі різноманітних клітинних елементів у процесі гістогенезу відбувається накопичення глікогену, нейтральних вуглеводних компонентів, загального білка, а в міжклітинній речовині молодій сполучної тканини продовжують накопичуватись глікопротеїни та глікозаміноглікани, які відіграють певну роль у забезпеченні міграції клітин у ембріогенезі.

Застосування каріометричного методу дозволило [154, 155] встановити в дослідженнях позитивну кореляцію між ектодермальним епітелієм і прилеглою мезенхімою, які приймають участь у формуванні щелепно-лицевого апарату людини. На початкових етапах розвитку це підтверджує виселення клітин із епітеліального пласта та їхня участь в утворенні мезенхіми. Числові показники клітинних ядер, поряд з ядерно-цитоплазматичними співвідношеннями, є відображенням структурно-функціонального стану клітин, дозволяють характеризувати їх потенції до розвитку, їх мітотичну активність, ступінь диференціювання, а також передбачити дегенеративні внутрішньоклітинні перебудови (каріолізис, каріомерію тощо) [156].

Сучасні наукові публікації висвітлюють як загальну анатомію органів порожнини рота [157], так і окремі анатомо-морфологічні особливості органів та структур голови й шиї.

Так, методами макроскопії, мікроскопії серій послідовних гістологічних і топографо-анатомічних зрізів, звичайного і тонкого препарування на 7 зародках і 10 передплодах людини з'ясовано [158] особливості розвитку кісток лицевого черепа в зародковому і передплодовому періодах.

У сучасній практиці серцево-судинної хірургії широко впроваджуються новітні хірургічні прийоми (відкрита ендартеректомія з біфуркації сонної артерії з пластикою артеріотомного дефекту, резекція загальної сонної артерії, редресация внутрішньої сонної артерії у загальну сонну артерію), що потребує поглиблених топографоанатомічних досліджень та узагальнень. У зв'язку з цим алгоритм анатомічного дослідження основного судинно-нервового пучка шийі плодів людини запропоновано і апробовано Л. М. Герасим (2012) [159]. Даний алгоритм включає: метод макро- і мікропрепарування, за допомогою якого визначають типову та варіантну анатомію основного судинно-нервового пучка шийі; аналіз топографо-анатомічних зрізів – для визначення синтопії компонентів основного судинно-нервового пучка шийі; метод ін'єкції кровоносних судин – для з'ясування анатомічних особливостей і галуження судин шийі; метод рентгенологічного дослідження – для вивчення рентгенанатомії і скелетотопії судин шийі у плодів; метод морфометрії – для встановлення динаміки змін органометричних параметрів органів та структур шийі; метод статистичної обробки даних, включно з кореляційним та багатофакторним регресійним аналізом.

В останні роки постала потреба у з'ясуванні типової і варіантної анатомії зовнішньої і внутрішньої яремних вен у плодів різних вікових груп, оскільки збагнути структурну організацію певного органа, м'яза чи структури голови й шийі без врахування особливостей венозного відтоку від них у перинатальному періоді онтогенезу людини досить складно. Нещо-

давно авторами [160] започатковано проведення таких досліджень варіантної анатомії яремних вен у плодів.

Проведений науковий пошук та аналіз джерел дозволяє дійти висновку про те, що дослідження слинних залоз із прилеглими структурами у пренатальному онтогенезі є доволі актуальним та пріоритетним для багатьох науковців. Дискусійними та суперечливими є дані про синтопію великих слинних залоз та гістогенез прилеглих до них структур. Сьогодні відомі дослідження морфогенезу привушної та під'язикової залоз у зародковому і передплодовому періодах онтогенезу людини [161–164]; вивчено їхню варіантну анатомію та топографоанатомічні особливості у плодів різного віку [165–167]; описана морфологічна та антропометрична характеристики [168]; досліджено ембріогенез та топографоанатомічні особливості вивідних проток залоз і жирового тіла щоки плодів [169–173]; як складову ложа привушної залози у плодовому періоді онтогенезу людини описано морфологію нижньої щелепи та елементів скронево-нижньощелепного суглоба [174–177].

Водночас у наявних наукових публікаціях низкою авторів [172, 178–181] вказано, що ще недостатньо вивченими на даний час у плані вікової морфології є анатоμο-гістологічні особливості слинних залоз та їх структур у пренатальному періоді онтогенезу. Вивчення ж особливостей закладки, розвитку і становлення топографії слинних залоз упродовж пренатального періоду онтогенезу має важливе значення для цілісного розуміння структурно-функціональної організації слиновидільного апарату та ротової порожнини, взаємодії органів та структур ротової порожнини і залишається одним із актуальних завдань морфології [172]. Вивчення та аналіз доступної наукової літератури останніх десяти років вказав на відсутність досліджень пренатального онтогенезу піднижньощелепної

залози людини із застосуванням сучасних науково-методичних підходів, що робить перспективу таких наукових досліджень актуальною.

1.4. Можливість дослідження та використання стовбурових клітин великих слинних залоз

Зниження секреторної активності слинних залоз та сухість у роті є головною проблемою в лікуванні хворих на злоякісні пухлини голови й шиї [182]. Слинні залози часто є органами-мішенями для радіаційного, запального чи токсичного пошкодження з наступним виникненням гіпосалівації і ксеростомії, що призводить до значного погіршення якості життя хворих. Лікування недостатності слинних залоз сучасна медицина все більше пов'язує зі стовбуровими клітинами і тканинною інженерією [104, 183], оскільки сьогодні беззаперечною є думка про те, що в слинних залозах містяться стовбурові клітини, які можна використати для лікування ксеростомії [184].

Знання про ембріональний розвиток, гомеостаз та регенерацію великих слинних залоз після розвитку їх атрофії є важливими у зв'язку з тим, що трансплантація стовбурових клітин може ослабити процеси гіпофункції і поліпшити якість життя пацієнтів. Для цього треба точно встановити осередок стовбурових клітин у слинних залозах, розробити метод отримання і культивування цих клітин із наступною їх трансплантацією з метою відновлення структури і функціональної здатності слинних залоз [185, 186].

Розуміння регенерації слинних залоз обмежене труднощами виявлення стовбурових клітин і клітин попередників, які мають мультипотентні властивості, проліферуючих клітин, оскільки вважається, що регенерація – це тонко налаштований баланс клітинної проліферації, диференціації та

апоптозу [187].

Регенерацію піднижньощелепної залози одним із перших вивчав М. Minarbe [188]. Шляхом накладання лігатури автор тимчасово порушував відтік слини загальною вивідною протокою та послідовно (на 7–28 доби) вивчав можливості відновлення паренхіми залози. Ним встановлено, що упродовж 28 діб відбувається регенерація секреторних клітин залози. Проведені [189] авторадіографічні дослідження за таких умов показали як гіперплазію ацинарних клітин, так і проліферацію епітеліоцитів вставних проток.

Проліферація клітин вставних проток утворює стовбурову нішу і забезпечує регенерацію секреторних клітин. Із використанням нових точних методів дослідження регенерації клітин встановлено, що вже через 3 доби після перев'язки загальної протоки піднижньощелепної залози з'являються морфологічні маркери регенерації [190]. У клітинах вставних проток, які локалізуються поблизу ацинусів, з'являється амілазна активність [191]. Тобто, клітини вставних вивідних проток можуть редиференціюватися і поповнювати пул зруйнованих ацинарних клітин [192].

Для привушної залози в низці експериментів на тваринах перев'язка загальної вивідної протоки показала, що регенерація сероцитів починається через один день після звільнення протоки від лігатури. Відновлення показників ацинусів, вставних, посмугованих проток на тлі експериментально зумовлених атрофічних процесів відбувалося на 14 добу [193].

Отже, першочерговими завданнями відновної медицини великих слинних залоз є встановлення точної локалізації стовбурових клітин у них, розробка способів їх виокремлення з цих ділянок, умови культивування і способів подальшої трансплантації. У своїх дослідженнях R. He et al. [194] виявили стовбурові клітини у вставних протоках. Їхню думку про те, що

джерелом регенерації гландулоцитів піднижньощелепної залози є саме клітини вставних проток підтвердили Р. С. Denny et al. [195]. Дещо пізніше було доведено, що власне за рахунок клітин вставних проток, які є фенотипово різноманітними, відбувається самооновлення піднижньощелепної залози [196, 197]. Водночас, низка авторів [198, 199] висловила гіпотезу, що у ході регенерації процес диференціації ацинарних клітин відбувається так, як і їхній розвиток в ембріогенезі.

Із метою встановлення місця розташування стовбурових клітин багато досліджень було проведено на тваринах. За їх підсумком науковці схиляються до думки, що стовбурові клітини у слинних залозах, які забезпечують відновлення (регенерацію) як у фізіологічних умовах, так і при патології, розташовуються у стінці вставних проток на межі з ацинусами (шийка вставної протоки) [200].

Шляхом біопсії слинної залози можна отримати стовбурові клітини. У мишей із усіх клітин виокремлювали ті, які експресують *Ascl3*, відомий як *Sgn1* – представник родини генів транскрипційних факторів, які залучені у процеси спеціалізації і диференціації клітини. Враховуючи, що *Sgn1* є регулятором транскрипції саме клітин проток [201] можна вважали їх стовбуровими [202].

Високопроліферативні стовбурові клітини-попередниці, що належать до мультипотентних, і з яких можуть диференціюватися секреторні клітини, епітеліюцити проток і міоепітеліальні клітини виявили у піднижньощелепній залозі новонароджених щурів Т. Kishi et al. [203]. Клітини з високими мультипотентними властивостями отримали у результаті забору клітини піднижньощелепної залози в людей різного віку Y. Tatsuishii et al. [204]. Після виділення клітин претендентів на стовбурові клітини їх культивують *in vitro*. За певних умов стовбурові клітини-

попередниці діляться, утворюють колонії. Середній час подвоєння кількості колонієутворюючих клітин у щурів становить 24,7 години, а при додаванні факторів росту – 13,2 години, що вказує на їхню високу проліферативну активність [203].

За допомогою методів імуноцитохімії і проточної цитометрії найновішими сучасними маркерами (CD133+, CD49f+ і CD24+) у мишей ідентифіковано стовбурові клітини слинних залоз, які після вирощування в триденній культурі було пересаджено радіаційно ураженим мишам з отриманням відновлення функції слинних залоз [205, 206]. Згідно сучасних технологій, культивування стовбурових клітин відбувається з утворенням слинних клітинних сфер (salispheres). У первинних сферах може послідовно відбутися 7 поділів і отримано приблизно 3000 c-kit+ клітин. J. Feng et al. [207] виділяли зі сфер 100–300 c-kit+ клітин, трансплантували їх у слинні залози мишей і спостерігали покращення функціонального стану залоз після радіаційного пошкодження.

Окреме зацікавлення викликають питання трансплантації стовбурових клітин. Ряд дослідників [208, 209] при експериментальній атрофії пересажували їх внутрішньозалозисто і отримали довгострокове відновлення функції залоз. Мічені в культурі флуоресцентним барвником РКН26 клітини через 2 тижні виявлялися у сполучній тканині. Широко розповсюджувалися по залозі (з переважною локалізацією в ділянці пошкоджених ацинусів і проток) – через 4 тижні та не залучали при цьому у процеси регенерації ділянки здорової тканини слинної залози. Наявними є повідомлення про введення стовбурових клітини субкапсулярно з регенерацією в межах однієї часточки. Оригінальною є методика, в якій автори [192] запропонували вводити стовбурові клітини через загальну вивідну протоку. Вищенаведені дані стосуються відновлення залозистої частини слинних

залоз, тоді як питання регенерації стромального компоненту залишаються мало вивченими.

У наукових джерелах наводяться дані про те, що з мезенхімальних клітин привушної залози людини, які можна вважати стовбуровими, при подальшому культивуванні відбувається їхнє диференціювання в адіпогенні, хондрогенні та остеогенні [210]. Виділені зі сполучної тканини слинних залоз клітини-попередниці, окрім цього, трансдиференціюються у клітини з фенотипом ендокринної функції підшлункової залози [211]. Доволі цікавими є дані про те, що при трансплантації клітин-попередниць піднижньощелепної залози шляхом введення їх у ворітну вену, отримали клітини, подібні за імуноцитохімічними властивостями до гепатоцитів [212]. Автори дійшли висновку про можливість клітин слинних залоз диференціюватися у клітини ендодермального походження. Встановлена здатність культивованих епітеліоцитів вивідних проток піднижньощелепної залози свиней експресувати інсулін і альбумін, що характеризує їхню можливість диференціації у β -клітини і гепатоцити [213].

Цікавим є повідомлення А. Maass et al. [214], які в експерименті лабораторно культивували залозисті клітини слинних залоз у присутності матеріалу біопсії міокарда. При цьому залозисті клітини перетворювалися на кардіоміоцитоподібні. Після імплантації таких клітин в ділянку міокарда з інфарктом автори встановили, що в них збільшується експресія специфічних кардіологічних маркерів-протеїнів – тропоніну I, тропоніну T, саркомерного міозину, а також відбувається їх більш активна проліферація. На думку дослідників, щоб досягти ефекту в живому організмі, активовані стовбурові клітини слід доставляти в ділянку інфаркту впродовж тривалого часу.

Судячи з наукових джерел, клітинна терапія привертає все більшу

увагу до питання регенерації слинних залоз. Саме тому й виникає запитання: „Чи можна використати з цією метою інші за походженням стовбурові клітини окрім стовбурових клітин власне слинних залоз?”. Зовсім недавно було показано, що стовбурові клітини червоного кісткового мозку можуть диференціюватися в епітеліоцити слинних залоз *in vitro* [215]. Дослідники мітили стовбурові клітини червоного кісткового мозку наночастинками і культивували у присутності ацинарних клітин та отримували мічені ацинарноподібні клітини. Останнє дозволило їм висловити думку, що такі клітини можна трансплантувати в живий організм. У дослідженнях [216] виявлено, що після пересадки стовбурових клітин червоного кісткового мозку опроміненим мишам у останніх збільшується кількість продукуючої слини. Гістологічно зростає рівень проліферативних процесів у слинних залозах, активно утворюються кровоносні судини. У мишей, яким не трансплантували такі клітини, у залозах підвищується рівень апоптозу.

1.5. Морфологічні передумови розвитку природжених вад та набуті патології слинних залоз

Аналіз сучасної літератури свідчить про фрагментарність відомостей щодо комплексного дослідження пренатального розвитку та обґрунтування передумов розвитку природжених вад піднижньощелепної залози людини. У прямому зв'язку з останнім бачимо можливим розглянути морфологічні передумови щодо розвитку природжених вад лицевого відділу голови та шиї із зазначенням тих незначних повідомлень, які мають відношення до природженої патології великих слинних залоз.

Кожний орган або кожна система органів, як стверджують автори [21], у своєму розвитку можуть піти неправильним шляхом, а при множинних вадах порушення охоплюють відразу декілька систем. Природжені

вади посідають важливе місце у структурі перинатальної та дитячої захворюваності і смертності [217]. На фоні погіршення екологічної ситуації, поширеності шкідливих звичок та інфекційних захворювань для сьогодення важливе значення має зростання якості пренатальної діагностики зі своєчасним виявленням природжених вад як актуальної проблеми охорони здоров'я [218]. Під поняттям “природжена вада” розуміють стійкі морфологічні зміни органа або всього організму, що виходять за межі варіювання їх будови. Зазвичай, природженими називають вади, що виникли під час внутрішньоутробного розвитку внаслідок дії спадкових чи зовнішніх чинників і виявляються у дитини при народженні [217].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я [219, 220], із щорічно народжених у світі 140 млн. дітей багато є інвалідами, оскільки народжуються із серйозними аномаліями. Власне тому одним із основних завдань перинатології на сучасному етапі є обґрунтування ефективних методів профілактики та ранньої діагностики природженої патології.

В останні роки проблема природжених вад набуває особливої актуальності, оскільки за умов зниження народжуваності простежується істотне зростання частоти аномалій [221].

Значний відсоток природжених вад розвитку припадає на лицеву ділянку. Збільшення частоти та різноманітність природжених вад лицевої ділянки людини пов'язані з порушенням нормального органогенезу, що потребує всебічного дослідження процесів закладки і становлення топографії органів і систем, визначення критичних періодів їх розвитку з метою розробки методів їх профілактики [222]. Залежно від тяжкості і виду природженої патології, як повідомляють автори [223], аномалії лицевої ділянки є або можуть бути причиною низки патологічних станів і захворювань як ротової порожнини, так і організму в цілому.

Зародок людини найбільш чутливий до дії тератогенних факторів у так звані критичні періоди розвитку: перший – наприкінці 1-го – початку 2-го тижня вагітності, другий – між 3-м і 6-м тижнями внутрішньоутробного розвитку. Залежно від того, на якій стадії онтогенезу людини подіяв патогенний фактор, розрізняють гаметопатії, бластопатії, ембріопатії та фетопатії [224]. Більшість аномалій виникає упродовж перших двох місяців ембріогенезу оскільки цей період характеризується інтенсивним формуванням всіх органів та систем, тому ембріон найчутливіший до різноманітних шкідливих впливів.

Ряд авторів [225, 226] висловлюють думку про те, що імунодефіцитні стани є дисрегуляторними чинниками, що ведуть до порушень морфогенезу, особливо в ембріональному періоді розвитку. Також підґрунтям для виникнення вад може бути внутрішньоутробне інфікування плода в період органогенезу (перші 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку).

Відповідно до сучасної класифікації [227], серед природжених вад піднижньощелепної залози розрізняють вади проток (ектазія, стриктура), дистопію (гетеротопію) та аплазію слинних залоз; одnobічні, двобічні. Частіше ці вади поєднуються з іншими вадами лицевої ділянки [116, 228].

Відсутність (аплазія) привушної залози описана при мандибулофасціальному дизостозі (синдром Франческетті), який зумовлений дисплазією першої зябрової дуги ембріонального зародка, що виникає з невідомих причин, а також при нижньощелепно-лицевому дизостозі (синдром Томсона), зумовленому затримкою диференціювання в ембріона максилярної мезодерми і недорозвиненням стремінної гілки шило-соскоподібної артерії на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку [229]. Атрезію привушних залоз та відсутність їх проток також описано при синдромі ЕЕС, для якого характерні ектодактилія і синдактилія, ектодермальна

дисплазія, незрощення верхньої губи та піднебіння [230].

Вади розвитку піднижньощелепної залози (гетеротопія, дистопія) трапляються рідко. Авторами [231] описано клінічний випадок спостереження гетеротопії піднижньощелепної залози, яка симулювала бокову кісту шиї. Найбільше зацікавлення до “заблукалої” слинної залози проявляється з позицій розпізнавання та лікування, оскільки дистопована тканина залози може проявляти себе і як пухлинний вузол.

Окремі дослідження [118] присвячені вивченню сіалоаденітів, сіалозів, сіалоаденопатій, природжених аномалій (деформації ацинарно-протокової системи, відсутність слинної залози). Дослідники описують різноманітні морфологічні зміни: звуження та розширення проток, кулеподібні периферійні ектазії, грубі порушення архітекτονіки залози. Важливим є той факт, що дані порушення не вторинні, а є результатом порушення розвитку залози, що згодом, мабуть, стало передумовою виникнення запального процесу [232].

Встановлено [180], що ембріогенез слинних залоз відбувається асинхронно і наприкінці внутрішньоутробного розвитку формуютьвальні процеси в них не завершуються. При формуванні первинної порожнини рота і глотки, розширення останньої супроводжується утворенням чотирьох пар глоткових кишень, спрямованих до ектодермальних зябрових борозен. Відповідно справжні зяброві щілини в людини не утворюються, але при порушенні розвитку можуть формуватися природжені слинні нориці [233].

У процесах нормального ембріогенезу слинних залоз важливу роль відіграє фізіологічна атрезія (фетальна оклюзія) – розростання епітелію, яке закономірно виникає на певному етапі ембріогенезу в природних трубчастих структурах. За даними літератури [234] у слинних залозах

процеси фізіологічної атрезії з подальшою реканалізацією відбуваються на 8-му, 10-му і 13-му тижнях розвитку. Але за певних умов реканалізація може не відбутися, що спричинює розвиток природженої атрезії. В експерименті доведено, що оклюзія трубчастих органів під впливом шкідливих чинників є одним з важливих механізмів виникнення природжених вад на підставі персистувальних фізіологічних обструкцій органів у ембріогенезі.

Аналіз літератури свідчить, що відомості про становлення топографії та обґрунтування морфологічних передумов виникнення природжених вад слинних залоз людини фрагментарні та несистематизовані [235], а окремі аспекти їхнього морфогенезу дискусійні (терміни та механізми розвитку вад піднижньощелепної залози людини) або не розроблені (лектиногістохімічні особливості ембріогенезу залози) [236, 237]. Даний аналіз обґрунтовує потребу в подальшому анатомічному дослідженні піднижньощелепної залози у ранньому періоді онтогенезу людини.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Пренатальний онтогенез піднижньощелепної залози людини вивчений із застосуванням градації періодів внутрішньоутробного розвитку на основі класичної періодизації ембріогенезу і післязародкового онтогенезу людини Г. А. Шмідта (1972), яка визначає: зародковий період – тривалістю 45 діб, передплодовий період – тривалістю 30 діб та плодовий період – 192 доби.

Зацікавлення щодо дослідження ініційоване нарощенням у наукових розробках інтегративного підходу [238], який разом із вченням про індивідуальну анатомічну мінливість органів, систем та форми тіла людини є фундаментом медицини [239, 240].

Реалізацію мети та поставлених завдань досягнуто дослідженням особливостей закладки та перебігу пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози людини у 29 зародків, 60 передплодів і 51 плода людини (всього – 140 об'єктів), які загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями піднижньощелепної залози та розвивалися в матці за відсутності впливів явно виражених шкідливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища.

Матеріал одержували з акушерсько-гінекологічних відділень лікувальних закладів м. Чернівці та області. З урахуванням Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, затвердженої Наказом МОЗ України № 179 від 29.03.2006 р. препарати плодів понад 500,0 г вивчали безпосередньо в Чернівецькій обласній комунальній медичній установі „Патологоанатомічне бюро”.

У дослідженні використано серії гістологічних і топографо-

анатомічних зрізів зародків, передплodів та плоди людини з колекції музею кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича, кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету.

Усі дослідження проведені згідно з методичними рекомендаціями “Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень” [241] та з дотриманням основних положень резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із доповненнями), № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012.

Вік об’єктів дослідження (табл. 1) визначали за таблицями Б. М. Пэттена, Б. П. Хватова, Ю. Н. Шаповалова, А. Б. Кнорре, Г. А. Шмідта на підставі вимірювань тім’яно-куприкової довжини (ТКД) в мм. Довжину зародків, передплodів та плodів наводимо вказуючи ТКД тому, що цей вимір, на думку більшості дослідників [1, 8, 98], має більш практичне застосування.

Місце всіх вивчених нами зародків і передплodів у Міжнародній систематиці класифікацій раннього ембріогенезу наведено в табл. 2 за І. Ю. Олійником із співавт. [242].

У перші два місяці розвитку вік зародків і передплodів визначали після одноденної фіксації (після операції *abrasion*) у 5–6 % розчині нейтрального формаліну, чим досягалася сталість форми драглистого об’єкта, і, як наслідок, уникали небажаних огріхів при визначенні їх віку.

Таблиця 1

Віковий і кількісний склад об'єктів задіяних у дослідженні

Вік об'єктів дослідження	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД), мм	Досліджено об'єктів
Зародки:		
до 4 тижнів	1,4-4,5	5
5 тижнів	5,0-7,0	9
6 тижнів	8,0-13,0	15
Передплоди:		
7 тижнів	14,0-20,0	15
8 тижнів	21,0-30,0	14
9 тижнів	31,0-41,0	10
10 тижнів	42,0-53,0	9
11 тижнів	54,0-66,0	8
12 тижнів	67,0-79,0	4
Плоди:		
4 місяці	81,0-135,0	6
5 місяців	136,0-185,0	9
6 місяців	186,0-230,0	7
7 місяців	231,0-270,0	8
8 місяців	271,0-310,0	8
9 місяців	311,0-345,0	7
10 місяців	346,0-375,0	6
ВСЬОГО:		140

Таблиця 2

Класифікація вивчених зародків і передплодів

Сучасна ембріологічна номенклатура		Досліджений матеріал (зародки, передплоди)		Стадії розвитку за O'Rahilly		Вік, дні (зародки, передплоди)		Рівні розвитку за Streeter
		Розмір (ТКД), мм	Вік, дні	Стадія Carnegie	Розмір (ТКД), мм	За Oliver and Pineau	За Jirasek	
Період післязародкового диска	Ранній період нервового жолобка	1,4	21	9	1,5 - 2,5	20	19 - 21	X
	Ранній і пізній зяброві періоди	3,2 4,0	24	12	3 - 5	26	26 - 30	XII
	Ранній період бруньок кінцівок	5,5 7,0	32 - 34 35	13 14	4 - 6 5 - 7	28 32	28 - 32 31 - 35	XIII XIV
	Пізній період бруньок кінцівок	9	37	15	7 - 9	33	35 - 38	XV
	Період розщепленої губи	10 11-12	38 40	16	8 - 11	37	37 - 42	XVI
Ранній плодовий період		13 14	42-43 43	17	11-14	41	42-44	XVII
		16	45	18	13-17	44	44-48	XVIII
		17 18	46 47	19	16-18	47,5	48-51	XIX
		20 21	49 50	20	18-22	50,5	51-53	XX
		23	52	21	22-24	52	53-54	XXI
		25	55	22	23-28	54	54-56	XXII
		27 30	56 57-60	23	27-31	56,5	56-60	XXIII
Дефінітивний плодовий період		Розмір (ТКД), мм	Вік, тижні	Плодовий період	За А. Шульцом (1926)			Плодовий період
		32	8-9		ТКД, мм	Вік, тижні	-	
		36	9-10		30-39	9	-	
		42-45	10		39-48	10	-	
		56	11		48-58	11	-	
		70	12		58-79	12	-	

Поєднання кількісних, гістохімічних і лектиногістохімічних методів досліджень у серійних зрізах одних і тих же зародків і передплodів стало можливим завдяки використанню тільки парафінової заливки.

Починаючи з 3-го місяця, вік передплodів і плodів визначали одразу при отриманні (до фіксації) шляхом вимірювання ТКД. Фіксацію плodів проводили спочатку 5 % розчином нейтрального формаліну впродовж 7 днів, а потім 30 днів – у 10 % розчині нейтрального формаліну. Вибір фіксуючого розчину зумовлений тим, що саме такий розчин нейтрального формаліну, на думку дослідників, найменше змінює розміри препарату [243].

2.2. Методи дослідження

У вивченні лектиногістохімічних і анатомічних особливостей піднижньощелепної залози людини у віковому аспекті велике значення набувають методологія морфологічного дослідження [244], раціональність алгоритму задіяних методик, адекватність поєднання та наукова результативність зіставлення класичних методів досліджень із сучасними методами візуалізації [245]. Виконання програми анатомічного дослідження піднижньощелепної залози (рис. 1) в раціональній послідовності забезпечує не тільки високу репрезентативність і статистичну цінність отриманих результатів, але й раціональне використання матеріалу. Нами використано комплекс адекватних морфологічних методів дослідження (табл. 3), який включає макроскопію, виготовлення і мікроскопію серій послідовних гістологічних, топографо-анатомічних зрізів зародків і передплodів людини, піднижньощелепної залози плodів різних вікових груп, звичайне і тонке препарування під контролем біокулярної лупи, морфометрію, виготовлення графічних, пластичних і об'ємних (3-D) комп'ютерних реконструкційних моделей, лектиногістохімічні та гістохімічні методи.



Рис. 1. Модель програми анатомічного дослідження піднижньощелепної залози.

Таблиця 3

Методи дослідження піднижньощелепної залози

Вік об'єктів дослідження	Методи дослідження					
	Мікроскопічний	Макроскопічний	Макро- мікроскопія топографо- анатомічних зрізів	Лектиногісто- хімічний	Графічного та пластичного реконструювання	3-D комп'ютерне реконструювання
Зародки:						
до 4 тижнів	5	—	—	5	—	—
5 тижнів	9	—	—	9	—	—
6 тижнів	15	—	—	15	1	—
Передплоди:						
7 тижнів	12	12	7	5	4	—
8 тижнів	12	12	6	6	1	—
9 тижнів	10	10	5	5	2	—
10 тижнів	9	9	5	5	2	—
11 тижнів	8	8	2	6	1	—
12 тижнів	9	9	4	5	—	—
Плоди:						
4 місяці	6	6	3	—	—	—
5 місяців	9	9	2	—	—	1
6 місяців	7	7	3	—	—	—
7 місяців	8	8	5	—	—	2
8 місяців	8	8	4	—	—	—
9 місяців	7	7	1	—	—	1
10 місяців	6	6	5	—	—	—
ВСЬОГО:	140	111	52	61	11	4

2.2.1. Лектиногістохімічні методи дослідження. Після депарафінізації серійні гістологічні зрізи занурювали в 96 ° етанол та для інактивації ендогенної пероксидази інкубували 20 хв. у метанолі, який містив 0,3 % перекису водню. Препарати обробляли з використанням стандартних наборів НВК „Лектинотест” (Львів) у розведенні лектину 1:50 згідно з рекомендованою методикою [246]. Візуалізацію місць зв’язування лектину проводили в системі діамінобензидин–перекис водню. Контроль специфічності реакції здійснювали шляхом виключення зі схеми обробки препаратів діамінобензидину. Для обробки гістологічних препаратів використовували: лектин зав’язі пшениці (WGA), специфічний до N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти і в меншій мірі до N-ацетил-D-глюкозаміну; лектин бузини чорної (SNA), специфічний до N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти і меншою мірою до β-D-галактози; лектин виноградного слимака (HPA) специфічний до N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози (D-галактозаміну); лектин арахісу (PNA) і лектин кліщовини (RCA), специфічні до кінцевих не редукованих залишків β-D-галактози; лектин бульб картоплі (STA), специфічний до N-ацетил-хітотріозаміну (D-глюкозаміну); лектин кори золотого дощу (LABA), специфічний до α-L-фукози; лектин сочевиці (LCA), специфічний до α-D-манози. Скорочене найменування наведено відповідно до міжнародної номенклатури лектинів [46]. Специфічність лектинів до термінальних нередукуючих моносахаридних залишків глікокон’югатів подано відповідно з даними [39, 46, 59]. Буквами α- і β- позначені відповідно α- і β-аномери вуглеводів. Інтенсивність забарвлення зрізів різними лектинами оцінювали в балах методом напівкількісної оцінки.

2.2.2. Метод макроскопічного дослідження. Макроскопічні методи дослідження не тільки не вичерпали своїх можливостей, але і не

втратили дослідницьких пріоритетів у зв'язку з тим, що межують із хірургією та іншими галузями клініки. Нами були використані деякі методики мікрохірургічної анатомії, метою якої є комплексне вивчення будови та топографії дрібних анатомічних структур у макромікроскопічному полі зору, тобто у діапазоні збільшення від 3 до 45 разів, яке забезпечують засоби сучасної оптичної техніки – стереоскопічні мікроскопи, хірургічні лупи, операційні мікроскопи [247]. Використовували стереоскопічний мікроскоп МБС-10 та лупи з різним ступенем збільшення. Для зручності препарування застосовували мікрохірургічний інструментарій. Фіксований у 5-6 % розчині формаліну матеріал промивали впродовж 1-2 діб проточною водою. Вивчення будови та топографії піднижньощелепної залози розпочинали з антропометричних вимірів після маркування препаратів плодів і зовнішнього огляду. Далше – відпрепаровували шкіру і підшкірну клітковину від кута нижньої щелепи до підборіддя, виділяли трикутник Пирогова та відпрепаровували піднижньощелепну залозу із вивідною протокою, поступовим препаруванням виділяли м'язи, судини і нерви, клітковинні та фасціальні утворення. При цьому вивчали форму, загальну будову, топографію, корелятивні взаємовідношення піднижньощелепної залози із суміжними органами, судинами та нервами, проводили їх морфометрію [248]. В окремих випадках ми не порушували синтопії досліджуваних структур анатомічним препаруванням. Дані макроскопічних досліджень протоколювали і фотодокументували [249].

2.2.3. Метод мікроскопічного дослідження. Після вимірювання ТКД свіжі трупи зародків і передплодів людини ранніх стадій розвитку впродовж 15 діб фіксували в 5–6 % розчині нейтрального формаліну. Вибір фіксуючого розчину зумовлений тим, що саме такий розчин нейтрального формаліну, найменше змінює розміри препарату. Після

фіксації впродовж 1–2 діб об'єкт промивали проточною водою, потім занурювали на 24 години в 35° спирт, після чого тотально фарбували борним карміном упродовж 1–3 діб (залежно від розміру препарату). Зневоднення препаратів здійснювали шляхом проведення їх через батарею спиртів зростаючої концентрації (від 30° до абсолютного спирту включно). Препарати заливали в парафін. Проміжним середовищем між спиртом і парафіном був хлороформ. Починаючи з передплідів 18,0 мм ТКД, препарати піддавали декальцинації, для чого їх спочатку занурювали на 24–72 години в 7 % розчин азотної кислоти, а потім, із метою запобігання набряку сполучної тканини, витримували впродовж 24–30 годин у 5 % розчині сульфату натрію і промивали проточною водою протягом доби.

Із використанням санного мікротома з парафінових блоків виготовляли серії гістологічних зрізів в одній із трьох площин тіла (сагітальній, горизонтальній або фронтальній). Товщина зрізів досліджуваних препаратів 5–15 мкм. Зіставлення одержаних даних давало можливість найбільш об'єктивно дослідити будову піднижньощелепної слинної залози, окремих складових ротової ділянки та їх взаємовідношення з прилеглими утвореннями.

Волокнисті структури виявляли імпрегнацією сріблом. Нейтральні вуглеводні компоненти ідентифікували ШЙК-реакцією з паралельним забарвленням зрізів, попередньо оброблених α -амілазою при $t^{\circ} = 36^{\circ}\text{C}$ у термостаті впродовж однієї години. Їх кількісний вміст в умовних одиницях (у. о.) вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 575 нм, а отримані цифрові дані піддавали статистичній обробці, обчислюючи середню арифметичну та її відхилення. Про вміст глікогену і глікопротеїнів у закладках зародків судили за різницею між кількістю ШЙК-позитивних речовин у препаратах, контрастованих без обробки α -

амілазою і після її впливу. Якісний аналіз глікозаміногліканів проведено на зрізах, забарвлених толуїдиновим синім при значеннях рН від 2,6 до 8,4 з відповідними контролюями. Відомо, що при рН 4,0 толуїдиновий синій дає метакхроматичне забарвлення з гіалуроновою кислотою, а нижче 4,0 – із сульфатованими глікозаміногліканами. Толуїдиновий синій при рН 8,4 може змінювати свою колірну гаму, залежно від вмісту тих чи інших біохімічних компонентів у досліджуваних структурах. При цьому, у синій колір (ортохроматично) забарвлюються структурні компоненти, в яких переважають білки. За метакхроматичним забарвленням у бузковий колір судять про присутність білків і глікозаміногліканів у різних співвідношеннях, а червоний колір свідчить про переважання в них вуглеводних компонентів.

Із метою отримання диференційованого поліхромного забарвлення різних тканин застосовувалося додаткове фарбування зрізів на предметних скельцях гематоксиліном і еозином, ліонською синькою, пікрофуксином, індигокарміном за загально прийнятими методиками. Після поміщення зрізів у канадський бальзам препарати вивчали під мікроскопом. Для одержання морфометричних даних використовували окуляр-мікрометр і мікрометричну лінійку. Отримані дані протоколювали.

2.2.4. Макромікроскопія топографоанатомічних зрізів. Для виготовлення топографоанатомічних зрізів матеріал впродовж 1–1,5 місяця зберігали в запропонованому О. Я. Сумко і співавт. (1985) розчині, в якому м'які тканини ущільнювалися, а кісткова тканина піддавалась декальцинації. Ділянку дослідження (голівку плода, або її нижню частину) після цього додатково заливали в желатин, що додатково фіксувало органи та структури, запобігаючи, таким чином, їх зміщенню під час виконання зрізів.

Спеціальним пристроєм із ножем для виготовлення топографо-анатомічних зрізів у одній із трьох площин (фронтальній, горизонтальній або сагітальній) виготовляли зрізи товщиною від 3,0 до 5,0 мм, після чого останні поміщали в 5 % розчин нейтрального формаліну, де зрізи зберігали та використовували для наступного дослідження і демонстрації. Даний метод значно полегшує вивчення топографоанатомічних взаємовідношень піднижньощелепної залози із прилеглими структурами.

2.2.5. Методи реконструювання. Для більш об'єктивного вивчення зачатків органів або ділянок зародків і передплідів використані методи графічного і пластичного реконструювання, які традиційно поширені в ембріологічних дослідженнях анатомічної школи Буковини. Багаторічний досвід застосування цих методів вказує на те, що вони й досі лишаються надійними та інформативними. Результатом реконструювання є одержання збільшеної об'ємної моделі органа чи комплексу органів, що дає змогу скласти цілісну уяву про будову мікрооб'єктів різної конфігурації.

Метод графічного реконструювання здійснюється на горизонтальній площині. Замальовування збільшених через мікропроектор контурів зрізів досліджуваних об'єктів проводили на одному аркуші товстого паперу, причому роль орієнтирів для співставлення зрізів виконували контури сусідніх органів. Шляхом нанесення тіней створювали ефект об'ємності. Враховуючи те, що нам необхідно було виконати реконструкцію ділянки, яка включала декілька структур, ми користувалися поліхромним способом графічної реконструкції, суть якого полягала в тому, що після закінчення замальовування контури необхідних структур підсилювали тушшю або олівцями різного кольору.

Метод виготовлення пластичної реконструкції полягає в тому, що при визначеному збільшенні на попередньо виготовлені воскові пластини

відповідної товщини [250, 251] за допомогою мікропроекційного апарата переносяться контури досліджуваних структур, зберігаючи певну послідовність. Після замальовок контури структур вирізають з воскових пластин і з'єднують згідно спрямовуючих орієнтирів для зіставлення зрізів. Для забезпечення міцності моделей пластини скріплювалися металевими голками з наступним остаточним моделюванням.

Метод комп'ютерного 3-D реконструювання знімає певні вікові обмеження щодо можливості реконструкції органів та структур у пренатальному періоді онтогенезу оскільки не вимагає лише серії гістологічних зрізів, які зі збільшенням пренатального віку об'єкта дослідження за площею починають значно переважати можливості площі предметного скельця, яке застосовується при виготовленні серійних гістологічних зрізів. В основу методу поставлено задачу забезпечення точності відображення архітекtonіки поверхні зрізів макропрепарату (мікропрепарату) при фотографуванні з подальшою його комп'ютерною 3-D-реконструкцією [252].

Для тривимірного реконструювання та морфометрії використовували запропонований авторами [253–255] спосіб. Для цього за загальноприйнятою методикою виготовляли парафіновий блок із препаратом, закріплювали його в об'єктотримачі мікротома, задавали товщину виконання послідовних зрізів (8,0 мкм). На штативі закріплювали цифрове мікрофотографічне устаткування, фокусували оптичну систему на поверхні блока (оптична вісь її повинна бути перпендикулярною до площини руху мікротомного леза), кадрували зображення, моделювали освітлення.

Алгоритм виготовлення тривимірної комп'ютерної реконструкційної моделі (рис. 2) одночасно з виготовленням гістологічних препаратів має таку послідовність операцій:

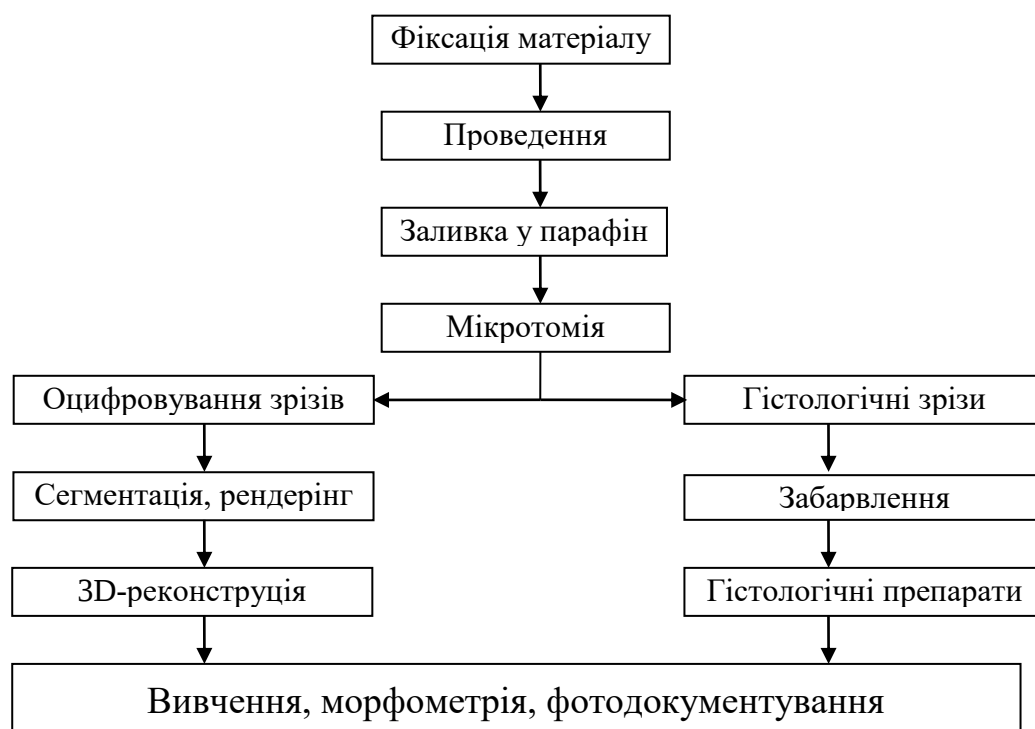


Рис. 2. Алгоритм етапів гістологічного дослідження та тривимірного комп'ютерного реконструювання.

Описово алгоритм (див. рис. 2) включає:

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.

Після кожного робочого руху мікротомного леза фотографували поверхню зрізу 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.

Поверхневий рендерінг, що передбачає окреслення анатомічної структури на кожному зрізі певним кольором (дозволяє чітко уявити їх форму, синтопію, відносні розміри тощо) здійснювали за допомогою графічного маніпулятора Wacom. Крім того, є можливість досить точно проводити морфометрію – визначати розміри, кути, площу, об'єм.

Для того, щоб комп'ютерна реконструкційна модель відповідала всім пропорціям оригіналу 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 препарату та кількості виготовлених з нього зрізів. Наприклад, товщина препарату – 4 мм, а кількість виготовлених зрізів (графічних файлів) – 350. У такому випадку розмір вокселя дорівнює 0,0114 мм (4:350). Досвід показує, 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, виготовле-

них 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 гістологічних зрізів контрастованої судинної (трубчастої) системи органокомплексу (препарату) 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 (наприклад, межа між контрастом у судині та суміжними тканинами без контрасту). Такий спосіб тривимірного реконструювання дозволяє вивчати форму контрастованих трубчастих структур та вимірювати їхній об'єм.

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.

2.2.6. Метод морфометричного дослідження. Усі морфометричні вимірювання проводилися на гістологічних зрізах зародків, передплідів і плідів людини. Вимірювання клітин та їх ядер проводили з урахуванням рекомендації А. Брусиловського: товщина зрізів повинна в 1,5–2 рази переважати величину середнього діаметра вимірюваних ядер. Каріометрію здійснювали з використанням комп'ютерної програми „Морфологія” фірми UTHSCSA Image Tool Version 2.0 (alpha 2). При цьому в кожній закладці в

100 ядрах епітеліальних і мезенхімних клітин вимірювали два взаємно перпендикулярних діаметра (найбільший і найменший), а їхня півсума була числовою характеристикою в мікрометрах (мкм). Велику увагу приділяли стандартизації обробки об'єктів дослідження, необхідної для кількісних методів дослідження. Вимірювання піднижньощелепної залози із вивідною протокою здійснювали за допомогою штангенциркуля, мікрометричної лінійки та окуляра з мікрометром.

2.2.7. Метод статистичної обробки. Включав визначення середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення, обсягу вибірки (кількості досліджуваних об'єктів), похибки середньої арифметичної, критерію Стюдента, похибку вибірки, коефіцієнта варіації. Визначення середньої арифметичної та середнього квадратичного відхилення необхідне для встановлення обсягу вибірки:

$$x = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{2}; \quad S_x = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{K},$$

де x – середня арифметична, $x_{\max}$ і $x_{\min}$ – ліміти значень параметра, S_x – середнє квадратичне відхилення, K – коефіцієнт, що встановлюється в залежності від обсягу вибірки.

Необхідний обсяг вибірки визначали за формулою:

$$n = \frac{t^2 S_x^2}{\Delta^2},$$

де n_{Δ} – чисельність вибірки, t – нормоване відхилення, з яким зв'язаний той чи інший рівень значущості, S_x – вибіркова дисперсія, Δ – величина, що визначає межі довірчого інтервалу.

Похибку середньої арифметичної величини обчислювали за формулою:

$$m = \frac{\pm S_x}{\sqrt{n}},$$

де S_x – середнє квадратичне відхилення, n – чисельність вибірки.

Визначення відмінностей між вибірками проводять з урахуванням критерію Стюдента (t), що розраховується за формулою:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_{S_1}^2}{n_1} + \frac{S_{S_2}^2}{n_2}}},$$

де $\bar{X}_1$ і $\bar{X}_2$ – середні арифметичні вибірок, S_{S_1} і S_{S_2} – похибки відповідних квадратичних відхилень. У разі, якщо одержаний у дослідженні розподіл не відповідав нормальному закону ознак, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: χ -критерію Ван-дер-Вардена і U-критерію Уїлкоксона.

Статистична обробка морфометричних цифрових даних виявила критичні періоди розвитку (часові інтервали їх прискореного або уповільненого росту) і забезпечила об'єктивний аналіз одержаних даних. Середнє арифметичне та середньоквадратичну похибку середньої арифметичної ($S_{\bar{x}}$) вираховували для кожного показника: об'ємних розмірів піднижньощелепної залози, діаметрів проксимального і дистального відділів вивідної протоки піднижньощелепної залози, розмірів клітин епітелію вистилки ротової порожнини та її похідних, діаметрів ядер клітин епітеліальної вистилки та клітин мезенхіми. Стандартна похибка для всіх вимірювань не перевищує 5 %. Одержані дані зведені у таблиці та графіки, що необхідно для подальшого аналізу результатів.

2.3. Інноваційне забезпечення дослідження. Для забезпечення виконання програми дослідження нами розроблені пристрій та спосіб:

1) Пристрій для фотографування макроскопічних зрізів анатомічних об'єктів для 3-D реконструкції (патент на корисну модель № 62645) [256].
Формула винаходу: Пристрій для фотографування макроскопічних зрізів

анатомічних об'єктів з метою подальшої їх 3-D реконструкції з наявністю цифрової камери (фотоапарата), який відрізняється тим, що для забезпечення точності відображення архітекtonіки поверхні макропрепарату, містить робочу платформу, на якій розміщений макропрепарат, вертикальний штатив із нанесеною мірною лінійкою, фіксоване жорстке кріплення з мікрогвинтом, пов'язане з цифровою камерою (фотоапаратом), шляхом зближення об'єктиву цифрової камери (фотоапарата) із площиною анатомічного зрізу на крок рівноцінний кожній наступній товщині анатомічного зрізу, із введенням зображень через USB-порт комп'ютера, що після комп'ютерного моделювання забезпечує відображення архітекtonіки поверхні анатомічного об'єкту.

2) Спосіб 3-D реконструкції анатомічних об'єктів за макрофотографіями їх анатомічних зрізів (патент на корисну модель № 62646) [257].
Формула винаходу: Спосіб 3-D реконструкції макрофотографії анатомічних об'єктів за допомогою комп'ютерного моделювання з введенням серії зображень анатомічних органів та структур у комп'ютер, який відрізняється тим, що для забезпечення точності зіставлення зрізів один з одним використовується від 3 до 5 додаткових штучних паралельних координатних вісей – „внутрішні маркери”, які повторюються в серії топографо-анатомічних (гістологічних) зрізів у внутрішньотканинних структурах.

Дане інноваційне забезпечення дослідження знайшло своє продовження в розробці та впровадженні двох Інформаційних листів про нововведення в системі охорони здоров'я України: 1) Пристрій для фотографування макроскопічних зрізів анатомічних об'єктів для 3-D реконструкції” [258]; 2) Спосіб 3-D-реконструкції анатомічних об'єктів за макрофотографіями їх анатомічних зрізів [259].

Вважаємо, що розроблена програма морфологічного дослідження з

поєднанням вищезазначених методів, послідовність, наступність та взаємозв'язок визначених цілей і задач дали змогу обґрунтувати лектиногістохімічні закономірності піднижньощелепної залози в ембріональному періоді розвитку, становлення її топографоанатомічних взаємовідношень, варіантів будови та можливого розвитку природжених вад.

Використання сучасних інформаційних технологій у медицині істотно розширює можливості традиційних підходів при вивченні анатомії людини; дозволяє отримувати нову інформацію про об'єкт дослідження, здійснювати моделювання анатомічних об'єктів із збереженням їхніх справжніх розмірів і форм, проводити комп'ютерну діагностику в 3-D режимі і накопичувати інформацію про їхнє біорізноманіття [260].

ОРГАНОГЕНЕЗ І СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФОАТОМІЧНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАРОДКІВ ТА ПЕРЕДПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Гістологічні структури, зміну розмірів ядер клітин епітелію, мезенхіми, ембріональної сполучної тканини, деякі особливості обмінних процесів і епітеліо-мезенхімне взаємовідношення вивчені починаючи з однієї із ранніх стадій закладки ротової порожнини і передньої кишки в зародка 1,4 мм ТКД (21-а доба). Довжину зародків і передплідів наводимо вказуючи ТКД, що відповідає традиціям Буковинської морфологічної школи та, на думку більшості дослідників, має більш практичне застосування. Співвідношення віку і розмірів об'єктів дослідження з аналогічними зарубіжними класифікаціями стадійності ембріогенезу людини наведено нами в підрозділі 2.1 (див. табл. 2).

У формуванні вісцерального відділу голови беруть участь п'ять відростків (валиків або горбів), похідних I зябрової дуги: непарний – лобовий, або носолобовий; парні – верхньощелепні і нижньощелепні, які виникають ще до прориву глоткової мембрани, нависаючи над ротової ямкою. Разом вони обмежують первинну ротову порожнину (stomodeum) [261–266].

3.1. Органогенез піднижньощелепної залози в зародковому періоді пренатального онтогенезу

Зародковий період, який охоплює шість тижнів ВУР, досліджений нами на основі вивчення 29 серій гістологічних препаратів зародків людини 1,4–13,0 мм ТКД. Методом графічної реконструкції виготовлено одну графічну модель зачатка піднижньощелепної залози зародка 12,8 мм ТКД.

Виокремлення голови в ембріона людини відбувається упродовж 3–4 тижнів ВУР у вигляді потовщення переднього кінця нервової трубки зародка (рис. 3), навколо якої згодом з ектодерми і мезенхіми утворюються м'які та тверді тканини голови, у тому числі й щелепно-лицевого апарату [262].



Рис. 3. Головний кінець зародка 3-х тижнів ВУР (вигляд збоку). Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Цілеспрямоване дослідження серійних гістологічних зрізів зародків 1,4–9,0 мм ТКД (4–5-й тижні та початок 6-го тижня ВУР) дозволило дійти висновку про те, що закладка піднижньощелепної залози в цей період ембріогенезу не визначається.

На передньобочкових стінках краніального відділу ембріона виявляються кілька парних виступів з глибокими борознами між ними. У ембріона людини ці борозни-щілини, як правило, не з'єднуються з порожниною первинної глотки, але вони гомологічні зябровим щілинам риб та амфібій і тому зберегли назву зябрових (глоткових) щілин. Їх основу складає мезен-

хіма, яка покрита зовні ектодермою, а зсередини вистелена ентодермою.

Краніальний відділ передньої кишки в зародків 1,4 мм ТКД (вік 21 доба) разом із ектодермальним покривом утворює ротову пластинку (глоткову мембрану). Дорсальна стінка передньої кишки встелена одношаровим кубічним епітелієм зі слабо оксифільною цитоплазмою і круглими ядрами. Клітини стають високими призматичними з овальними і, рідше, круглими ядрами, що розташовуються у два ряди в ділянці бокової і вентральної стінок кишки. Середній діаметр ядер дорівнює $14,9 \pm 0,21$ мкм, середній об'єм ядер – $1559,12 \pm 77,01$ мкм, а середній показник витягнутості – $1,67 \pm 0,03$. Ектодермальний епітелій зародків ще без чіткої базальної мембрани. Місцями ектодермальні клітини виявляються виселеними у прилеглу мезенхіму. Такі клітини, порівняно з клітинами мезенхіми, мають світліші ядра. Вони набувають зірчастої форми і на деякій відстані їх важко відрізнити від інших елементів мезенхіми.

Краніальний відділ передньої кишки в зародків 3,2 мм ТКД (вік 24 доби) ще відділений від первинної ротової порожнини (stomodaeum) ротовою пластинкою, що представлена тонкою двошаровою ділянкою тканини: зовні ектодерма, а зсередини – ентодерма. Ротова пластинка проривається і утворює ротовий отвір, що відкривається в передню кишку, наприкінці 4-го тижня ВУР. Вхід у ротову порожнину обмежують три пари глоткових дуг. Оскільки ротова пластинка прорвана, то в препаратах видно тільки її залишки, які складаються з 6–7 рядів клітин. Ротова порожнина встелена багаторядним кубічним епітелієм з клітинами зі слабо оксифільною цитоплазмою. Ядра клітин багаті хроматином і мають злегка овальну форму із середнім показником витягнутості $1,54 \pm 0,0$; середній діаметр ядер клітин $16,71 \pm 0,27$ мкм; середній об'єм ядер – $2154,03 \pm 143,44$ мкм³. Зачаток язика виявляється в ротовій порожнині у вигляді невеликого

непарного горбика, який вкритий багаторядним епітелієм. Клітини кубічної форми лежать на базальній мембрані, що відмежовує їх від мезенхіми. Ядра клітин округлої форми і середній показник витягнутості дорівнює $1,43 \pm 0,03$; середній діаметр ядер складає $15,76 \pm 0,18$ мкм; середній об'єм ядер має значення $1944,99 \pm 92,31$ мкм³. Ектодермальний покрив зародків представлений переважно одношаровим кубічним епітелієм з круглими або овальними ядрами із середнім показником витягнутості $1,48 \pm 0,03$. Об'єм окремих ядер змінюється в межах середнього об'єму ядер $241,96 \pm 94,42$ мкм³, середній діаметр – у межах $13,7 \pm 0,24$ мкм. Межі між клітинами добре простежуються. Базальна мембрана розвинена слабо. У ділянці з'єднання епітелію та мезенхіми на імпрегнованих препаратах видно аргірофільні волокна, що орієнтовані вздовж тіла зародку.

У клітинах всіх описаних препаратів епітелію при забарвленні реактивом Шиффа виявляється ніжно рожеве забарвлення цитоплазми. Окрім цього, виявлено невелику кількість червоно-фіолетових гранул глікогену. Ці гранули дрібні і дифузно розподілені по всій цитоплазмі клітин. Невелика кількість гранул трапляється в епітелії первинної ротової порожнини. Наприкінці цієї стадії ВУР відбуваються зміни в ділянці глоткових кишень і глоткових дуг, відбувається процес облітерації зябрових судин та починається перебудова зябрового кровообігу.

Наприкінці 4-го тижня ВУР (4,0 мм ТКД) первинна ротоглоткова порожнина має форму поперечної щілини, добре розвинена і захоплює майже всю ширину зародка. Вистелення дна ротоглоткової порожнини нічим не відрізняється від суміжних відділів ротоглотки і складається з епітеліальних клітин призматичної форми зі слабо оксифільною цитоплазмою. Ядра цих клітин набули овальної форми, що демонструє середній показник витягнутості $1,76 \pm 0,01$, багаті на хроматин і залягають

у 2–4 шари; середній об'єм ядер клітин базальної мембрани становить $892,22 \pm 49,23$ мкм³; середній діаметр ядер – $13,24 \pm 0,16$ мкм.

Вивчення серій гістологічних зрізів зародків 5,0–7,0 мм ТКД (5-й тиждень ВУР; 29–35 доби) показав, що вхід у ротову порожнину зародків обмежений з кожного боку чотирма парами глоткових дуг. Три перші – виражені чітко, а четверта – значно редукована. Первинна ротова порожнина широко з'єднана з порожниною глотки. Вона вистелена багаторядним кубічним епітелієм з круглими і овальними ядрами та оксифільною цитоплазмою. Кількість рядів клітин і ядер не є постійною і змінюється від двох до чотирьох. Середній показник витягнутості ядер клітин становить $1,33 \pm 0,03$; середній діаметр ядер клітин наближається до $14,17 \pm 0,12$ мкм³. Об'єм окремих ядер залежно від їх форми змінюється в межах $1452,84 \pm 48,64$ мкм³. Характерним є зменшення висоти епітеліального вистелення глотки. Ядра епітеліальних клітин, зберігаючи попередні розміри, переміщуються в центр клітин. Епітеліальні клітини в різних відділах первинної глотки при забарвленні гематоксиліном і еозином неоднаково сприймають барвник.

За серійними гістологічними зрізами в зародків 5-го тижня ембріонального розвитку (5,0–7,0 мм ТКД; 29–35 доби) вже чітко визначаються зачатки верхньої та нижньої щелеп. Згідно даних нашого дослідження в цей період добре розпізнаними є зачатки мандибулярної дуги з направленими назустріч один одному дистальними кінцями. За серіями гістологічних зрізів зародків цього тижня розвитку простежуються парні носові медіальні та латеральні відростки, які обмежують носові ямки. Між останніми рострально нависає лобовий валик (горбик). У відростках мандибулярної дуги (зачатках нижньої щелепи) вже можна розпізнати острівці хряща Меккеля, які знаходяться в оточенні мезенхіми із

неоднозначним ступенем її диференціювання в різних гістогенетичних зонах нижньощелепних зачатків. У прилеглий до них мезенхімі активно здійснюється місцевий васкулогенез. Первинні кровоносні судини мають вигляд щілиноподібних утворень з острівцями кровотворення, центральна частина яких представлена мегалобластами. Навколо острівців локалізуються клітини, які трансформуються в ендотеліоцити.

Вивчення особливостей будови клітин мезенхіми, які формують м'які тканини нижньої щелепи, показало, що щільність клітин мезенхіми, розташованих ближче до епітеліального покриву, більш виражена, ніж у віддалених від нього ділянках. Судячи за ядерно-цитоплазматичним співвідношенням і тинкторіальними властивостями можна дійти висновку про те, що проліферативні процеси в біляепітеліальній зоні мезенхіми перебігають більш інтенсивно, ніж у віддалених від епітелію ділянках. На користь цього свідчать і цитохімічні дослідження, згідно яких у біляепітеліальній зоні процеси метаболізму перебігають на більш високому рівні. Тут інтенсивніше відбувається синтез глікогену, глікопротеїнів, глікозаміноглікану, скупчення амінокислот (гістидину, лізину й аргініну), а також утворення основного й загального білка. Морфогенетичні процеси у максиларних відростках менш виражені. У них нами не виявлено ні хрящових утворень, ні явно виражених остеогенних зачатків. У цей віковий період ще немає чіткого розмежування м'яких тканин порожнини рота в ділянці нижньої та верхньої щелеп на губи і ясна, ознак формування мімічних м'язів теж ще не виявлено. Вздовж острівців хряща Меккеля виявляються тяжі базofilно забарвлених нервових елементів. У цілому, на 5-му тижні ембріонального розвитку людини досить чітко визначаються гістогенетичні перетворення в зачатках краніального відділу зародка, які призводять до виокремлення його твердих і м'яких тканин з деякою

асинхронністю в розвитку зачатків нижньої та верхньої щелеп.

Упродовж 6-го тижня ВУР (зародки 8,0–13,0 мм ТКД; 36–42 доби) краніальний відділ ембріона віддалено нагадує характерні для обличчя людини риси. Мікроскопією серійних гістологічних зрізів зародків цього періоду розвитку встановлено, що ротова порожнина зверху обмежена лобовим і парними медіальними носовими й верхньощелепними відростками. Дистальні кінці нижньощелепних відростків максимально зближуються між собою, а в їхніх проксимальних відділах все більш чітко визначається формування хряща Меккеля. Основу цих утворень становить мезенхіма, яка диференціюється у тверді та м'які тканини губо-щелепних зачатків.

У зародків початку 6-го тижня ВУР (8,0–9,0 мм ТКД) ротова порожнина широко з'єднана з глоткою, просвіт якої є сильно сплюсненим у дорсальному напрямі. Ротова порожнина і глотка вистелені високим кубічним епітелієм, ядра якого утворюють декілька рядів. Дворядний епітелій, що вистилає дорсальну стінку глотки, представлений кубічними клітинами з оксифільною цитоплазмою. Округлі ядра багаті хроматином і мають середній показник витягнутості – $1,40 \pm 0,03$. Середній діаметр ядер становить $14,73 \pm 0,15$ мкм, а середній об'єм ядер – $1562,54 \pm 62,59$ мкм³. Добре розпізнаними в даних зародків є верхньощелепний відросток, мандибулярна, гіоїдна, третя і четверта глоткові дуги, бруньки рук, серцевий і печінковий виступи, носова ямка й очі. У зародків 8,0 мм ТКД (на серійних гістологічних зрізах) непарний зачаток язика має вид подовженого валика, що виступає в порожнину ще ширшої ротоглотки.

Клітинні елементи прилеглої до епітелію мезенхіми починають набувати ознак, які є характерними для молодих клітин фібробластичного ряду. Свідченням цього є різноманітність їх форми, розмірів та ядерно-

цитоплазматичних відношень. При фарбуванні препаратів толуюдиновим синім (при рН 4,0 і вище) у цій зоні виявляються ознаки слабо вираженої метакромазії основного компонента міжклітинної речовини, що є свідченням секреції клітинами мезенхіми гіалуронової кислоти й нейтральних вуглеводних компонентів. Структури хряща Меккеля, що виявляються в зачатку нижньої щелепи, стають більш виразними, особливо в ділянці майбутніх її кутів. Цитоплазма клітин хряща Меккеля, порівняно з навколишньою мезенхімою, проявляє більш високий вміст глікогену, глікопротеїнів, нуклеїнових кислот і амфотерних білків.

З обох боків у зачатку нижньої щелепи (латеральніше хрящового зачатка) виявляються ділянки конденсованої мезенхіми, які диференціюються в остеогенні острівці. Ступінь диференціації остеогенних острівців у дистальному напрямку знижується, а між кінцями хряща Меккеля вони є відсутніми. Більш виразним, ніж у 5-ти тижневих зародків, стає локальне утворення судин. Останні мають вигляд окремих кров'яних острівців та зімкнених між собою первинних гемокапілярів з активним гемопоезом, який сприяє перебігу цито- і гістогенетичних перетворень у вісцеральному відділі черепа. Високі темпи цито- і гістогенетичних перебудов на 6-у тиждні ембріогенезу в зачатках органів і тканин, що прилягають до зачатків піднижньощелепної залози, супроводжуються активацією обмінних процесів, що напряму зв'язано з прискореним утворенням судин цієї ділянки.

У зародків 9,5–12,8 мм ТКД (6-й тиждень ВУР) первинна ротова порожнина у латеральних відділах має два заглиблення: верхнє та нижнє. Верхнє спрямоване краніо-латерально, нижнє – латерально. Первинна ротова порожнина вистелена кубічним епітелієм, клітини якого розміщені у 2 ряди, а в ділянках названих заглиблень – у 3–4 ряди. Первинна ротова порожнина, що оточує зачаток язика, на фронтальних зрізах має форму

неправильної щілини. Вертикальний розмір первинної ротової порожнини становить 224 мкм; поперечний (між зачатками піднебіння) – 842 мкм.

Первинна закладка піднижньощелепної залози виявлена нами наприкінці зародкового періоду в зародків 9,5–12,8 мм ТКД (6-й тиждень ВУР). Встановлено, що у зародків 9,5 мм ТКД на місці закладки піднижньощелепної залози, по обидва боки від зачатка язика, спочатку було виявлено потовщення епітелію первинної ротової порожнини, так звані „епітеліальні пластинки” (рис. 4).

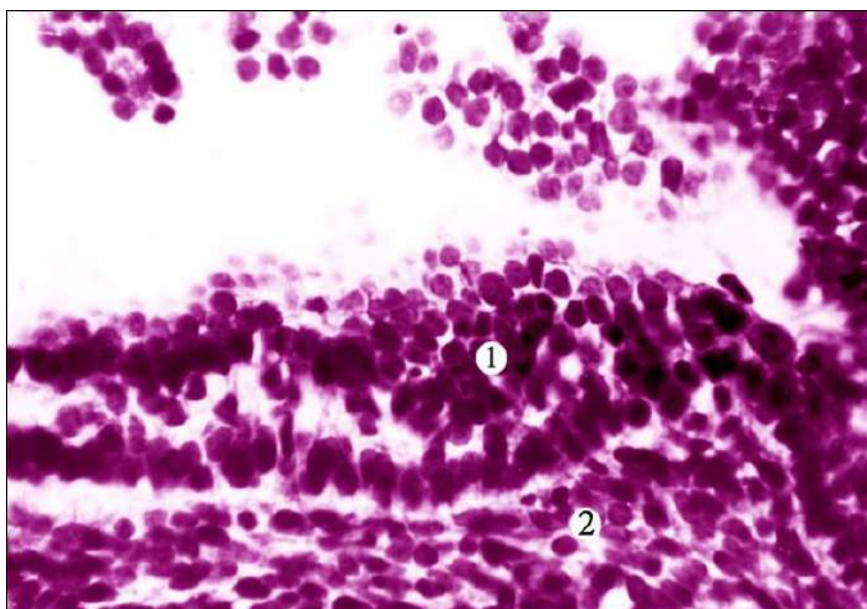


Рис. 4. Фронтальний зріз „епітеліальної пластинки” на місці закладки піднижньощелепної залози зародка людини 9,5 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 280^x.

Позначення: 1 – “епітеліальна пластинка” (потовщення епітелію первинної ротової порожнини у місці зачатка піднижньощелепної залози); 2 – концентрація клітин прилеглої мезенхіми.

Надалі, виокремлення зачатка піднижньощелепної залози відбувається шляхом вгинання епітелію дна первинної ротової порожнини у прилеглу мезенхіму ділянки язиково-альвеолярних борозен по обидва боки від зачатка язика (рис. 5, рис. 6).

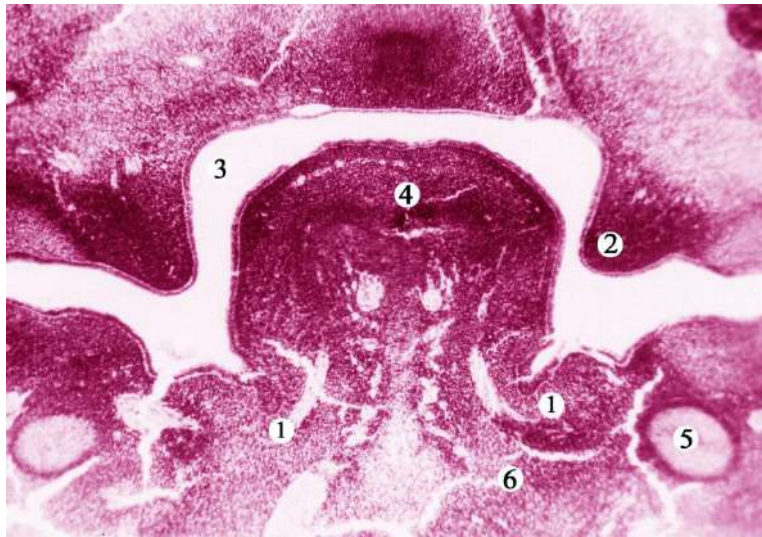


Рис. 5. Фронтальний зріз краніальної частини зародка людини 12,8 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення $56^{\times}$.

Позначення: 1 – зачатки піднижньощелепної залози (вгинання епітелію дна первинної ротової бухти у прилеглу мезенхіму); 2 – зачаток піднебінного відростка; 3 – первинна ротова порожнина; 4 – язик; 5 – зачатки нижньої щелепи (хряща Меккеля).

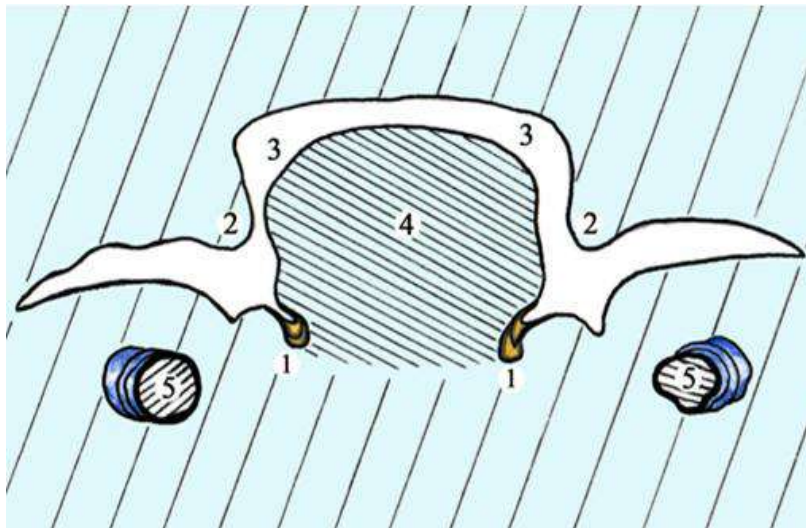


Рис. 6. Графічна реконструкція зачатка піднижньощелепної залози за серією фронтальних зрізів зародка людини 12,8 мм ТКД. Збільшення $56^{\times}$.

Позначення: 1 – зачатки піднижньощелепної залози; 2 – зачатки піднебінних відростків; 3 – первинна ротова порожнина; 4 – язик; 5 – зачатки нижньої щелепи (хряща Меккеля).

Наприкінці зародкового періоду (зародки 13,0 мм ТКД) зачаток піднижньощелепної залози має кулясто-овальну форму та представлений компактно розташованими клітинами кубічної форми.

Розміри зачатка піднижньощелепної залози в описуваних зародків – 45х50 мкм. Ріст зачатків залози відбувається вглибину, спереду назад і медіально (рис. 7).

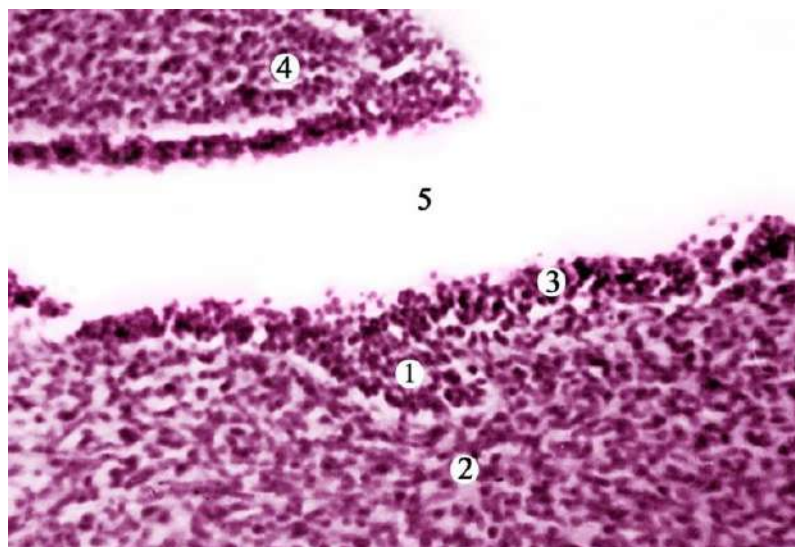


Рис. 7. Сагітальний зріз зачатка піднижньощелепної залози зародка людини 13,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – зачаток піднижньощелепної залози (вгинання епітелію); 2 – прилегла мезенхіма; 3 – епітелій первинної ротової порожнини; 4 – зачаток язика; 5 – первинна ротова порожнина.

Слід зазначити, що упродовж перших шести тижнів ВУР (зародки до 13,0 мм ТКД, 42–43 доби) із полісахаридів внутрішньоклітинно виявляється глікоген, який є важливим фактором гісто- і морфогенезу. У процесі розвитку зародків кількість глікогену в тканинах і органах збільшується. Найбільша його кількість у цьому віці сконцентрована в епітелії органів і в клітинах різноманітних епітеліальних зачатків.

3.2. Синтопія та морфологічні особливості піднижньощелепної залози в передплодовому періоді

Синтопія та морфологічні особливості піднижньощелепної залози в передплодовому періоді пренатального онтогенезу, який охоплює 7–12 тижні ВУР, досліджений нами на основі комплексного вивчення 60 препаратів передплодів людини 14,0–79,0 мм ТКД із побудовою 7 графічних та 3 пластичних реконструкційних моделей зачатків залози.

На 7 тижні ВУР (передплоди 14,0–20,0 мм ТКД; 43–49 доби) зачаток піднижньощелепної залози значно збільшується і набуває вигляду суцільного епітеліального тяжа з дещо потовщеним дистальним відділом. На початку передплодового періоду онтогенезу людини ріст зачатка піднижньощелепної залози спрямований дорзо-медіально.

Розмір епітеліального зачатка піднижньощелепної залози у передплодів 14,0 мм ТКД становить 60х60 мкм. Епітеліальні клітини зачатка, що на зрізах товщиною 15 мкм утворюють своєрідний тяж (рис. 8), розташовані компактно без чіткого визначення меж між ними. Форма клітин зачатка переважно кубічна. Ядра клітин, як правило, до 4 мкм у діаметрі та мають округлу форму, зрідка набувають ледь витягнуту (овальну) форму; залягають в апікальних відділах клітин. Клітини прилеглої мезенхіми розташовані хаотично, з тенденцією до концентрації навколо врослого в неї епітеліального зачатка піднижньощелепної залози.

Аналіз серійних гістологічних зрізів передплодів 7-го тижня ВУР (14,0–20,0 мм ТКД; 43–49 доби) і далі свідчить про наявність якісних перетворень в основних зачатках суміжних з піднижньощелепною залозою структур. Забарвлення гістологічних препаратів реактивом Шиффа і толуїдиновим синім, при різних значеннях рН, підкреслює, що у передплодів цього вікового періоду активно протікають біосинтетичні процеси. При

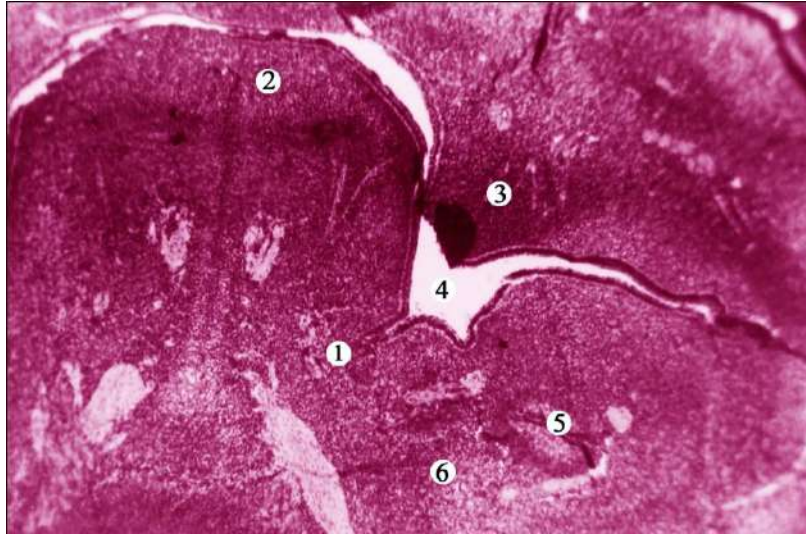


Рис. 8. Фронтальний зріз краніального відділу передплода людини 14,0 мм ТКД (фрагмент). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – зачаток піднижньощелепної залози; 2 – зачаток язика; 3 – зачаток піднебінного відростка; 4 – первинна ротова порожнина; 5 – хрящ Меккеля; 6 – прилегла мезенхіма.

цьому в аморфній речовині виявляються нейтральні вуглеводні компоненти, гіалуронова кислота і хондроїтинсульфати. Цитоплазма клітин містить глікоген і глікопротеїни. У цей період формується присінок ротової порожнини. Всю ротову порожнину займає великих розмірів язик, основу якого складають міобласти і мезенхіма.

У передплодів 14,8–15,0 мм ТКД довжина зачатка піднижньощелепної залози сягає 220 мкм, діаметр його проксимального відділу – 24 мкм, дистального – 36 мкм. Епітеліальні клітини зачатка залози розміщені компактно. До межі із дистальним потовщенням ядра епітеліальних клітин, які лежать на периферії зачатка, зазнають змін, набувають овальну форму та розташовуються у вигляді своєрідного “частоколу” (рис. 9).

Цей шар клітин відмежовується від навколишньої мезенхіми добре вираженою базальною мембраною (рис. 10).

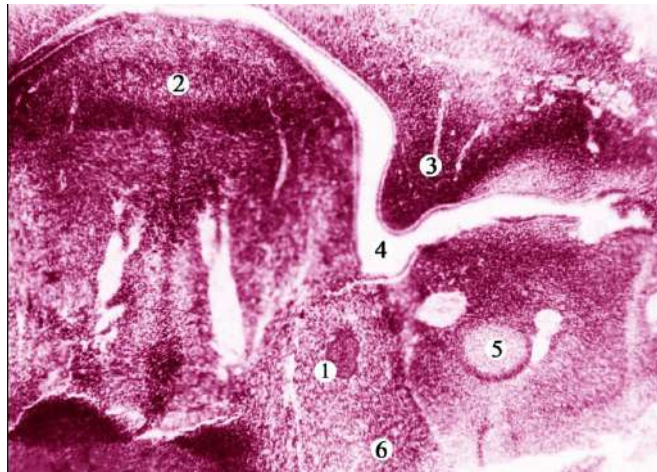


Рис. 9. Фронтальний зріз краніального відділу передплода людини 15,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення $56^{\times}$. Позначення: 1 – зачаток піднижньощелепної залози (фронтальний переріз); 2 – язик; 3 – зачаток піднебінного відростка; 4 – первинна ротова порожнина; 5 – хрящ Меккеля; 6 – прилегла мезенхіма.

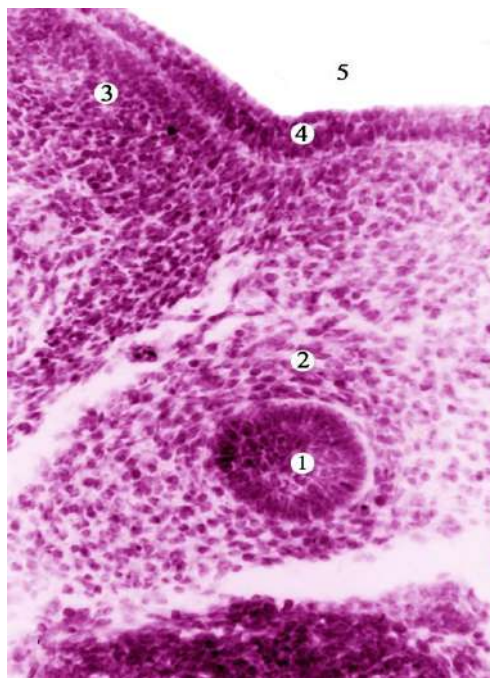


Рис. 10. Фронтальний зріз зачатка піднижньощелепної залози передплода людини 15,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення $140^{\times}$. Позначення: 1 – зачаток піднижньощелепної залози (фронтальний переріз); 2 – концентрація клітин мезенхіми навколо зачатка залози; 3 – язик; 4 – епітелій слизової оболонки дна ротової порожнини; 5 – порожнина рота.

У периферійних відділах епітеліального тяжа в передплодів 15,0–15,5 мм ТКД клітини розміщені дещо компактніше, ніж у центральному відділі, де спостерігається певне “розрідження” клітин, але просвіт майбутньої протоки залози ще не визначається (див. рис. 10).

Ротова порожнина у передплодів 14,0–16,5 мм ТКД має форму неправильної щілини. На послідовних фронтальних гістологічних зрізах передплодів цього вікового періоду білатерально розташовані (латеральніше зачатків піднижньощелепної залози) зачатки нижньої щелепи – острівці хряща Меккеля, вентральні кінці яких продовжують зближуватися, але ще не досягли серединної лінії. Компоненти хрящової тканини в них стали більш зрілими. У складі зачатка нижньої щелепи більш чітко (ніж на попередньому етапі розвитку) виявляються вогнища остеогенезу, що локалізуються по ходу хряща Меккеля, з вентро-латерального його боку, у вигляді окремих острівців. По периферії мінералізованих острівців кісткової тканини локалізуються щільно прилеглі один до одного остеобласти різної форми: від овальної до трапецієподібної.

У передплодів 16,5 мм ТКД зачаток піднижньощелепної залози, як і раніше, представляє собою суцільний епітеліальний тяж, розміри якого значно збільшились у довжину (до 280 мкм), а дистальний відділ помітно розширився (до 42 мкм). Одночасно було помічено відхилення дистальних відділів епітеліального тяжа в дорзо-латеральному напрямку.

За серійними гістологічними зрізами передплодів даного вікового періоду, в одному випадку із трьох серій гістологічних препаратів передплодів 16,5 мм ТКД, нами виявлено дихотомічне відгалуження від верхньої третини проксимального відділу епітеліального тяжа гілки, яка у своєму рості мала принципово інше спрямування, ніж увесь епітеліальний зачаток, а саме – спереду-назад і латерально (рис. 11).

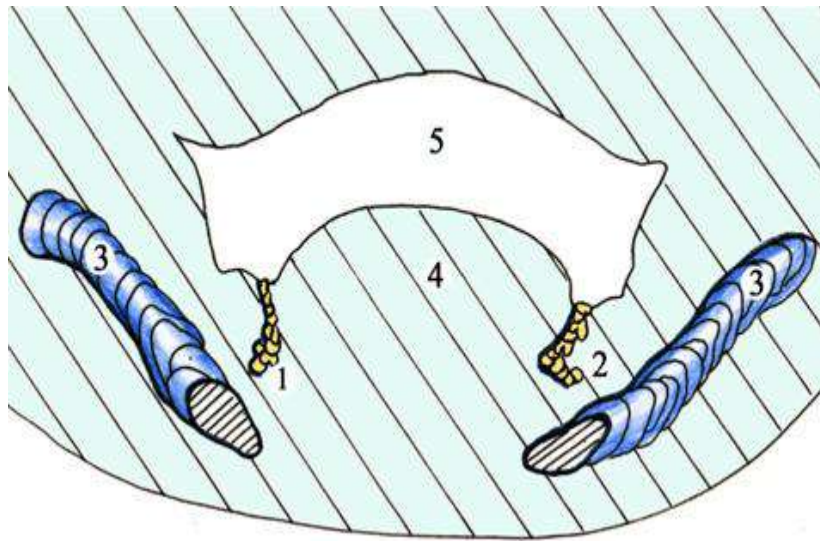


Рис. 11. Графічна реконструкція зачатків слинних залоз за серією фронтальних зрізів передплода людини 16,5 мм ТКД. Збільшення 80^x.

Позначення: 1 – зачаток правої піднижньощелепної залози; 2 – дихотомічне відгалуження закладки лівої під'язикової залози від спільного із піднижньощелепною залозою зачатка; 3 – зачаток нижньої щелепи (хрящ Меккеля); 4 – язик; 5 – порожнина рота.

Грунтуючись на проведеному дослідженні, та з огляду на встановлений нами факт відмінного від напрямку росту основного епітеліального тяжа спрямування росту дихотомічно відгалуженої гілки, виявлений нами першочергово зачаток піднижньощелепної залози ми схильні розцінювати як спільний епітеліальний зачаток для двох великих слинних залоз – піднижньощелепної та під'язикової (див. рис. 11), оскільки виявлене дихотомічне відгалуження відповідає в подальшому розвитку топографічному розміщенню під'язикової залози.

Гістологічна будова спільного зачатка піднижньощелепної залози та під'язикової залози передплодів 16,5 мм ТКД подібна до описаної для передплодів 15,0–15,5 мм ТКД: зачаток залоз на поперечних зрізах має округлу форму, на повздовжніх – форму тяжа (рис. 12), ядра клітин якого, як правило, витягнутої форми та величиною 5–6 мкм. По периферії зачатка

хряща Меккеля спостерігається добре виражене скупчення клітин мезенхіми (формування охрястя), які утворюють наче футляр товщиною 18–21 мкм.

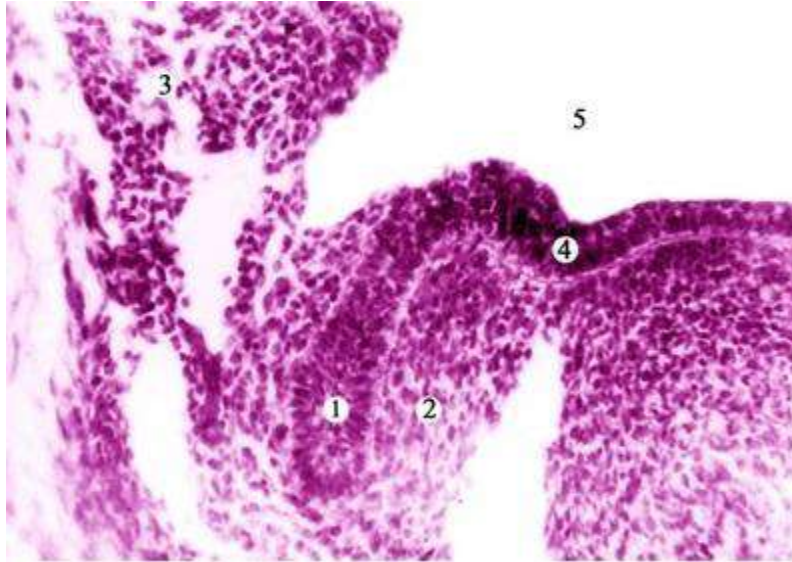


Рис. 12. Фронтальний зріз спільного зачатка піднижньощелепної та під'язикової залоз передплота 16,5 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – зачаток залоз; 2 – концентрація клітин мезенхіми навколо зачатка; 3 – язик; 4 – епітелій слизової оболонки ротової порожнини; 5 – порожнина рота.

Клітини, які формують епітеліальний тяж, розташовуються радіально та більш компактно по периферії. На всьому протязі епітеліального тяжа його базальна мембрана добре визначена та відмежовує епітеліальний зачаток від навколишньої прилеглої мезенхіми (див. рис. 12).

У передплотів 17,0–17,5 мм ТКД гістологічний опис епітеліального тяжа зачатка залози подібний до попередньо описаного. На противагу більш раннім стадіям розвитку в передплотів даного віку первинна ротова порожнина вистелена двошаровим епітелієм, але все ще має вигляд щілини, яка обмежена верхньо- та нижньощелепними відростками. Саме в цей період ембріогенезу добре вираженими стають зачатки піднебіння, які сформовані у вигляді парних зачатків піднебінних відростків (рис. 13).

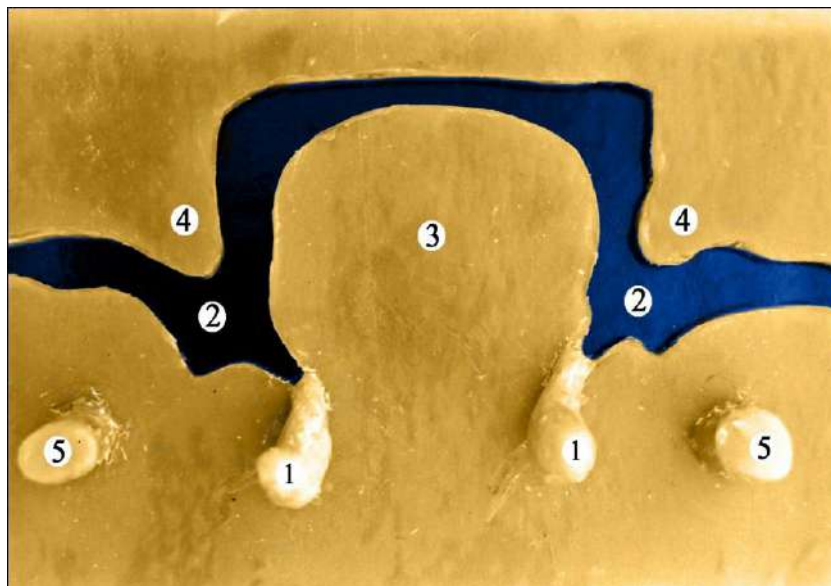


Рис. 13. Пластична реконструкція спільних зачатків піднижньощелепних та під'язикових залоз передплода людини 17,5 мм ТКД. Фронтальний зріз (вигляд ззаду). Збільшення 220^x.

Позначення: 1 – епітеліальні зачатки залоз; 2 – порожнина рота; 3 – язик; 4 – зачатки піднебінних відростків; 5 – зачатки хряща Меккеля.

У цей віковий період значно збільшились розміри зачатка язика. Його довжина сягає 850–860 мкм. У товщі зачатка розміщені м'язові волокна, які мають спрямування від ділянки підборіддя до кореня язика та від підборіддя до зачатка під'язикової кістки (зачатки підборідно-язикового та під'язикового м'язів). Однак чітке їхнє диференціювання ще відсутнє.

Збільшений у розмірах язик заповнений дрібнопетлистим синцитієм мезенхімальних клітин із злегка базофільною цитоплазмою. Центральні розташовані ядра овальної форми. Середні діаметр і об'єм ядер клітин мезенхіми у прилеглих до епітелію ділянках становить $12,82 \pm 0,12$ мкм та $966,69 \pm 44,08$ мкм³ відповідно. Середній показник витягнутості ядер наближений до $1,49 \pm 0,04$. Характер розподілу клітин дещо змінюється в центральній частині язика, де спостерігається скупчення елементів мезенхіми. Мезенхіма верхньощелепних відростків і сформованих піднебінних

відростків містить клітини, які мають наступні каріометричні параметри: середній діаметр ядер – $13,84 \pm 0,13$ мкм; середній об'єм ядер – $1249,03 \pm 44,93$ мкм³ та середній показник витягнутості ядер – $1,38 \pm 0,04$.

Середній діаметр ядер клітин одонтогенної мезенхіми нижньощелепних відростків становить $13,48 \pm 0,21$ мкм; середній об'єм ядер – $1191,23 \pm 41,95$ мкм³; середній показник витягнутості ядер – $1,45 \pm 0,03$. Особливістю розвитку клітин мезенхіми ділянки альвеолярно-язичної борозни для передплодів даного віку є поява ізольованого скупчення її клітин у зоні дна ротової порожнини. На зрізах нижньощелепних зачатків чітко видно острівці хряща Меккеля, вентральні кінці якого продовжують зближуватися.

У передплодів 18,0–19,0 мм ТКД одночасно із збільшенням епітеліального тяжа (зачатка) піднижньощелепної залози спостерігається більш активний процес “брунькування” його дистального відділу – відгалуження від основного епітеліального тяжа нових (вторинних) епітеліальних тяжів. Останні в кількості 3-6 відходять від основного епітеліального тяжа в різних напрямках та мають таку ж будову, як і первинний тяж – побудовані із компактно розміщених епітеліальних клітин кубічної форми з великими округлими ядрами (рис. 14). Новоутворені вторинні епітеліальні тяжі відділені один від одного прошарками мезенхіми. У процесі росту кінцеві відділи вторинних епітеліальних тяжів набувають булавоподібної форми. При цьому частина клітин мезенхіми, на які здійснює свій вплив у процесі росту епітеліальний зачаток залози, суттєво вирізняється від розміщеної поряд мезенхіми. У передплодів 16,5–19,0 мм ТКД на місці майбутнього розташування сполучнотканинної капсули піднижньощелепної залози спостерігається передуюча мезенхімному ущільненню обмежена “світла” зона вакуолярного виду, яка оточує епітеліальні зачатки. Ми допускаємо, що це ініціальна фаза диференціювання капсули за рахунок

дегенерації тканини мезенхіми при контакті з епітеліальним зачатком.

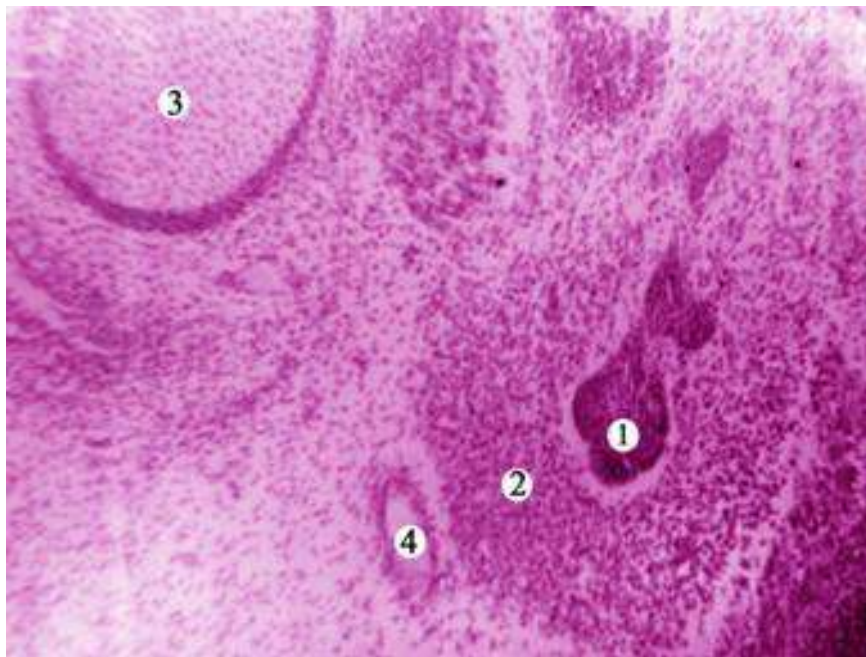


Рис. 14. Фронтальний зріз зачатка правої піднижньощелепної залози передплода 18,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x:

Позначення: 1 – кінцеві відділи зачатка залози; 2 – концентрація клітин мезенхіми навколо зачатка; 3 – хрящ Меккеля; 4 – кровоносна судина.

По периферії від радіально концентрованої навколо епітеліальних тяжів мезенхіми спостерігали кровоносні судини, які своїм функціонуванням стимулюють ріст і розвиток зачатка піднижньощелепної залози (див. рис. 14).

У передплодів 18,0–19,0 мм ТКД епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози продовжує зростати у довжину. Графічна реконструкція зачатків залоз передплода людини 18,5 мм ТКД, яку побудовано за серією косо-горизонтальних зрізів, наглядно показує різницю довжини зачатків піднижньощелепних і під'язикових залоз (рис. 15). Загальна довжина зачатка піднижньощелепної залози у передплодів даного вікового періоду

сягає 235–240 мкм. Епітеліальний зачаток виявленої нами під'язикової залози значно меншої довжини, розміщується дещо вперед і латерально від основного зачатка піднижньощелепної залози. Зачаток піднижньощелепної залози є більш вираженим у своєму розвитку за рахунок великої кількості відгалужених вторинних епітеліальних тяжів (5–7), тоді як у зачатку під'язикової залози вони налічують 2–4 вторинні відгалуження. Ріст і розвиток епітеліального зачатка піднижньощелепної залози на цій стадії розвитку спрямований дорзо-латерально та в косо-горизонтальному напрямку (у глибину прилеглої мезенхіми).

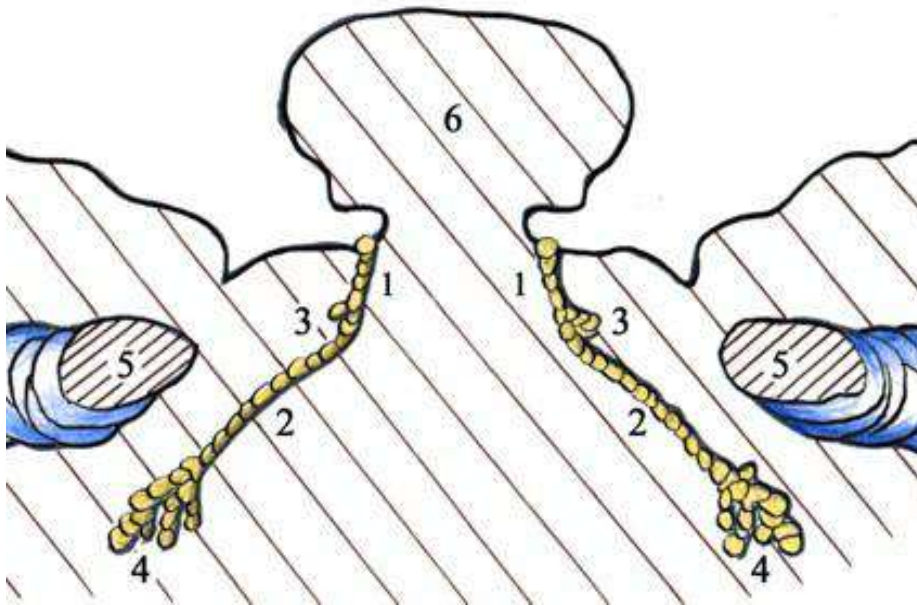


Рис. 15. Графічна реконструкція зачатків слинних залоз за серією фронтальних зрізів передпліда людини 18,5 мм ТКД. Збільшення 50^x :

Позначення: 1 – ділянка зачатка спільної вивідної протоки піднижньощелепної та під'язикової залоз; 2 – зачаток вивідної протоки піднижньощелепної залози; 3 – зачаток під'язикової залози; 4 – вторинні епітеліальні тяжі зачатка піднижньощелепної залози (кінцевий відділ); 5 – зачаток нижньої щелепи (хрящ Меккеля); 6 – язик.

Гістологічна будова дихотомічних галузень епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози схоже з такими для описаного попереднього

вікового періоду розвитку. Діаметр дистального відділу зачатків піднижньощелепної залози становить 68–70 мкм. На гістологічних зрізах товщиною 10 мкм епітеліальні клітини периферичних відділів зачатка розташовані компактно, а в центрі спостерігається деяке розрідження клітин, але просвіт майбутньої протоки ще відсутній (рис. 16). Навколо епітеліального зачатка залози виявлено посилену концентрацію клітин мезенхіми, кінцеві відділи зачатка залози булавоподібно потовщені. Вторинні епітеліальні тяжі розмежовуються між собою більш вираженими прошарками мезенхіми, яка за гістологічною будовою набуває все більш відмінних ознак, ніж віддалено розташована від епітеліального зачатка піднижньощелепної залози мезенхіма. Обмежена “світла” зона вакуолярного виду (майбутня сполучнотканинна капсула залози) навколо булавоподібно потовщених кінцевих відділів епітеліального зачатка стає все більш оконтурованою (рис. 16).

У передплодів 18,0–19,0 мм ТКД загальна довжина зачатка слинних залоз становить 340–354 мкм. У даних передплодів ще не відбувся розподіл первинної ротової порожнини на носову порожнину і власне порожнину рота. Тому, недивлячись на значний розвиток піднебінних відростків, на цій стадії ВУР ще наявна одна спільна рото-носова порожнина з вертикальним розміром над спинкою язика 174–178 мкм. Добре виражений зачаток язика ніби охоплюють піднебінні відростки, що звисають у ротову порожнину. За серійними гістологічними зрізами піднижньощелепної залози вже стає можливим чітко простежити зачатки вивідних проток I, II і III порядків (див. рис. 16).

Для передплодів 20,0 мм ТКД (7-й тиждень ВУР) характерним є подальше збільшення загальної довжини епітеліального тяжа (зачатка слинної залози), який вже становить 350–380 мкм. Зачаток піднижньощелепної

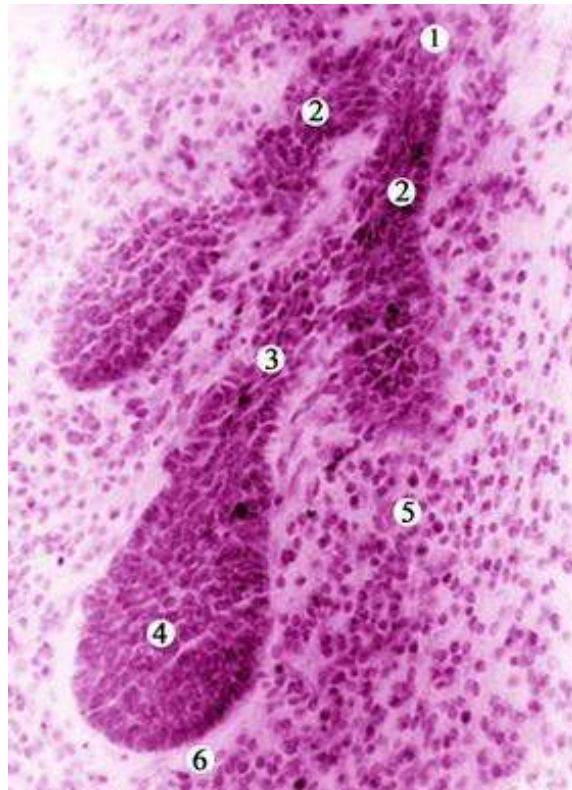


Рис. 16. Поздовжній зріз кінцевих відділів зачатка піднижньощелепної залози передплота людини 19,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x:

Позначення: 1 – вивідна протока залози I-го порядку; 2 – вивідні протоки залози II-го порядку; 3 – вивідна протока залози III-го порядку; 4 – кінцеві відділи залози; 5 – концентрація клітин мезенхіми навколо зачатка; 6 – обмежена “світла” зона.

залози прогресивно розвивається в дорзо-латеральному напрямку (до рівня кута зачатка нижньої щелепи), а далі – дорзально і вниз (латеральніше і дещо вище бічних поверхонь зачатка під’язикової кістки). Відстань від кінцевих відділів зачатка піднижньощелепної залози до кута зачатка нижньої щелепи і до верхньо-латерального краю під’язикової кістки становить 225–240 мкм (рис. 17). Клітини епітеліального тяжа розміщені більш компактно в кінцевих відділах. У ділянці зачатка спільної вивідної протоки піднижньощелепної залози і під’язикової залози епітеліальні клітини розміщені радіально і більш компактно на периферії. Тут же, у

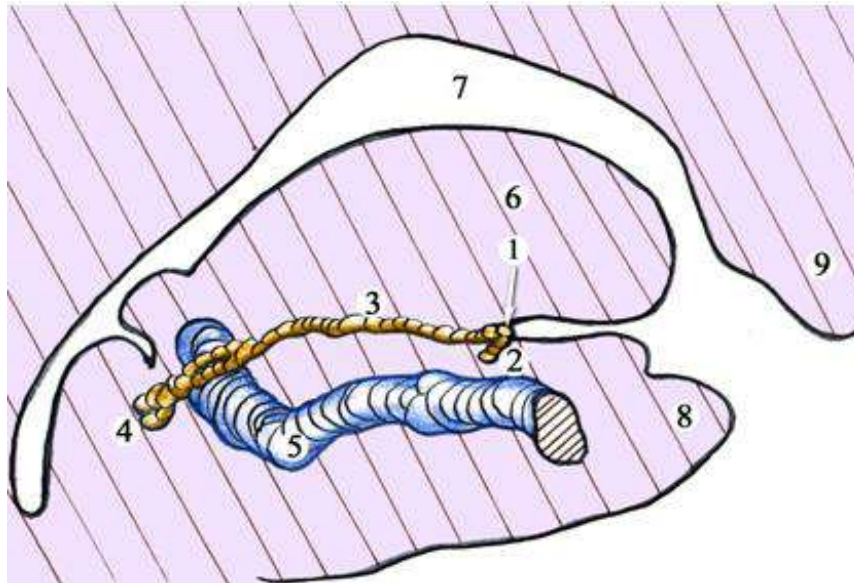


Рис. 17. Графічна реконструкція зачатків слинних залоз за серійними сагітальними зрізами передплода людини 20,0 мм ТКД. Збільшення 60^x.

Позначення: 1 – гирло зачатка спільної вивідної протоки піднижньощелепної та під'язикової залоз; 2 – зачаток під'язикової залози; 3 – зачаток вивідної протоки піднижньощелепної залози; 4 – вторинні епітеліальні тяжі зачатка піднижньощелепної залози (кінцевий відділ); 5 – зачаток нижньої щелепи (хрящ Меккеля); 6 – язик; 7 – порожнина рота; 8 – нижня губа; 9 – зачаток верхньої щелепи.

центральному відділі первинного епітеліального тяжа, простежується посилене розрідження клітин, яке добре помітне на повздовжньому зрізі тяжа, але просвіт у вивідній протоці ще відсутній (рис. 18).

У початковому відділі (з боку ротової порожнини) епітеліальний тяж має добре виражену базальну мембрану, яка відділяє епітеліальний зачаток від навколишньої мезенхіми. У кінцевих відділах, навколо булавоподібно потовщених епітеліальних тяжів II-го порядку, спостерігається концентрація клітин мезенхіми з передуючою сполучнотканинній капсулі “світлою” зоною, ідентичною описаній у передплодів 14,0–19,0 мм ТКД.

Схожий хід розвитку епітеліального тяжа спільно з концентрацією та “дозріванням” клітин мезенхіми навколо його зони росту наводить на думку про взаємну залежність росту епітеліального тяжа і розвитку при-

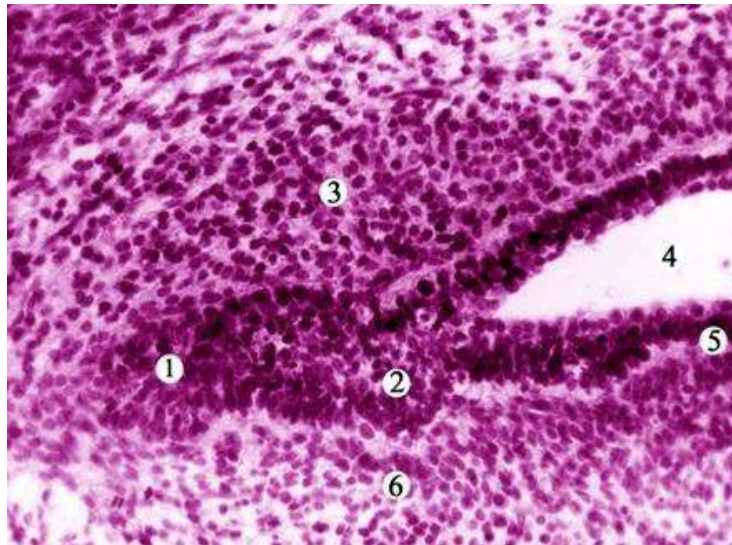


Рис. 18. Сагітальний зріз через зачаток спільної вивідної протоки піднижньощелепної залози і під'язикової залози передплода 20,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – зачаток спільної вивідної протоки слинних залоз; 2 – розрідження клітин центрального відділу спільної вивідної протоки; 3 – зачаток язика; 4 – ротова порожнина; 5 – епітелій ротової порожнини; 6 – прилегла мезенхіма.

леглої мезенхіми. При цьому маса клітин мезенхіми, на яку здійснює вплив епітеліального зачатка, ініціює його ріст і розвиток.

Епітеліальний зачаток спільної вивідної протоки залоз на сагітальних зрізах має вигляд тяжа (див. рис. 18), а на фронтальних зрізах йому притаманна округло-овальна форма (рис. 19). Зачаток головної вивідної протоки піднижньощелепної залози у передплодів людини 14,0–20,0 мм ТКД (7-й тиждень ВУР) характеризується ускладненням форми одночасно із збільшенням його загальної довжини. У вивчених 15 серіях гістологічних зрізів передплодів даного віку зачатки головної вивідної протоки залози в 11 випадках (73,3 %) мали пряму форму; у 3 випадках (20,0 %) – дугоподібну; в 1 випадку (6,7 %) – S-подібну форму.

До кінця 7-го тижня ембріогенезу (передплоди 20,0 мм ТКД) у зачатку нижньої щелепи відзначається утворення зубної пластинки. описа-

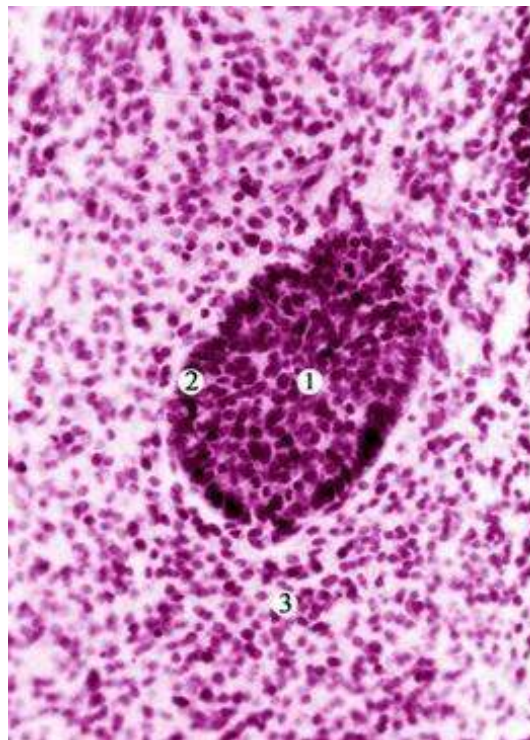


Рис. 19. Фронтальний (поперечний) зріз зачатка спільної вивідної протоки піднижньощелепної та під'язикової залоз передплода людини 20,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – зачаток спільної вивідної протоки слинних залоз; 2 – концентрація епітеліальних клітин по периферії зачатка; 3 – прилегла мезенхіма.

ні морфологічні перетворення у структурах супроводжуються посиленням утворенням кровоносних судин. Стінка протокапілярів утворена ендотеліоцитами, що диференціюються. Про ступінь зрілості останніх можна судити за розміром і формою їх ядер. У цей же період визначаються зачатки жувальних і м'язів, а мезенхіма диференціюється в пухку сполучну тканину губ, щік і ясен. При цьому субепітеліальні клітини мезенхіми більш прискорено перетворюються на клітини фібробластного диферона. У зачатках верхньої щелепи в цей віковий період ні хрящові зачатки, ні явно виражені остеогенні островці ще не виявлені.

Морфогенез і становлення топографії піднижньощелепної залози на

8 тижні ВУР (50–56 доби) досліджено нами на серійних гістологічних зрізах передплодів 21,4–30,0 мм ТКД. На цьому етапі розвитку зачаток піднижньощелепної залози представлений основним (первинним) епітеліальним тяжем (майбутня головна вивідна протока залози) та дистальним відділом піднижньощелепної залози, що вже представлений дихотомічно відгалуженими від основного зачатками вивідних проток II і III порядків (рис. 20).

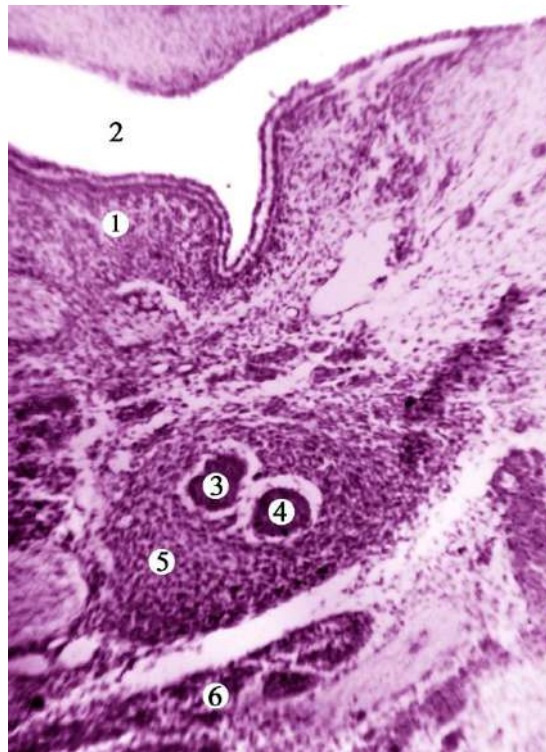


Рис. 20. Фронтальний зріз голови передплода людини 23,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – язик; 2 – ротова порожнина; 3 і 4 – дихотомічний поділ зачатка вивідної протоки піднижньощелепної залози на вивідні протоки II-го порядку; 5 – концентрація клітин мезенхіми навколо епітеліального зачатка залози; 6 – зачаток м'язів дна ротової порожнини.

Кінцеві відділи останніх булавоподібно потовщені. На перерізі вони представлені 4-5 шарами кубічної форми дрібних клітин з округлими ядрами. У центральній частині епітеліального зачатка спільної вивідної

протоки піднижньощелепної і під'язикової залоз та епітеліальному зачатку I-го порядку піднижньощелепної залози клітини теж мають переважно кубічну форму та розташовуються менш компактно – відбувається подальше центральне “розрідження” клітин. Особливістю зачатку піднижньощелепної залози 8-го тижня ВУР є: наявність більш виразного потовщення його кінцевого (дистального) відділу в передплодів 21,4 мм ТКД, який на повздовжніх зрізах має булавоподібну, а на поперечних зрізах – округлу форму (сягаючи в діаметрі 76 мкм); якщо у передплодів 22,0 мм ТКД у первинному епітеліальному тяжі в центрі спостерігали незначне “розрідження” клітин (добре простежується на поперечному перерізі тяжа), то у передплодів 23,0 мм ТКД у ньому появляється порожнина (просвіт). Зачаток язика у передплодів даного віку стає сплосченим і широким; його дорсальна поверхня представлена двома рядами епітеліальних клітин призматичної форми з овальними ядрами. Передня частина ротової порожнини вистелена до рівня зубних пластинок таким же епітелієм зі збільшенням (до 4–5) кількості шарів у міру наближення до зубних пластинок. Зачатки піднебінних відростків набувають більш виразного характеру. Хрящ Меккеля (зачаток нижньої щелепи) сягає серединної лінії та з'єднується з таким же протилежної сторони (рис. 21).

У передплодів 24,0–27,0 мм ТКД спостерігаємо ріст і розвиток основного епітеліального зачатку піднижньощелепної залози із одночасним збільшенням просвітів майбутніх вивідних проток. Більшого розвитку набувають епітеліальні тяжі II-го порядку із збільшенням кількості їх дихотомічних поділів на епітеліальні тяжі III-го порядку (рис. 22).

Піднебінні відростки (див. рис. 21 і рис. 22) розміщені по обидва боки від добре розвиненого зачатку язика, все ще звисають вільно у носо-ротову порожнину. У передплодів 27,0 мм ТКД спостерігали зміну орієнтації підне-



Рис. 21. Фронтальний зріз голови передплода людини 22,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення $56^{\times}$. Позначення: 1 – спільна носо-ротова порожнина; 2 – піднебінний відросток; 3 – язик; 4 – хрящ Меккеля; 5 – зачаток зубної пластинки.

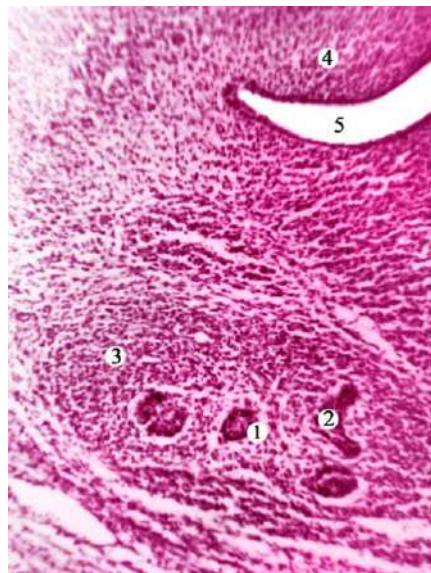


Рис. 22. Фронтальний зріз зачатка піднижньощелепної залози передплода людини 25,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення $140^{\times}$.

Позначення: 1 – зачаток піднижньощелепної залози; 2 – поперечно-повздовжній зріз вторинних і третинних епітеліальних тяжів зачатка піднижньощелепної залози; 3 – концентрація клітин мезенхіми навколо епітеліального зачатка залози; 4 – піднебінний відросток; 5 – ротова порожнина.

небінних відростків наближену до горизонтальної площини, але сполучення між порожнинами носа та рота залишається доволі широким (рис. 23).

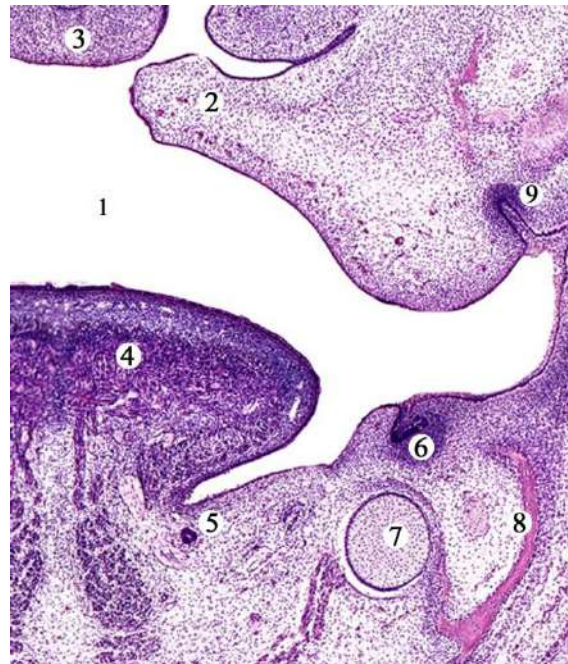


Рис. 23. Фронтальний зріз голови передплода людини 27,0 мм ТКД. Забарвлення азаном. Мікрофотографія. Збільшення 56^x:

Позначення: 1 – спільна носо-ротова порожнина; 2 – піднебінний відросток; 3 – зачаток носової перегородки; 4 – язик; 5 – головна вивідна протока піднижньощелепної залози; 6 – зачаток зубної пластинки; 7 – хрящ Меккеля; 8 – зона окостеніння нижньої щелепи; 9 – зачаток Євстахієвої труби.

На фронтальних гістологічних зрізах краніальної ділянки передплодів 27,0 мм ТКД вже можна простежити особливе скупчення клітин мезенхіми на місці щелепно-під'язикового м'яза, що варто розглядати як початкову стадію його формування (рис. 24). По задньому краю зачаток щелепно-під'язикового м'яза, в його середній третині, огинається вивідною протокою піднижньощелепної залози.

Спільна вивідна протока піднижньощелепної та під'язикової залоз у передплодів 25,0–27,0 мм ТКД має вже добре виражений просвіт. У місцях дихотомічного галуження епітеліальних тяжів II-го порядку та всередині

головного епітеліального тяжа спостерігаються незначні прозори (канали). Діаметр останніх, як правило, не перевищує 4–6 мкм (рис. 24).

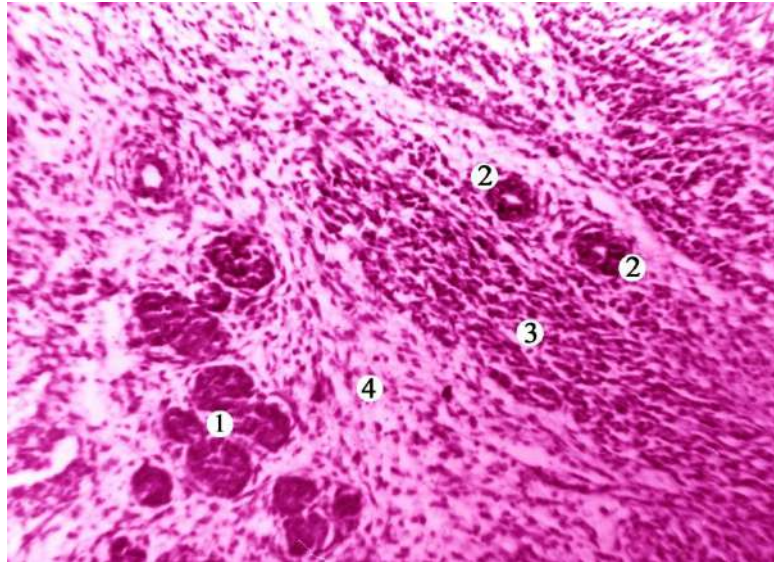


Рис. 24. Зачаток піднижньощелепної залози передплота людини 27,0 мм ТКД. Фронтальний зріз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – зачаток піднижньощелепної залози; 2 – вивідні протоки залози II-го порядку; 3 – зачаток щелепно-під’язикового м’яза; 4 – прилегла мезенхіма.

Головні вивідні протоки названих вище слинних залоз спрямовані до під’язикового м’яся. Причому, медіальніше та дещо нижче розміщені вивідні протоки піднижньощелепних залоз, а вивідні протоки під’язикових залоз розташовані вище та дещо латеральніше попередніх.

Гирло спільної вивідної протоки піднижньощелепної та під’язикової залоз знаходиться на незначному підвищенні під язиком (під’язикове м’ясе) по обидва боки від вуздечки язика. Указане підвищення, як правило, циліндричної форми з рівномірно-заокругленими краями та різної висоти (рис. 25). Рідше підвищення має конічну форму з більш чи менш виразною верхівкою. В одному випадку із 14 серій гістологічних препаратів передплотів 8 тижня ВУР воно мало вигляд плоско-дископодібного,

незначного за розмірами випинання слизової оболонки дна ротової порожнини.

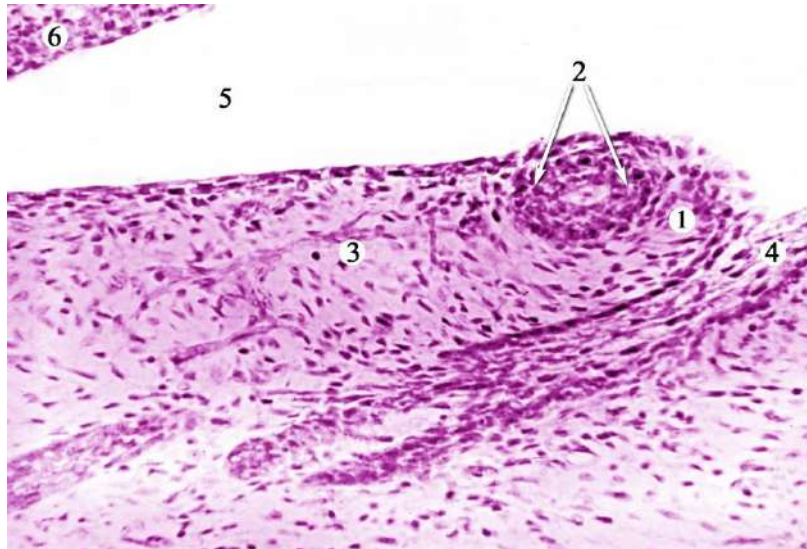


Рис. 25. Сагітальний зріз ділянки під'язикового м'ясця дна ротової порожнини передплода людини 29,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – під'язикове м'ясце; 2 – косо-поперечний зріз спільної вивідної протоки слинних залоз; 3 – прилегла мезенхіма; 4 – епітелій слизової оболонки дна ротової порожнини; 5 – ротова порожнина; 6 – зачаток язика (фрагмент).

У передплодів 21,4–30,0 мм ТКД (50–56 доби) вивідні протоки залоз відкривались на під'язиковому м'ясці як єдиною спільною вивідною протокою (11 випадків із 14), так і кожен самостійно (3 випадки з 14).

У передплодів 29,0–30,0 мм ТКД епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози значно збільшується в розмірах, кількість його вторинних і третинних епітеліальних тяжів збільшується до 12–18. Збільшення розмірів зачатка залози та кількості вторинних і третинних епітеліальних тяжів супроводжується появою поруч із зачатком залози функціонуючих кровоносних судин (рис. 26). Останнє, на наш погляд, є визначальним у дозріванні та диференціюванні мезенхіми, що формує ложе піднижньощелепної залози на описуваній стадії розвитку.

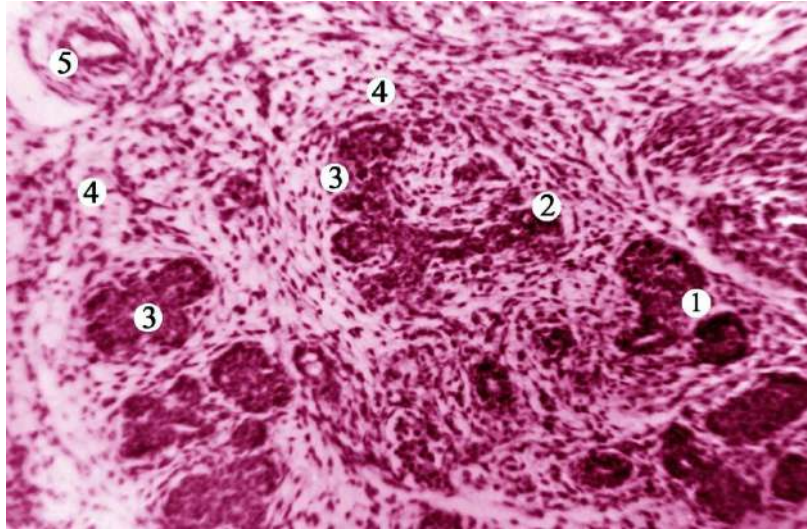


Рис. 26. Фронтальний зріз піднижньощелепної залози передплода людини 29,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 90^x.

1 – вивідні протоки II-го порядку (вторинні епітеліальні тяжі); 2 – вивідні протоки III-го порядку (третинні епітеліальні тяжі); 3 – кінцеві відділи залози; 4 – концентрація клітин мезенхіми (первинна капсула залози); 5 – судина.

У цілому, ріст епітеліального зачатка піднижньощелепної залози спрямований дорзо-латерально, паралельно дну ротової порожнини. Наприкінці 8-го тижня ВУР (передплоти 30,0 мм ТКД) дистальний відділ епітеліального зачатка піднижньощелепної залози набуває деревоподібно розгалуженої форми (рис. 27).

Спільна вивідна протока залоз має вже добре виражений канал (прозір) та виразну базальну мембрану, яка чітко визначена відносно прилеглої мезенхіми та епітеліальних клітин стінки протоки. Її загальний діаметр сягає 38–42 мкм; діаметр прозору – 14–16 мкм. Стінка протоки представлена дворядним кубічним епітелієм з кулясто-овальними ядрами. Дослідженням серії гістологічних зрізів передплотів 30,0 мм ТКД на місці первинного вгинання (занурення) епітеліальних зачатків залоз виявлено формування своєрідної “заслінки” (“*епітеліального корка*”), що утво-

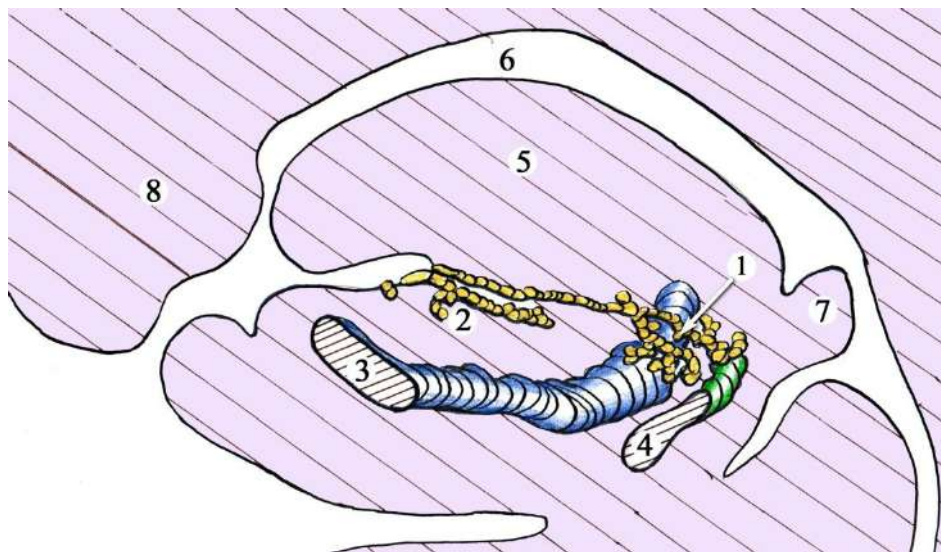


Рис. 27. Графічна реконструкція серії сагітальних гістологічних зрізів піднижньощелепної залози передплода людини 30,0 мм ТКД. Збільшення 50^x. Позначення: 1 – дистальний (кінцевий відділ) епітеліального зачатка піднижньощелепної залози; 2 – зачаток; 3 – нижня щелепа; 4 – під'язикова кістка; 5 – язик; 6 – порожнина рота; 7 – надгортанник; 8 – верхня щелепа.

рилася внаслідок проліферації епітеліальних клітин слизової оболонки ротової порожнини (рис. 28). Хрящ Меккеля збільшився в розмірах, продовжується формування охрястя, яке у даний віковий період має товщину до 10 мкм. Власне, на основі даного хряща і здійснюється формування гілок нижньої щелепи.

Від нижньо-медіальної поверхні хряща Меккеля відходить зачаток щелепно-під'язикового м'яза, який представлений скупченням м'язових пучків розділених прошарками пухкої сполучної тканини. Поперечну посмугованість даного м'яза простежити ще не вдається.

У вивчених 14 серіях гістологічних зрізів препаратів передплодів 21,4–30,0 мм ТКД (8 тижнів ВУР; 50-57 доби) головні вивідні протоки піднижньощелепної залози у 10 випадках (71,4 %) мали пряму форму; у 4 випадках (26,6 %) – дугоподібну; S-подібну форму головних вивідних проток у цей віковий період ми не виявили.

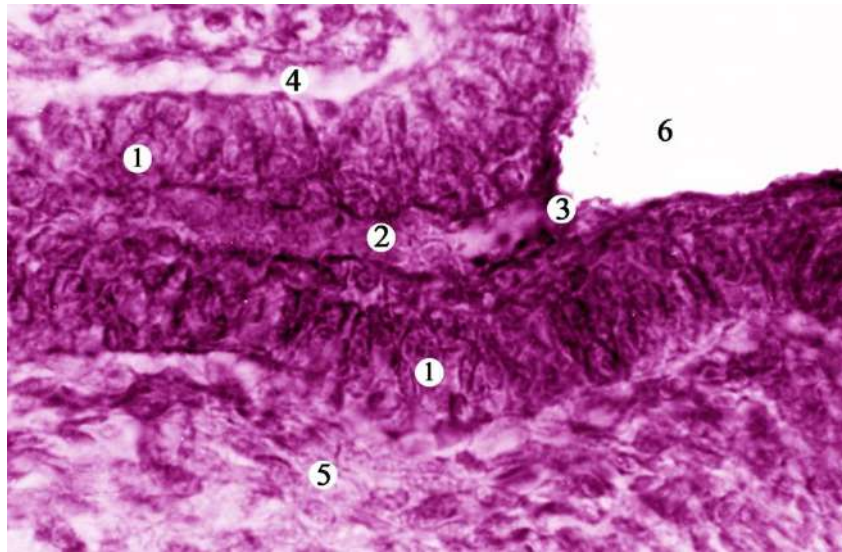


Рис. 28. Повздовжній зріз спільної вивідної протоки передплота людини 30,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 320^x.

Позначення: 1 – стінка спільної вивідної протоки; 2 – просвіт протоки; 3 – гирло протоки з своєрідною „заслінкою” з епітеліальних клітин слизової оболонки ротової порожнини; 4 – базальна мембрана; 5 – прилегла мезенхіма; 6 – ротова порожнина.

Морфогенез і становлення топографії піднижньощелепної залози на 9 тижні ВУР вивчено на 10 серіях гістологічних зрізів препаратів передплотів 31,0–41,0 мм ТКД (57-63 доби). Перш за все варто зазначити, що упродовж цього вікового періоду ріст епітеліального зачатка піднижньощелепної залози відбувається переважно у довжину; його діаметр змінюється мало і становить у передплотів 32,0 мм ТКД 40–44 мкм. Починаючи з передплотів 32,0 мм ТКД (початок 9-го тижня ВУР) для зручності опису вважаємо за доцільне виділяти три частини зачатка піднижньощелепної залози: початкову – розміщену в ділянці під’язикового м’яся, спрямовану дещо вниз і дорзо-латерально; горизонтальну – залягає медіальніше зачатка під’язикової залози, спрямована дорзо-латерально, паралельно верхньому краю щелепно-під’язикового м’яза; термінальну (дистальну) – залягає на рівні кута нижньої щелепи, позаду заднього краю щелепно-

під'язикового м'яза, вище і вентральніше від верхньо-латерального краю зачатка під'язикової кістки (рис. 29).

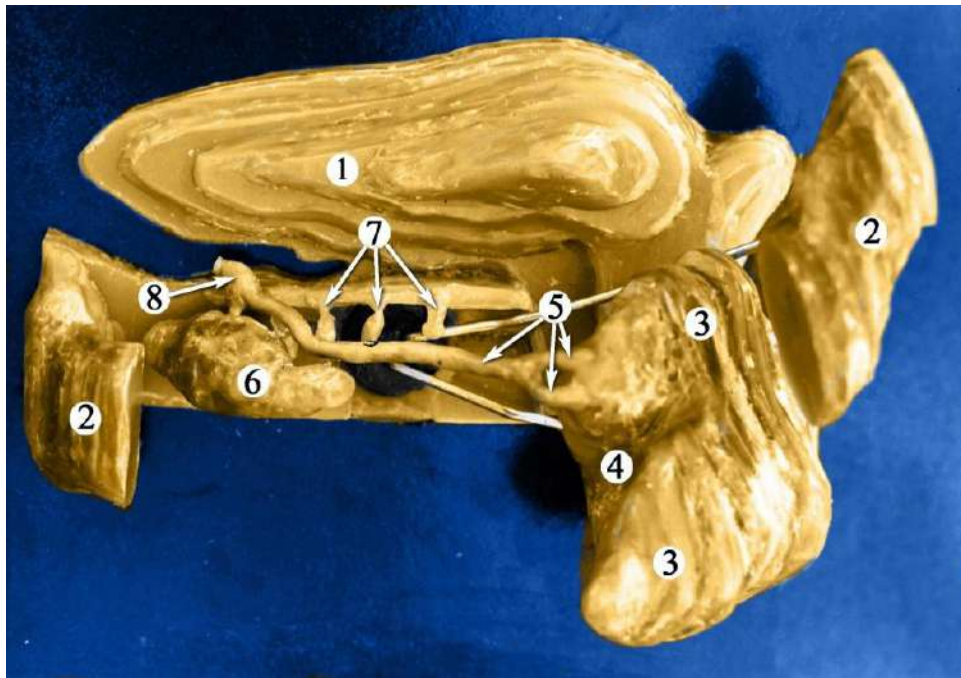


Рис. 29. Пластична реконструкція піднижньощелепної залози з прилеглими структурами передплода людини 32,0 мм ТКД (бічна проєкція). Макрофотографія. Збільшення 220^x.

Позначення: 1 – язик; 2 – нижня щелепа (фрагмент); 3 – піднижньощелепна залоза; 4 – місце огинання (дотику) піднижньощелепною залозою заднього краю щелепно-під'язикового м'яза; 5 – головна вивідна протока піднижньощелепної залози із її дихотомічним поділом на вивідні протоки II-го порядку; 6 – під'язикова залоза; 7 – самостійні часточки під'язикової залози; 8 – спільна вивідна протока слинних залоз.

Дихотомічний поділ епітеліального зачатка головної вивідної протоки піднижньощелепної залози на епітеліальні зачатки проток II-го порядку відбувається на межі верхньої і середньої третин заднього краю щелепно-під'язикового м'яза. Діаметр епітеліальних зачатків проток II-го порядку сягає 26-30 мкм. При цьому, у протоках II-го порядку передплодів 32,0–41,0 мм ТКД вже простежується наявність просвітів. Хрящ Меккеля збільшився в розмірах. Від його нижньо-медіальної поверхні простежуєть-

ся відходження щелепно-під'язикового м'яза, представленого скупченням м'язових пучків, які розділені тонкими прошарками пухкої сполучної тканини (рис. 30).

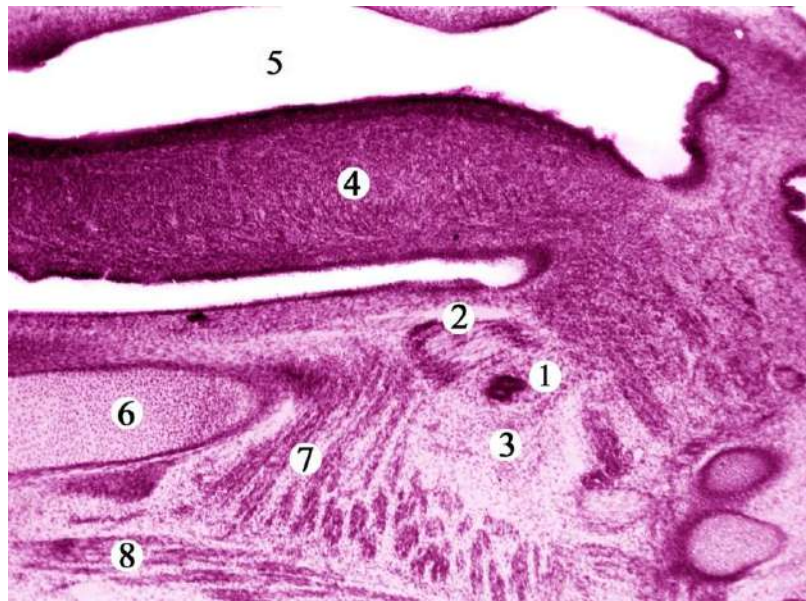


Рис. 30. Дихотомічний поділ головної вивідної протоки піднижньощелепної залози у передплода людини 32,0 мм ТКД. Сагітальний зріз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення $56\times$.

Позначення: 1 – дихотомічний поділ головної вивідної протоки піднижньощелепної залози; 2 – зачаток капсули піднижньощелепної залози; 3 – концентрація клітин мезенхіми навколо проток залози; 4 – язик; 5 – ротова порожнина; 6 – хрящ Меккеля; 7 – зачаток щелепно-під'язикового м'яза; 8 – зачаток підборідно-під'язикового м'яза.

У початковій та горизонтальній частинах зачатка залози епітеліальні клітини мають переважно стовпчасту форму з апікально розміщеними овальними ядрами. Вторинні епітеліальні тяжі піднижньощелепної залози на даній стадії розвитку в дистальній частині мають деревоподібно-розгалужену форму (відгалуження третинних тяжів) з кінцевими булавоподібними потовщеннями, як і на попередніх етапах розвитку. Прилеглі до дистальної частини головної вивідної протоки залози та її галужень II-го і III-го порядків клітини мезенхіми розміщені компактно, внаслідок чого

піднижньощелепна залоза дуже добре відмежована від сусідніх анатомічних утворень і структур (рис. 31).

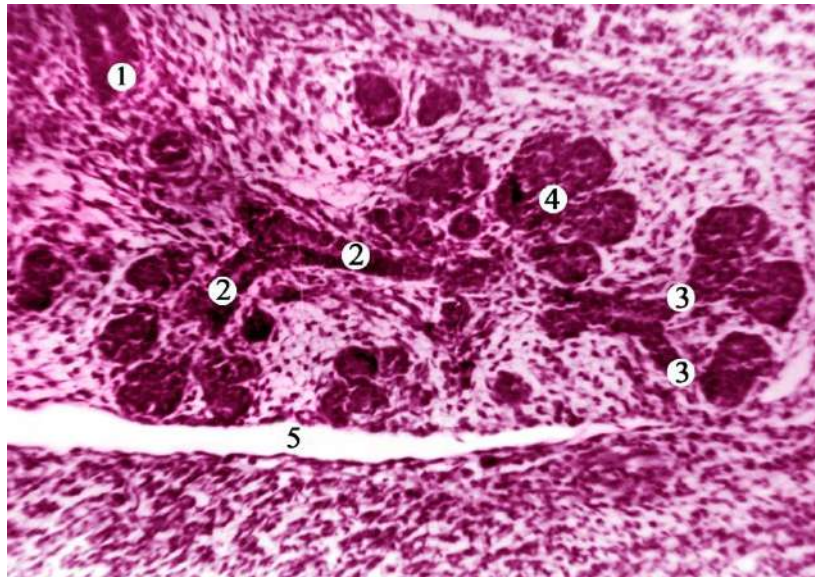


Рис. 31. Фронтальний зріз піднижньощелепної залози передплода людини 34,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 80^x.

Позначення: 1 – головна вивідна протока піднижньощелепної залози; 2 – вивідні протоки II-го порядку; 3 – вивідні протоки III-го порядку; 4 – дистальні відділи зачатка залози („булавоподібні потовщення”); 5 – концентрація клітин мезенхіми навколо залози; 6 – зачаток капсули залози.

Характерним для даного періоду розвитку (9-й тиждень ВУР) є те, що в передплодів 34,0–40,0 мм ТКД вже спостерігається змикання піднебінних відростків і ротова порожнина виявляється повністю відділена від носової (рис. 32). У ділянці під’язикового м’яся в передплодів 34,0–35,0 мм ТКД ще відсутнє сполучення початкового відділу спільної вивідної протоки піднижньощелепної та під’язикової залоз з власне ротовою порожниною. Її просвіт заповнений пухко розташованими епітеліальними клітинами.

Вивченням серії гістологічних препаратів із побудовою графічної реконструкції (рис. 33) піднижньощелепної залози передплода людини

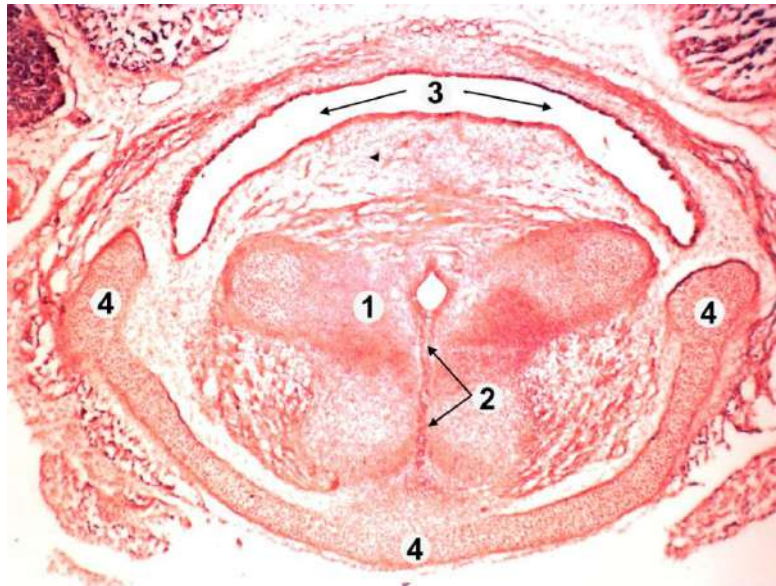


Рис. 32. Горизонтальний зріз головного відділу передплота людини 34,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення $70\times$:

Позначення: 1 – новоутворене тверде піднебіння; 2 – лінія консолідації бічних піднебінних відростків; 3 – порожнина носоглотки; 4 – зачаток верхньої щелепи.

36,0 мм ТКД встановлено, що головна вивідна протока піднижньощелепної залози самостійно бере свій початок від під'язикового м'яса, дещо занурюється у прилеглу мезенхіму та залягає горизонтально із дорзо-медіальним спрямуванням, паралельно зачатку щелепно-під'язикового м'яза, до кута гілки нижньої щелепи (рис. 34). Тут головна вивідна протока залози ділиться на вивідні протоки II-го порядку, які огинають задній край щелепно-під'язикового м'яза в ділянці його середньої третини. Надалі, вивідні протоки II-го порядку дихотомічно діляться на вивідні протоки III-ї та IV-ї генерацій та закінчуються формуванням дистальних (кінцевих) відділів піднижньощелепної залози (див. рис. 33). Порівняно з раніше описаною стадією розвитку зачаток піднижньощелепної залози продовжує збільшуватись в об'ємі за рахунок росту та розвитку дистальних (кінцевих) відділів залози. Відбувається подальше формування просвітів у вивідних прото-

ках II-го та III-го порядків.

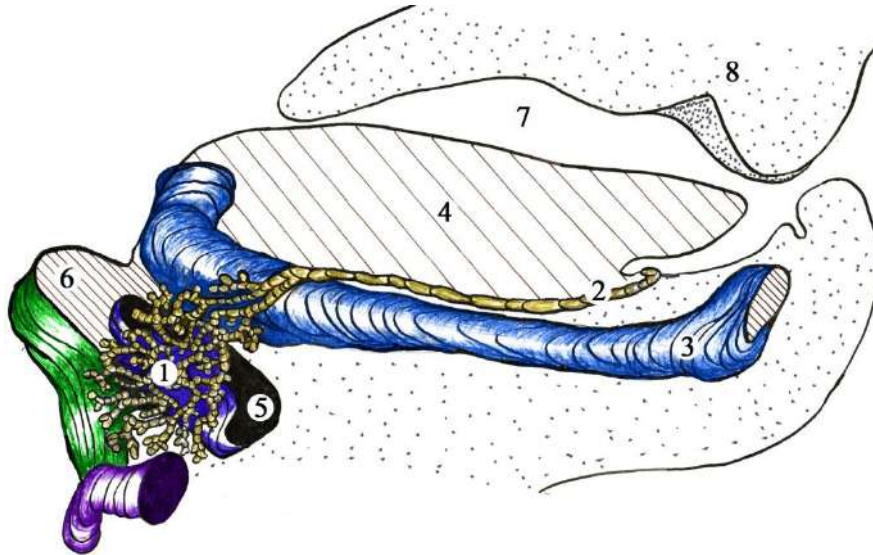


Рис. 33. Графічна реконструкція лівої піднижньощелепної залози за серією сагітальних гістологічних зрізів препарату передплода людини 36,0 мм ТКД. Збільшення 50^x.

Позначення: 1 – дистальний (кінцевий) відділ зачатка піднижньощелепної залози; 2 – головна вивідна протока; 3 – нижня щелепа; 4 – язик; 5 – під'язикова кістка; 6 – надгортанник; 7 – ротова порожнина; 8 – верхня щелепа.

Діаметр головної вивідної протоки піднижньощелепної залози становить 44–46 мкм. Щодо просвіту, то в початковій частині протоки (перша частина) він, як і раніше, відсутній. При цьому, в центральній частині епітеліального зачатка протоки клітини залягають дещо менш компактно, ніж у периферичній – внаслідок чого створюється враження, що клітини наче відсовуються на периферію епітеліального зачатка протоки. У його середній частині наявним є просвіт (прозір) діаметром 4–5 мкм, який обмежують вистелені кількома шарами (3–4) епітеліальних клітин стінки. Дані клітини мають стовпчасту форму та овальні ядра.

На сагітальних гістологічних зрізах (див. рис. 34) чітко простежуються зачатки підборідно-язикового та підборідно-під'язикового м'язів; по обидва боки від вуздечки язика виявляється добре виражене під'язикове

м'ясе з головною вивідною протокою залози. Епітелій ротової порожнини має таку ж будову, як і в передплодів раніше описаних стадій розвитку.



Рис. 34. Сагітальний зріз голови передплода людини 36,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – ротова порожнина; 2 – язик; 3 – зачаток нижньої щелепи; 4 – головна вивідна протока піднижньощелепної залози; 5 – зубний зачаток; 6 – підборідно-язиковий м'яз; 7 – підборідно-під'язиковий м'яз; 8 – вестибулярна пластинка; 9 – зачаток верхньої щелепи.

У передплодів 38,0 мм ТКД головна вивідна протока піднижньощелепної залози, її галуження II-ї та III-ї генерацій та нові “бруньки” росту, що відходять від них, окутані клітинами прилеглої мезенхіми, яка надалі формує сполучнотканинну основу залози, її капсулу, сполучнотканинні перетинки між часточками (рис. 35).

Товщина шару мезенхіми, що оточує головну вивідну протоку піднижньощелепної залози – 23–30 мкм; товщина шару мезенхіми, що оточує інші відділи залози (гілки II-го, III-го порядків тощо) – 44 мкм. Починаючи з цього періоду розвитку формотворчі процеси в піднижньощелепній залозі та прилеглих органах і структурах відбуваються більш ін-

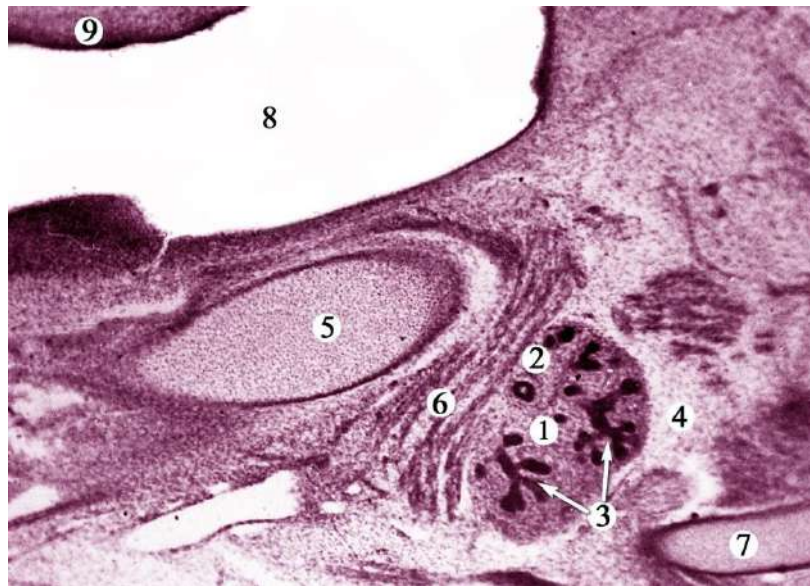


Рис. 35. Сагітальний зріз піднижньощелепної залози передплода людини 38,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – вивідна протока II-го порядку; 3 – вивідні протоки III-го порядку; 4 – прилегла мезенхіма; 5 – нижня щелепа; 6 – щелепно-під’язиковий м’яз; 7 – під’язикова кістка; 8 – ротова порожнина; 9 – верхня щелепа.

тенсивно, що безпосередньо пов’язано із зростанням кількості судин даної ділянки. Останні переважно розміщені між епітелієм зачатків залози в місцях їх дихотомічних поділів. Стінки цих судин ще не сформовані та представлені тільки ендотелієм, який добре виражений у цьому віці в більших за діаметром судинах.

У передплодів людини 40,0–41,0 мм ТКД зачатки піднижньощелепної залози набувають більш складної деревоподібної (загалуженням) форми та збільшуються в об’ємі. Всі три частини зачатка піднижньощелепної залози стають ще більш виразними. Початкова та горизонтальна частини зачатка (головна вивідна протока залози) за гістологічною будовою залишаються схожими до таких, що описані для попередньої стадії розвитку. Третя складова зачатка піднижньощелепної залози (майбутній секреторний

відділ) за рахунок збільшення кількості кровоносних судин та покращеного завдяки їм живлення формується ще більш інтенсивно. Формотворчі процеси відбуваються за рахунок більш інтенсивного росту дистальних складових зачатків залози („бруньок” росту). Подібно, як і в передплодів 36,0–38,0 мм ТКД, формотворення піднижньощелепної залози супроводжується посиленою концентрацією клітин мезенхіми навколо всіх компонентів зачатка. На гістологічних зрізах передплодів окрім зачатка загальної сполучнотканинної капсули залози вже чітко наявні сполучнотканинні перегородки між частками залози (рис. 36).

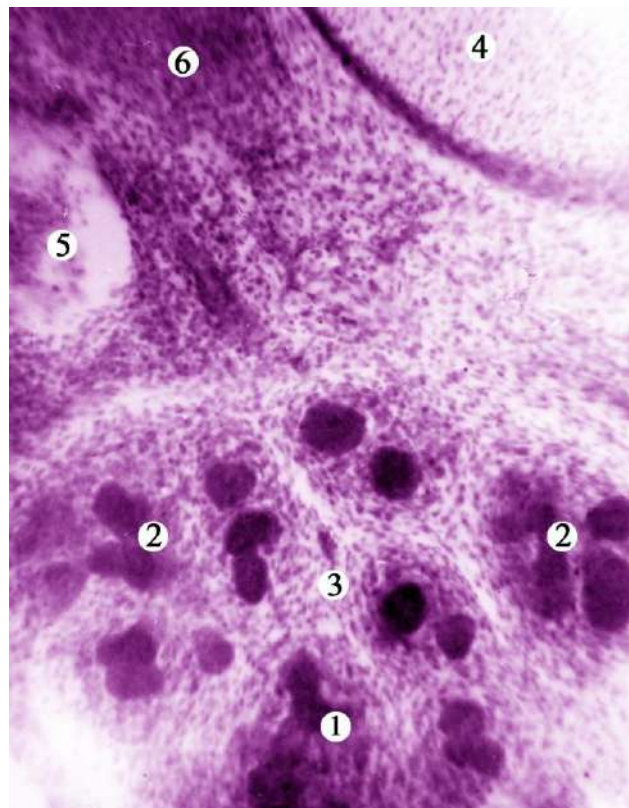


Рис. 36. Косо-сагітальний зріз піднижньощелепної залози передплода людини 40,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення $56\times$.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – частки залози; 3 – сполучнотканинні перегородки між частками; 4 – нижня щелепа; 5 – судина; 6 – щелепно-під’язиковий м’яз.

Особливістю морфогенезу піднижньощелепної залози людини у передплodів наприкінці 9-го тижня ВУР (40,0–41,0 мм ТКД) є початок процесу реканалізації кінцевого відділу спільної вивідної протоки піднижньощелепної та під'язикової залоз у ділянці під'язикового м'яся (рис. 37).

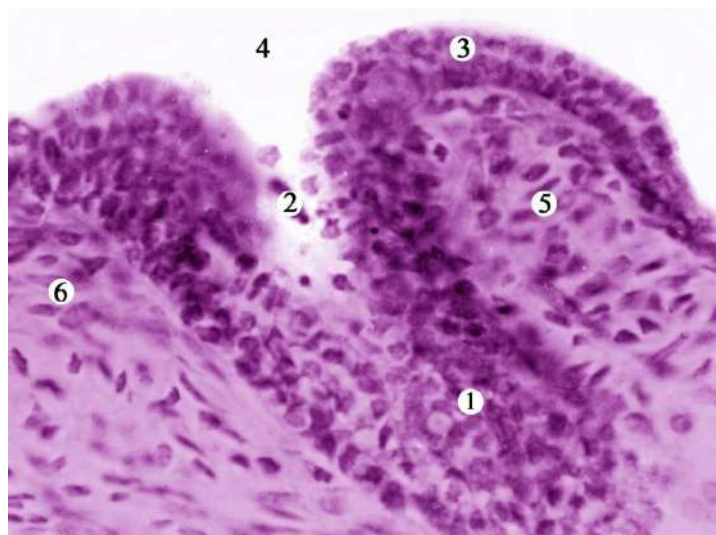


Рис. 37. Сагітальний зріз ділянки під'язикового м'яся передплoda людини 40,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 280^x.

Позначення: 1 – спільна вивідна протока слинних залоз; 2 – канал у спільній вивідній протоці; 3 – епітелій ротової порожнини; 4 – ротова порожнина; 5 – клітини мезенхіми; 6 – сполучнотканинні волокна.

При великому збільшенні мікроскопа на серійних гістологічних зрізах передплodів 40,0 мм ТКД простежується чіткий перехід епітелію ротової порожнини у епітелій, який вистилає стінки спільної вивідної протоки залоз. При цьому, у місці переходу епітелію втрачається характерна для епітеліального покритву ротової порожнини двошаровість – у гирлі протоки епітелій налічує 3–5 шарів (рис. 37). Клітини епітелію ротової порожнини навколо під'язикового м'яся набувають стовпчасту форму та містять овально-кулясті ядра. Епітелій гирла протоки – переважно кубічної форми з овальними ядрами. У цей же період значних змін набуває і скон-

центрована навколо вивідної протоки в ділянці під'язикового м'яся мезенхіма (див. рис. 37). Клітини її ущільнюються, стають витягнутими або веретеноподібними. На межі між стінкою протоки та мезенхіми простежується своєрідна тяжистість – формування сполучнотканинних волокон.

Від нижньо-медіальної поверхні зачатка нижньої щелепи відходить щелепно-під'язиковий м'яз; від підборідної ділянки відходять підборідно-язикова та підборідно-під'язикова пари м'язів. Названі м'язи, як і раніше, представлені скупченнями м'язових пучків, розділених тонкими прошарками пухкої сполучної тканини. Поперечна посмугованість м'язів ще відсутня.

Встановлено, що із 10 досліджених серій гістологічних зрізів препаратів передплідів людини 9-го тижня ВУР (31,0–41,0 мм ТКД) головні вивідні протоки піднижньощелепних залоз у 6 випадках (60 %) мали пряму форму; у 3 випадках (30 %) – дугоподібну, в 1 випадку (10 %) – S-подібну.

Морфогенез і становлення топографії піднижньощелепної залози на 10 тижні ВУР вивчено на 9 серіях гістологічних зрізів препаратів передплідів людини 42,0–53,0 мм ТКД (64–70 доби). У ході дослідження передплідів даної вікової групи перш за все привертає увагу те, що в даний віковий період у них визначається вже повністю сформована ротова порожнина, яка вистелена розміщеним на базальній мембрані багатошаровим плоским епітелієм. У місцях зачатка зубних пластинок кількість шарів епітелію значно переважає їх кількість порівняно з іншими відділами ротової порожнини. Мікроскопічно в гістологічних препаратах вже визначаються зачатки двох верхніх та двох нижніх зубів. Будова піднижньощелепної залози ще більше ускладнилась, хоча й надалі представлена, в основному, галуженням епітеліальних тяжів, що наглядно можна просте-

жити за графічною реконструкційною моделлю зачатка піднижньощелепної залози передплodu людини 43,0 мм ТКД (рис. 38).

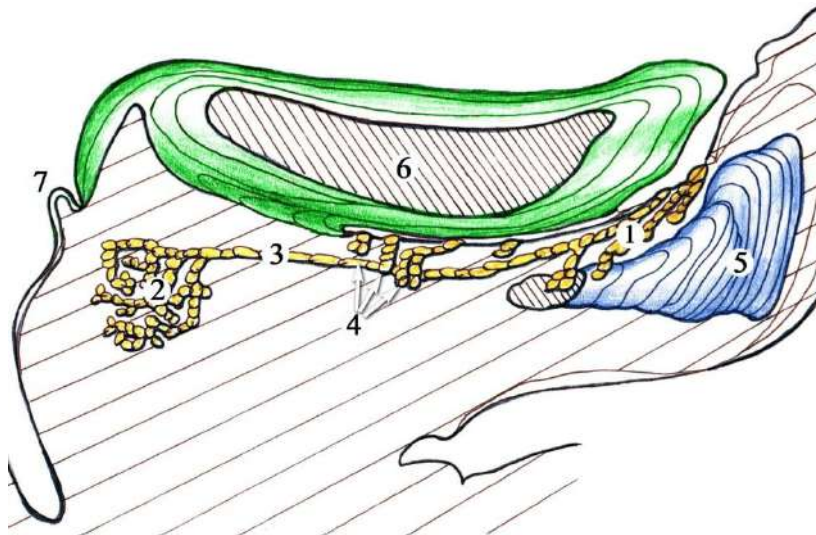


Рис. 38. Графічна реконструкція правої піднижньощелепної залози за серією сагітальних гістологічних зрізів препарату передплodu людини 43,0 мм ТКД. Збільшення 50^x.

Позначення: 1 – спільна вивідна протока залоз та самостійні вивідні протоки під’язикової залози; 2 – піднижньощелепна залоза (фрагмент); 3 – головна вивідна протока піднижньощелепної залози; 4 – самостійні частки під’язикової залози; 5 – нижня щелепа (фрагмент); 6 – язик; 7 – надгортанник.

Як і в передплodів попереднього вікового періоду гирло вивідної протоки залоз розташоване в під’язиковій ділянці по обидва боки від вуздечки язика (під’язикові м’яся). Варто зазначити, що в формуванні останнього можливий ряд варіантів. Один із яких було виявлено в результаті вивчення серії гістологічних зрізів передплodu людини 43,0 мм ТКД (рис. 39), де самостійні частки під’язикової залози відкривались окремим гирлом дещо попереду і латеральніше під’язикового м’яся. Саме під’язикове м’ясе формується за рахунок спільної вивідної протоки (як продовження піднижньощелепної протоки після її злиття з вивідною протокою під’язикової залози).



Рис. 39. Сагітальний зріз ділянки під'язикового м'яся передплота людини 43,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – вивідні протоки під'язикової залози; 2 – гирло спільної вивідної протоки під'язикової залози; 3 – самостійна вивідна протока піднижньощелепної залози; 4 – під'язикове м'ясе; 5 – ротова порожнина; 6 – язик.

У передплотів людини 45,0–48,0 мм ТКД зачаток піднижньощелепної залози, як і раніше, представлений системою деревоподібно розгалужених епітеліальних тяжів кількість і об'єм яких продовжує зростати (рис. 40). Водночас відбувається незначне збільшення діаметрів та товщини вивідних проток всіх порядків. Діаметр головної вивідної протоки піднижньощелепної залози у передплотів даного віку становить 45–48 мкм, тоді як діаметр спільної вивідної протоки залоз становить 45–54 мкм. Стінки головної вивідної протоки піднижньощелепної залози утворені розміщеним на базальній мембрані дворядним епітелієм. Товщина епітеліального шару становить 17–23 мкм. Зовні від нього знаходиться компактний шар мезенхіми товщиною 18–22 мкм.

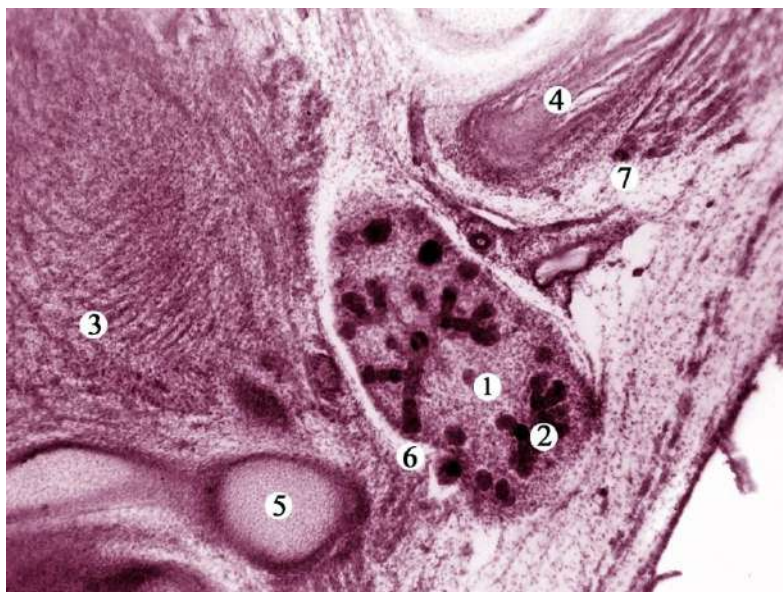


Рис. 40. Фронтальний зріз піднижньощелепної залози передплodu людини 45,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – дистальні (кінцеві) відділи залози (часточки); 3 – підборідно-язиковий м'яз; 4 – зачаток нижньої щелепи; 5 – під'язикова кістка (фрагмент); 6 – зачаток сполучнотканинної капсули залози; 7 – судина.

Варто зазначити, що у просвіті піднижньощелепної протоки передплodів людини даної вікової групи світлооптично вже можна виявити гранули секрету піднижньощелепної залози (рис. 41), які в гістологічних препаратах забарвлюються борним карміном у рожевий колір. Очевидно, що секрет вже продукується ще мало чисельними келихоподібними епітеліальними клітинами, які знаходяться в стінках проток першого та наступних порядків.

Для передплodів людини 49,0–50,0 мм ТКД й надалі характерним є подальше зростання об'єму та кількості галузень епітеліальних тяжів дистального відділу зачатка піднижньощелепної залози. Має місце більш виразне становлення кровоносних судин (як великих, так і меншого діаметру). Протоках II-го порядку зачатків залози мають вже добре вира-

жені просвіти. У протоках III-го та IV-го порядків – просвіти ще не сформувались, хоча у протоках III-го порядку теж почався процес формування каналів.

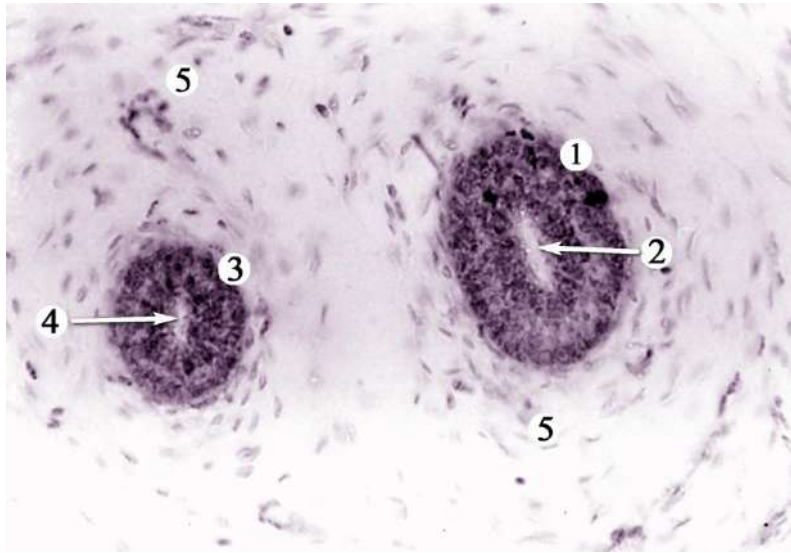


Рис. 41. Поперечний переріз вивідних проток піднижньощелепної залози передплода людини 48,0 мм ТКД. Забарвлення азаном. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – головна вивідна протока піднижньощелепної залози; 2 – просвіт головної вивідної протоки з гранулами секрету залози; 3 – вивідна протока піднижньощелепної залози II-го порядку; 4 – просвіт вивідної протоки піднижньощелепної залози II-го порядку; 5 – прилегла мезенхіма.

Наприкінці 10 тижня ВУР (передплоди людини 52,0 мм ТКД) будова піднижньощелепної залози ще більше структурувалась. Залоза має часточкову будову з більш виразними на латеральній поверхні міжчасточковими борознами. Форма піднижньощелепної залози даного віку представлена в її пластичній реконструкції (рис. 42; рис. 43).

Верхньо-латеральна поверхня залози містить борозну (заглиблення) – місце прилягання до нижньої поверхні кута правої гілки нижньої щелепи. Практично перпендикулярно до неї, по передній поверхні залози, наявною є борозна прилягання піднижньощелепної залози до заднього краю щелеп-

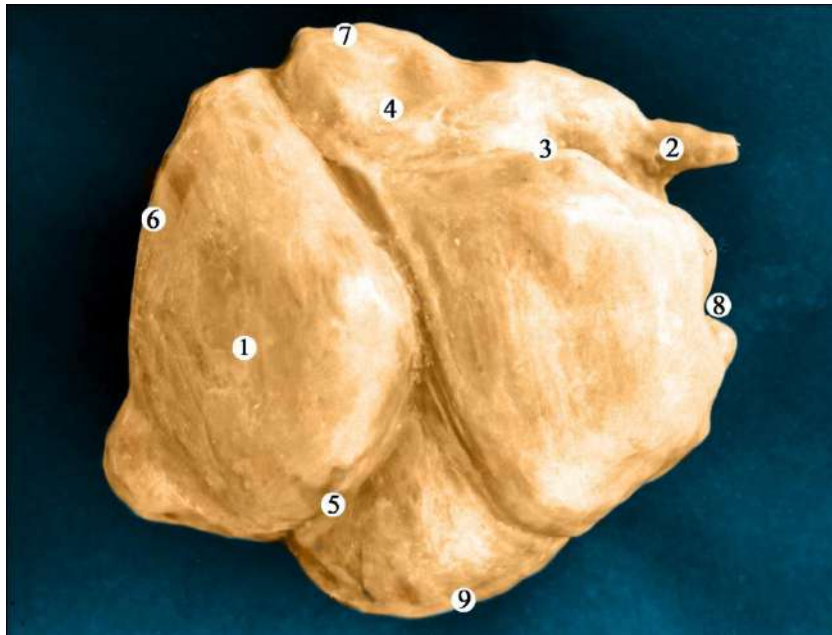


Рис. 42. Пластична реконструкція правої піднижньощелепної залози передплода людини 52,0 мм ТКД (вигляд збоку). Макрофотографія. Збільшення 200^x.

Позначення: 1 – частки залози; 2 – піднижньощелепна протока; 3 – борозна прилягання до заднього краю щелепно-під'язикового м'яза; 4 – місце дотику з нижньою поверхнею кута правої гілки нижньої щелепи; 5 – міжчасточкові борозни; 6 – дорсальна поверхня; 7 – верхня поверхня; 8 – передня поверхня; 9 – нижня поверхня.

но-під'язикового м'яза. Латеральніше та медіальніше умовної площини останнього і відбувається розростання часток зачатка залози. Піднижньощелепна протока відходить від передньої поверхні піднижньощелепної залози у ділянці верхньої третини її медіальної частини (див. рис. 42). До зачатка піднижньощелепної залози та її протоки щільно прилягають клітини мезенхіми, яка бере безпосередню участь у формуванні капсули залози. У передплодів 50,0–52,0 мм ТКД залоза вже являє собою компактне утворення з чітко вираженою сполучнотканинною капсулою. Товщина шару мезенхіми, яка оточує піднижньощелепну протоку та її гілки I-го порядку становить 21–24 мкм. Товщина стінки вивідних проток II-го порядку – 9–12 мкм, а діаметр їх просвіту – 5–6 мкм. Епітеліальна стінка цих проток

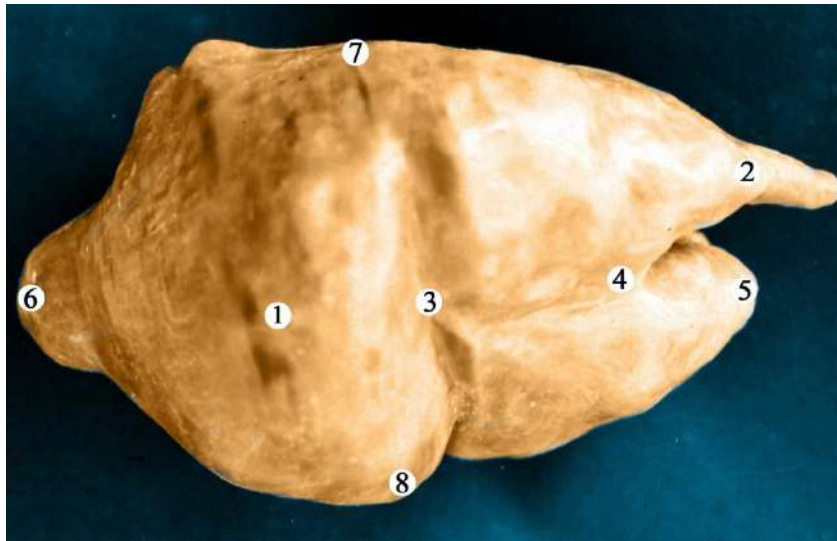


Рис. 43. Пластична реконструкція правої піднижньощелепної залози передплота людини 52,0 мм ТКД. Макрофотографія (вигляд зверху). Збільшення 220^x.

Позначення: 1 – частки залози; 2 – піднижньощелепна протока; 3 – місце дотику з нижньою поверхнею кута правої гілки нижньої щелепи; 4 – борозна прилягання до заднього краю щелепно-під'язикового м'яза; 5 – передня поверхня; 6 – дорсальна поверхня; 7 – медіальна поверхня; 8 – латеральна поверхня.

представлена двома шарами клітин з ядрами переважно овальної форми. Стінки менших за розмірами проток представлені 3–4 шарами епітеліальних клітин кубічної форми з округлими ядрами діаметром 4-5 мкм. Зовнішній шар клітин розміщений на базальній мембрані.

Вивченням морфогенезу і становлення топографії піднижньощелепної залози на 9 серіях гістологічних зрізів препаратів передплотів людини 42,0–53,0 мм ТКД (64–70 доби) встановлено, що піднижньощелепні протоки в 5 випадках (55,6 %) мали пряму форму; у 3 випадках (33,3 %) – дугоподібну і лише в 1 випадку (11,1 %) – S-подібну.

На 8 серіях гістологічних зрізів препаратів передплотів людини 54,0–66,0 мм ТКД нами вивчено морфогенез і становлення топографії піднижньощелепної залози на 11 тижні ВУР (71–77 доби). На даному етапі

ембріогенезу піднижньощелепна залоза зазнає подальшого збільшення в об'ємі, а ротова порожнина за своїм розвитком наближена до дефінітивного стану і вистелена багатошаровим плоским епітелієм (рис. 44). Клітини останнього мають округлу або витягнуту форму ядер, що в діаметрі сягають 4–5 мкм. Вивченням гістологічних зрізів встановлена наявність більш різко оконтурованих альвеолярних відростків нижньої щелепи. На кожному із них (зліва та справа) наявні зачатки зубної пластинки. Найбільша кількість шарів епітелію нараховується у проміжку між альвеолярними відростками нижньої щелепи та щогою (ділянка щічно-альвеолярної кишені). У цей же віковий період відбувається відмежування присінка рота від власне порожнини рота. Розміри язика збільшуються, чітко визначаються його повздовжні та поперечні м'язові волокна.

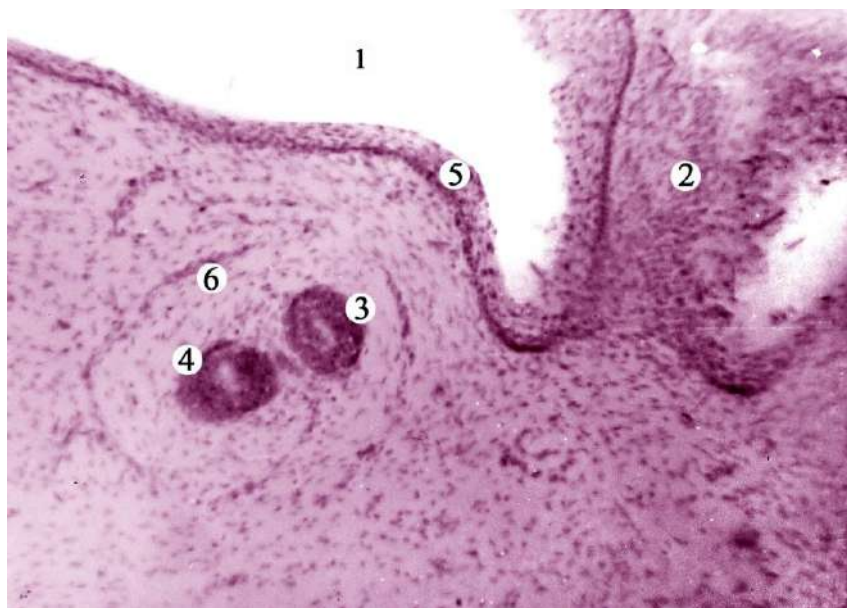


Рис. 44. Частина фронтального зрізу голови передплода людини 56,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – ротова порожнина; 2 – вуздечка язика; 3 – піднижньощелепна протока; 4 – під’язикова протока; 5 – епітелій слизової оболонки ротової порожнини; 6 – концентрація клітин мезенхіми навколо вивідних проток залоз.

Топографоанатомічні співвідношення піднижньощелепної залози з прилеглими органами та структурами розкриває її графічна реконструкція в передплота людини 60,0 мм ТКД (рис. 45).

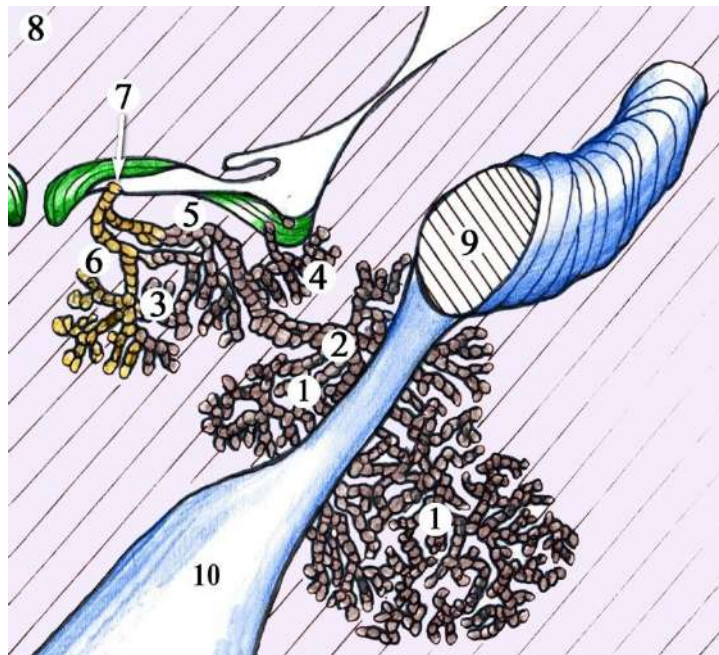


Рис. 45. Графічна реконструкція піднижньощелепної залози та суміжних структур передплота людини 60,0 мм ТКД. Збільшення 50^x.

1 – дистальний (секреторний) відділ піднижньощелепної залози; 2 – місце виходу піднижньощелепної вивідної протоки; 3 – зачаток під'язикової залози; 4 – самостійні частки під'язикової залози; 5 – піднижньощелепна протока; 6 – під'язикова протока; 7 – спільна вивідна протока залоз; 8 – язик; 9 – верхня щелепа; 10 – щелепно-під'язиковий м'яз.

Зачаток піднижньощелепної залози (дистальний відділ) підковоподібно охоплює задній край щелепно-під'язикового м'яза. Піднижньощелепна протока відходить від передньо-медіальної частини залози, проходить медіальніше зачатка під'язикової залози, частково прилягаючи до неї або огортаючись останньою, а після злиття з під'язиковою протокою формує спільну вивідну протоку слинних залоз (див. рис. 45), що відкривається гирлом у ділянці під'язикового м'ясця. Лише в одному випадку із

8-и досліджених препаратів передплодів людини 11 тижнів ВУР було виявлено окреме (самостійне) відкриття піднижньощелепних проток по обидва боки від вуздечки язика, а спільна вивідна протока була відсутня. Зовнішній діаметр піднижньощелепних проток у передплодів даного вікового періоду становив 75,0 мкм, діаметр їх просвіту – 27–30 мкм; товщина епітелію вистелення – 20–24 мкм.

Відбувається подальша концентрація клітин мезенхіми, що прилягають до піднижньощелепної протоки та чисельних (II–IV порядків) галузень епітеліальних тяжів піднижньощелепної залози, спостерігається більш чітке відмежування від поруч розміщених тканин. Шар виокремлено сконцентрованої мезенхіми навколо піднижньощелепної протоки сягає 32–35 мкм у товщину. На межі епітелію вивідних проток і мезенхіми наявна вже сформована базальна мембрана. Із прилеглої мезенхіми продовжують формуватись ніжні преколагенові волокна капсули залози (рис. 46, рис. 47). У цілому, прилегла до залози мезенхіма в даний віковий період різко відрізняється від решти мезенхіми, оскільки остання розвивається дещо повільніше.

Наприкінці 11-го тижня ВУР дистальний (секреторний) відділ піднижньощелепної залози збільшується за рахунок росту зачатка у глибину піднижньощелепного трикутника, з більшою тенденцією росту до його задньої ділянки. В окремих випадках зачаток піднижньощелепної залози огинає задній край щелепно-під'язикового м'яза (див. рис. 45 і рис. 47) та сягає ложа під'язикової залози, де за окремими гістологічними зрізами зачаток піднижньощелепної залози доволі важко відрізнити від зачатка під'язикової залози (розпізнані – за серією гістологічних зрізів). Дистальний відділ зачатка піднижньощелепної залози мікроскопічно представлений великою кількістю проток, епітеліальних тяжів та острівців.

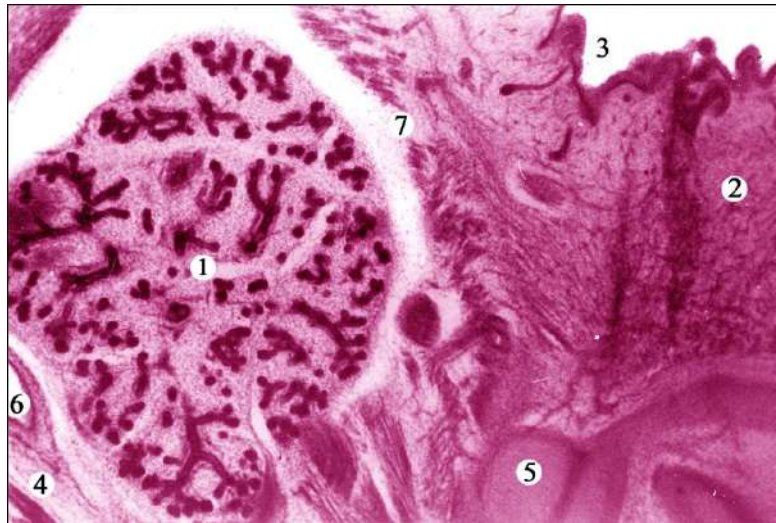


Рис. 46. Фронтальний зріз правої піднижньощелепної залози передплода людини 63,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 70^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – корінь язика; 3 – ротова порожнина; 4 – концентрація клітин мезенхіми; 5 – фрагмент під’язикової кістки; 6 – кровоносна судина; 7 – капсула залози.

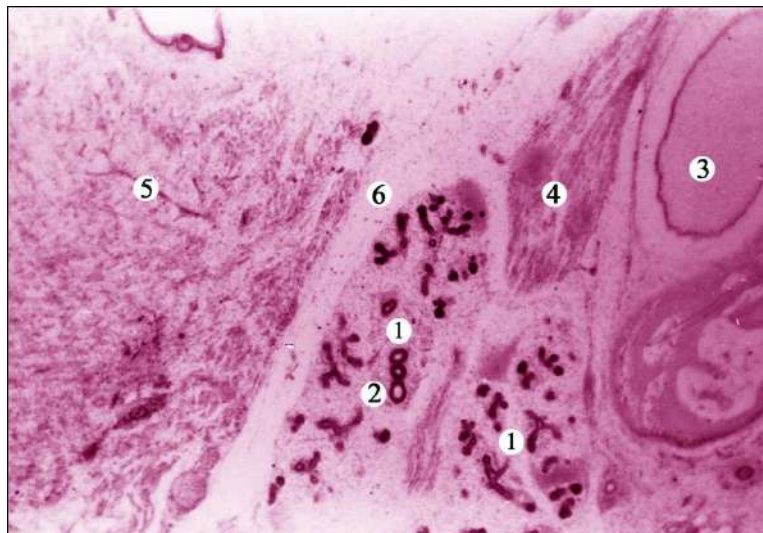


Рис. 47. Фронтальний зріз лівої піднижньощелепної залози передплода людини 66,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – вивідні протоки залози II-го та III-го порядків; 3 – хрящ Меккеля (нижня щелепа); 4 – зачаток щелепно-під’язикового м’яза; 5 – корінь язика; 6 – капсула залози.

Форма їх різноманітна: округла, овальна, видовжена, з нерівними (ламаними) контурами. Розміри згаданих епітеліальних тяжів і острівців сягають 26-48 мкм. Між ними розміщені острівці кровотворення, судини різного діаметру (до 100 мкм) (див. рис. 46). У просвіті більших із судин можна виявити поодинокі формені елементи крові.

Підборідно-язиковий, підборідно-під'язиковий і щелепно-під'язиковий м'язи на цій стадії розвитку представлені пучками м'язових волокон, які розділені прошарками мезенхіми.

У ході вивчення 8 серій гістологічних зрізів препаратів передплодів людини 54,0–66,0 мм ТКД (11 тиждень ВУР) встановлено, що піднижньощелепна протока в 5 випадках (62,5 %) мала пряму форму, у 2 випадках (25,0 %) – дугоподібну і в одному випадку (12,5 %) – S-подібну форму.

Морфогенез і становлення топографії піднижньощелепної залози на 12 тижні ВУР досліджено на 4 серіях гістологічних зрізів передплодів людини 67,0–79,0 мм ТКД. Перш за все доцільно зазначити, що на даному тижні розвитку із зростанням ТКД передплодів людини гістологічна будова піднижньощелепної залози змінювалась дещо повільніше. До таких змін можна віднести процес формування всередині вивідних проток III-го та IV-го порядків просвітів (майбутні канали) (рис. 48, рис. 49). Зовнішній діаметр піднижньощелепної протоки у передплодів 12 тижнів ВУР (порівняно з таким у передплодів 11 тижнів ВУР) змінився мало і становив 78 мкм. Довжина цієї частини протоки до її дихотомічного поділу становила 610 мкм.

Доволі цікавим для розуміння перебігу морфогенезу піднижньощелепної залози на цьому етапі ВУР, на наш погляд, є повторне закривання проксимальної третини та гирла спільної вивідної протоки “*епітеліальним корком*”. При цьому гирло протоки, як і в передплодів 30,0–38,0 мм ТКД,

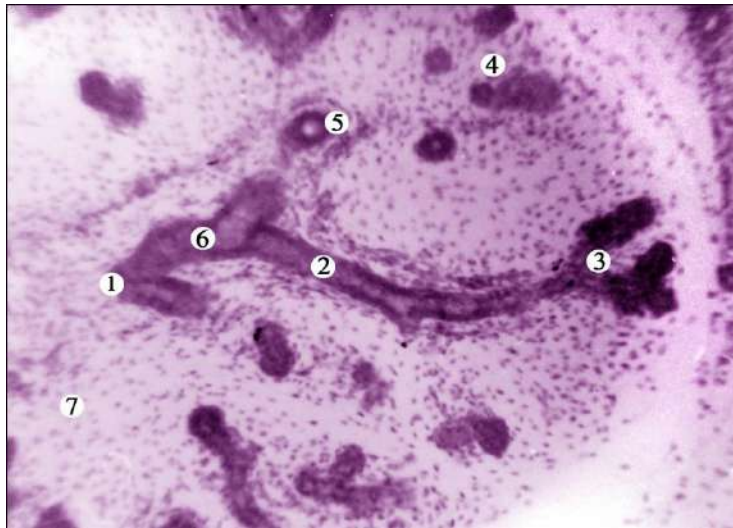


Рис. 48. Піднижньощелепна залоза (фрагмент) передплода людини 67,0 мм ТКД. Сагітальний зріз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – вивідні протоки II-го порядку; 2 – протоки III-го порядку; 3 – протоки IV-го порядку; 4 – кінцеві відділи залози на стадії формування; 5 – стінка вивідних проток (поперечний переріз); 6 – сформовані просвіти у вивідних протоках II-го та III-го порядків; 7 – відмежовані мезенхімою частки залози.

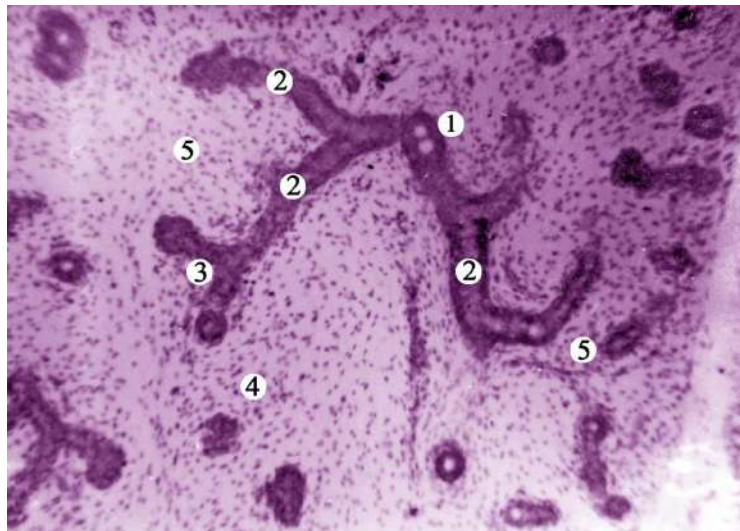


Рис. 49. Піднижньощелепна залоза (фрагмент) передплода людини 74,0 мм ТКД. Горизонтальний зріз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – вивідні протоки II-го порядку; 2 – вивідні протоки III-го порядку; 3 – вивідні протоки IV-го порядку; 4 – концентрація клітин мезенхіми; 5 – частки залози.

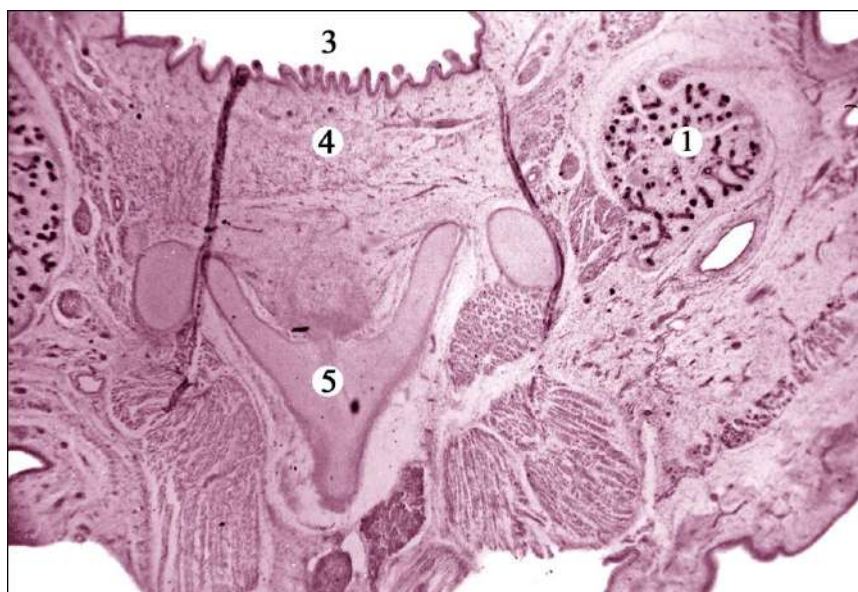
закрито епітеліальними клітинами. Водночас, на відстані 90–100 мкм від гирла спільної вивідної протоки (від ротової порожнини) в піднижньощелепній протоці візуалізується просвіт.

Піднижньощелепна протока передплодів людини 78,0 мм ТКД дихотомічно ділиться ще не дійшовши до заднього краю щелепно-під'язикового м'яза. Внаслідок поділу утворились дві гілки протоки – медіальна (наче продовження піднижньощелепної протоки) і латеральна. Обидві гілки за напрямом росту спрямовані дорзо-латерально та заходять за задній край щелепно-під'язикового м'яза в ділянці його середньої третини.

Зовнішній діаметр медіальної та латеральної гілок, що проростають латерально і вниз, становить 32 мкм. Їхній просвіт ледь помітний. Стінка проток представлена дворядним епітелієм і шаром мезенхіми товщиною 18–22 мкм.

Брунькування проток піднижньощелепної залози наступної генерації відбувається нижче рівня щелепно-під'язикового м'яза. Їхній зовнішній діаметр сягає 32–35 мкм. Протоки III-го порядку мають стінку з товщиною епітеліального шару до 10 мкм. Стінка представлена двома рядами епітеліальних клітин кубічної форми з округлими ядрами, що залягають у клітині базально. Товщина шару прилеглої до проток мезенхіми не перевищує, як правило, 10–12 мкм.

Детальне мікроскопічне вивчення серій гістологічних препаратів передплодів людини дає нам підґрунтя констатувати той факт, що у процесі ВУР топографоанатомічних співвідношень правих та лівих піднижньощелепних залоз людини їхня форма та об'єм у одних і тих же передплодів варіює та є асиметричними (рис. 50 А–Б). При цьому, за перебігом ВУР, має місце переважання процесів росту та розвитку піднижньощелепної залози то з одного, то з іншого боку.



А.



Б.

Рис. 50. Асиметрія зачатків лівої (А) та правої (Б) піднижньощелепних залоз за одним і тим же гістологічним зрізом передплода людини 79,0 мм ТКД. Фронтальний зріз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 21^x.

Позначення: 1 – ліва піднижньощелепна залоза; 2 – права піднижньощелепна залоза; 3 – ротова порожнина (ділянка ротоглотки); 4 – корінь язика; 5 – зачаток під'язикової кістки.

Наприкінці 12 тижня ВУР (передплоди 79,0 мм ТКД) форма та будова ротової порожнини не відрізняється від таких у передплодів 11 тижнів ВУР (передплоди 66,0 мм ТКД). Гістологічна будова піднижньощелепної залози теж залишається практично подібною, як і на попередній стадії ВУР, а самі залози все ще рудиментарні. У забарвлених гематоксиліном та еозином зрізах залоз вирізняються два епітеліальних елементи – примітивні протоки та дистальні бруньки (примітивні ацинуси). У цей же період ВУР вже більш чітко вирізняються часточки залози за рахунок подальшого групування епітеліальних елементів зачатка та їхнього розмежування нещільною примітивною сполучною тканиною. Будова нижньої щелепи і м'язів діафрагми рота така ж, як і в передплодів 11 тижнів розвитку. У досліджених 4 серіях гістологічних зрізів передплодів людини 67,0–79,0 мм ТКД (12 тижнів ВУР) піднижньощелепна протока у 3 випадках (75 %) мала пряму форму і в одному випадку (25 %) – S-подібну.

Таким чином, первинна закладка піднижньощелепної залози виявлена нами наприкінці зародкового періоду в зародків 9,5–12,8 мм ТКД як вгинання епітелію дна первинної ротової бухти у прилеглу мезенхіму ділянки язиково-альвеолярних борозен по обидва боки від зачатка язика.

Упродовж передплодового періоду із зачатком піднижньощелепної залози відбувається ряд закономірних послідовних змін: 1 – формування чисельних епітеліальних тяжів II, III, IV порядку, як дихотомічних відгалужень від основного (головного) епітеліального зачатка; 2 – утворення порожнини (каналу) у головному епітеліальному зачатку та його галуужень II–IV порядку; 3 – концентрація клітин мезенхіми, яка оточує епітеліальні тяжі (формування мезенхімної частини піднижньощелепної залози) з чітким відмежуванням її від сусідніх тканин.

На 9–12 тижнях ВУР (передплоди 32,0–79,0 мм ТКД) для зручності

опису вважаємо за доцільне виділяти три частини зачатка піднижньощелепної залози: початкову – розміщену в ділянці під'язикового м'яся (*caruncula sublingualis*), спрямовану дещо вниз і дорзо-латерально; горизонтальну – залягає медіальніше зачатка під'язикової залози, спрямована дорзо-латерально, паралельно верхньому краю щелепно-під'язикового м'яза (*m. mylohyoideus*); термінальну (дистальну) – залягає на рівні кута нижньої щелепи, позаду заднього краю щелепно-під'язикового м'яза, вище і вентральніше від верхньо-латерального краю зачатка під'язикової кістки (*os hyoideum*). Встановлено, що початкова і горизонтальна частини зачатка піднижньощелепної залози відповідають формуванню піднижньощелепної протоки (*ductus submandibularis*), а термінальна (дистальна) – відповідає її секреторному відділу з формуванням у подальшому міжчасточкових, посмугованих і вставних проток.

Наприкінці першого триместру ВУР (передплоти 10–12 тижнів; 42,0–79,0 мм ТКД) характерним є формування гілок нижньої щелепи, утворених гіаліновою хрящовою тканиною яку надалі заміщує кісткова тканина. З усіх боків по ходу гілок розташовуються кровоносні судини лакуарного типу. Особливо їх багато з внутрішньої сторони. Просвіт судин заповнений форменими елементами крові, серед яких значною складовою є ядерні клітини еритропоетичного і мієлоїдного ряду, що свідчить про місцеве кровотворення. Сформовані на більш ранніх етапах ембріогенезу структурні елементи м'язів наростають в обсязі, а їхні якісні зміни характеризуються подальшим зміщенням ядер міотубул на периферію і перетворенням їх в міосимпласти.

Дослідження серійних гістологічних зрізів голів передплотів людини 11–12 тижнів ВУР (54,0–79,0 мм ТКД) показало повне розділення ротової і носової порожнин внаслідок завершення формування м'якого підне-

біння. Сформовано присінок порожнини рота, губи і щоки відокремлені від ясен глибокої борозною. Верхня щелепа повністю представлена острівцями кісткової тканини, що об'єднуються між собою. Відстань між утворенням кісткової основи нижньої щелепи і хрящем Меккеля в різних ділянках є неоднаковою. До кінця першого триместру пренатального онтогенезу людини (12-го тижня) кісткова тканина нижньої щелепи майже впритул прилягає до хряща. У зоні таких контактів між кістковою тканиною і хрящем Меккеля визначаються ділянки лізису останнього і вrostання в нього мезенхімоподібних клітин, які заміщають зруйновані структури хрящової тканини.

ЗМІНА МОРФОЛОГІЧНИХ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАЧАТКІВ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ ЗАЛОЗ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Закономірності перебігу пренатального морфогенезу піднижньощелепних залоз у плодів людини досліджено та описано нами згідно класичної періодизації ембріогенезу і післязародкового онтогенезу людини Г. А. Шмідта, згідно якої плодовий період триває 192 доби і охоплює 4–10 місяці ВУР. Відповідно до періодизації Б. П. Хватова, Ю. Н. Шаповалова плодовому періоду відповідають плоди довжиною 81,0–375,0 мм ТКД. Дослідження проведено на препаратах 51 плода людини методами макроскопії, топографоанатомічних зрізів, тонкого препарування під контролем бінокулярної лупи, мікроскопії серій послідовних гістологічних зрізів і комп'ютерного тривимірного (3-D) реконструювання, морфометрії. Документування демонстративних випадків спостережень проведено шляхом макро- та мікрофотографування.

Морфогенез та просторово-часову організацію піднижньощелепних залоз початку плодового періоду (4–5 місяці ВУР) нами досліджено на 15 препаратах плодів людини (81,0–185,0 мм ТКД). Встановлено, що форма і будова ротової порожнини плодів немає суттєвих відмінностей від такої в передплодів 56,0–79,0 мм ТКД [267–272]. Зачаток піднижньощелепної залози представлений системою галуження проток з дистальними утвореннями округлої форми (рис. 51), які ми розцінюємо як початковий етап формування кінцевих секреторних відділів залози (ацинусів). Останні представлені епітеліальними клітинами кубічної форми з округлими ядрами діаметром 3,5–4,0 мкм. На цьому етапі розвитку тканина зачатка піднижньощелепної залози вже дещо ущільнюється; у ньому стають

можливими для розпізнавання ще два елементи: внутрішньочасточкові (посмуговані) протоки, вистелені кубічним епітелієм, та вставні протоки – з дещо сплюсненим епітеліальним вистеленням (рис. 51).

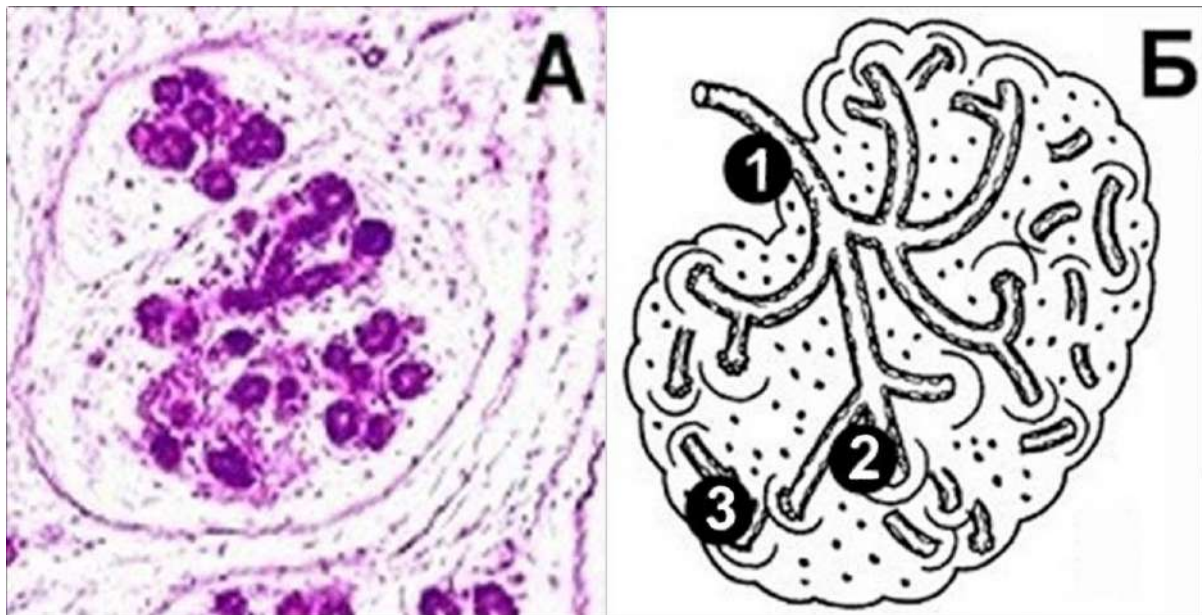


Рис. 51. Піднижньощелепна залоза плода людини 85,0 мм ТКД:
(А) – Зріз через дистальні (кінцеві) епітеліальні відділи піднижньощелепної залози. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення $140\times$; (Б) – Схема галуження вивідних проток дистального відділу зачатка піднижньощелепної залози.
Позначення: 1 – міжчасточкова протока; 2 – вставна протока; 3 – зачатки секреторних відділів.

Світлооптичним дослідженням серійних гістологічних зрізів залози встановлено наявність у вказаних протоках гранул первинних секреторних продуктів. На гістологічних зрізах зачатка піднижньощелепної залози інтенсивність забарвлення гематоксиліном та еозином секреторних продуктів у апікальній частині цитоплазми епітеліальних клітин, що вистилають протоки, та у просвіті проток є більш виразною, ніж наприкінці передплодового етапу розвитку залози; при цьому, вміст просвіту вказаних проток забарвлений неоднорідно (рис. 52).

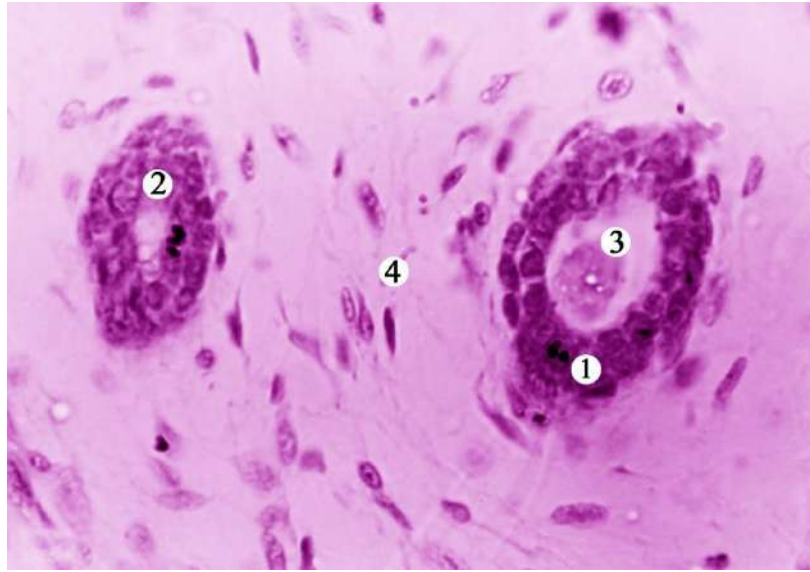


Рис. 52. Поперечний переріз вивідних проток піднижньощелепної залози плода людини 85,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 280^x.

1 – внутрішньочасточкова (посмугована) протока; 2 – вставна протока з первинним секретом у просвіті; 3 – секреторні гранули у просвіті внутрішньочасточкової протоки; 4 – клітини прилеглої до проток мезенхіми.

Встановлено, що дистальний відділ піднижньощелепної протоки у плодів 4–5 місяців ВУР у переважній більшості спостережень (14 із 15), як і в передплодів попереднього періоду пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози, з'єднаний із дистальним відділом великої під'язикової протоки та утворює спільну вивідну протоку під'язикової та піднижньощелепної залоз, яка відкривається на дні ротової порожнини в ділянці під'язикового м'яся, де приймає участь у формуванні сосочка язика. Дослідженням плодів 4–5 місяців ВУР самостійне відкриття гирла піднижньощелепної протоки на поверхні слизової оболонки дна ротової порожнини виявлено лише в 1 спостереженні з 15 препаратів обстежених плодів.

У групі спостереження морфологічних та антропометричних характеристик піднижньощелепних залоз на початку 4-го місяця ВУР

просвіт спільної вивідної протоки залоз у місці впадання в ротову порожнину ще зберігає відмежування від ротової порожнини так званим “епітеліальним корком” – конгломератом епітеліальних клітин. Мікроскопічно (плоди 81,0–85,0 мм ТКД) у ньому вже можна визначити повторні вогнища “розрідження” клітин, що є передвісником процесу реканалізації (відновлення) просвіту протоки.

У плодів людини 100,0 мм ТКД спільна вивідна протока залоз (рис. 53) вже практично відновила свій просвіт (реканалізувалась). Стінка протоки гістологічно представлена двома шарами епітеліальних клітин кубічної форми з добре профарбованими округлими ядрами та товщиною стінки 48–50 мкм. Просвіт спільної вивідної протоки залоз чітко виражений упродовж 18–24 мкм від її гирла, містить світлооптично розпізнані гранули секрету, які відрізняються від секреторних гранул внутрішньочасточкових (посмугованих) і вставних проток піднижньощелепних залоз у плода 85,0 мм ТКД тим, що займають менший об’єм та розміщені на косо-поперечних серійних гістологічних зрізах у переважній більшості випадків пристінково (рис. 53). Як і раніше, навколо протоки концентровані клітини мезенхіми. Вони незначно видозмінились, набувши подовжену веретеноподібну форму. Суміжна із зовнішньою поверхнею вивідної протоки ділянка містить поодинокі ніжні колагенові волокна

У плодів 100,0–185,0 мм ТКД (4–5 місяці ВУР) тканину піднижньощелепної залози (протоки, кінцеві відділи – майбутні ацинуси) оточує значна кількість острівців кровотворення. Кровоносні судини спрямовані як вздовж піднижньощелепної протоки, так і між її гілками. Велика кількість судин оплітає галуження проток аж до ацинусів. Діаметр судин від 43 до 360 мкм.

Частина судин має все ще малодиференційовану стінку, яка пред-

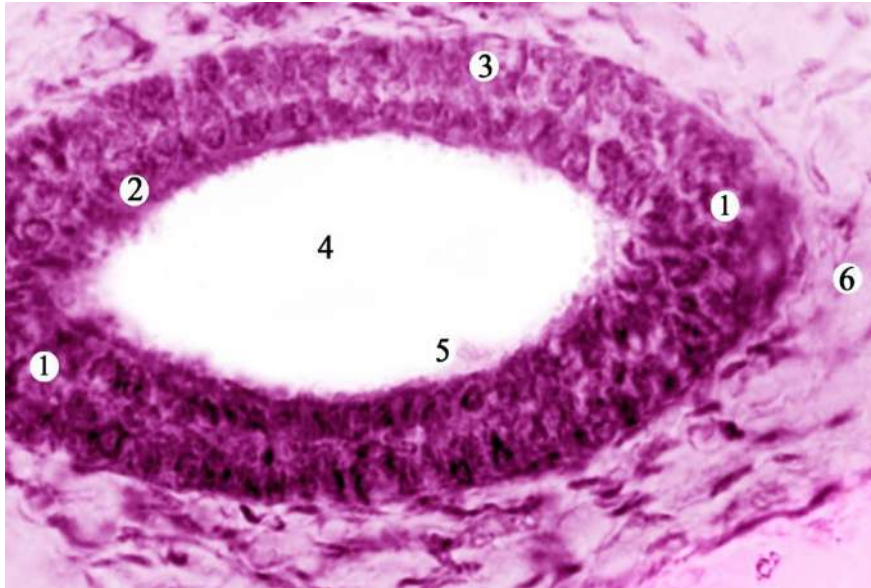


Рис. 53. Косо-поперечний переріз спільної вивідної протоки піднижньощелепної та під'язикової залоз плода людини 100,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – стінка протоки; 2 – внутрішній епітеліальний шар клітин стінки спільної вивідної протоки; 3 – зовнішній епітеліальний шар клітин стінки; 4 – просвіт протоки; 5 – пристінково розміщені гранули секрету; 6 – клітини мезенхіми з преколагеновими волокнами навколо спільної вивідної протоки.

ставлена лише ендотелієм. Останній добре виражений у великих кровеносних стовбурах і погано вирізняється у дрібних. Стінка артерій, окрім ендотелію, представлена кількома шарами компактно розташованих клітин видовженої форми, які орієнтовані як у повздовжньому, так і циркулярному напрямках, що слід розцінювати як початок розвитку м'язової (середньої) оболонки. У просвіті судин знаходяться формені елементи крові.

Для початкової частини плодового періоду є характерною більш стійка топографічна картина піднижньощелепної залози. У плодів 120,0–185,0 мм ТКД піднижньощелепна залоза знаходиться в надпід'язиковій ділянці та займає незначну частину піднижньощелепного трикутника. Залоза розміщена в “ложі” піднижньощелепної залози, яке обмежене з трьох сторін різними структурами (рис. 54).

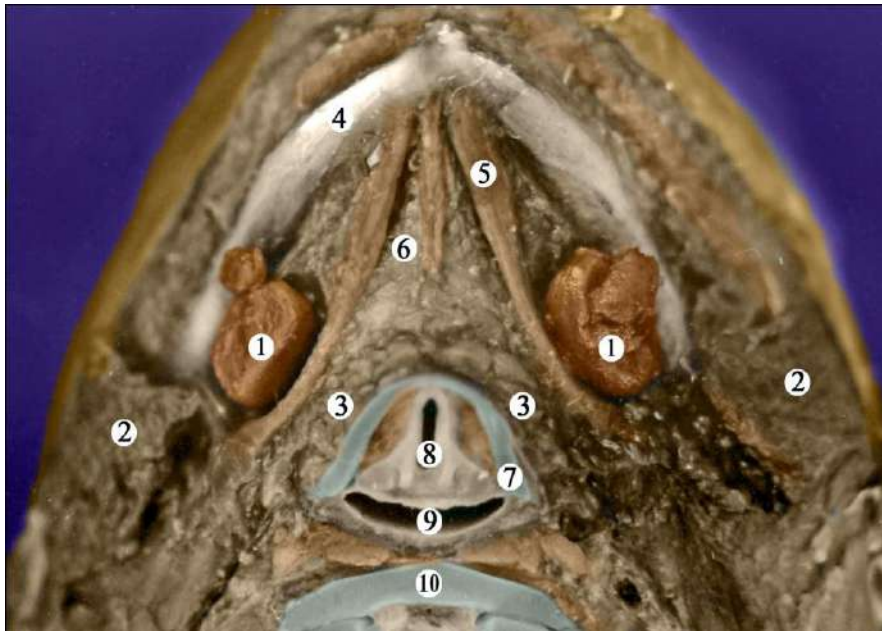


Рис. 54. Макропрепарат голови плода людини 120,0 мм ТКД (вигляд знизу). Макрофотографія. Збільшення 3,2^x.

1 – піднижньощелепна залоза; 2 – фрагмент нижнього полюсу привушних залоз; 3 – фрагмент щитоподібної залози; 4 – нижня щелепа; 5 – двочеревцевий м'яз; 6 – щелепно-під'язиковий м'яз; 7 – щитоподібний хрящ; 8 – гортань; 9 – стравохід; 10 – основна кістка.

Із внутрішньої (медіальної) сторони “ложе” обмежено: спереду – щелепно-під'язиковим, а позаду – під'язиково-язиковим м'язами. Зовнішня (латеральна) сторона “ложа” піднижньощелепної залози – обмежена внутрішньою поверхнею тіла нижньої щелепи. Знизу – переднім і заднім черевцем двочеревцевого м'яза та його проміжним сухожиллям.

Присередньо і з латеральної сторони “ложе” піднижньощелепної залози вистилають, відповідно, медіальний і латеральний листки другої фасції шиї, яка формує навколо залоз вільну капсулу з тонкими, проникаючими всередину залози, перегородками, що пухко з'єднані із залозою. Під час препарування піднижньощелепна залоза без зусиль може бути видалена з цієї капсули.

Із 15 препаратів плодів 81,0–185,0 мм ТКД (4–5 місяці ВУР) тільки в

одному випадку (плід 185,0 мм ТКД) вдалось виявити наявність 5-ти додаткових (самостійних) часточок правої піднижньощелепної залози (рис. 55). Три із названих додаткових часточок розміщувались по верхньо-латеральному краю піднижньощелепної залози та прилягали до неї. Їхні вивідні протоки проникали вглиб залози, де впадали у піднижньощелепну протоку; дві часточки знаходились самостійно на відстані 3–4 мм попереду піднижньощелепної залози та мали при цьому самостійні вивідні протоки, які пронизували щелепно-під'язиковий м'яз і відкривались окремо на слизовій оболонці під'язикової ділянки дна ротової порожнини. Належність описаних утворень до залозистої тканини піднижньощелепної залози підтверджено гістологічним дослідженням.



Рис. 55. Макропрепарат фрагменту ділянки голови плода людини 185,0 мм ТКД (вигляд збоку, справа). Макрофотографія. Збільшення 3,0^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – додаткові (самостійні) часточки піднижньощелепної залози; 3 – нижня щелепа; 4 – жувальний м'яз; 5 – двочеревцевий м'яз; 6 – щелепно-під'язиковий м'яз; 7 – кровоносна судина.

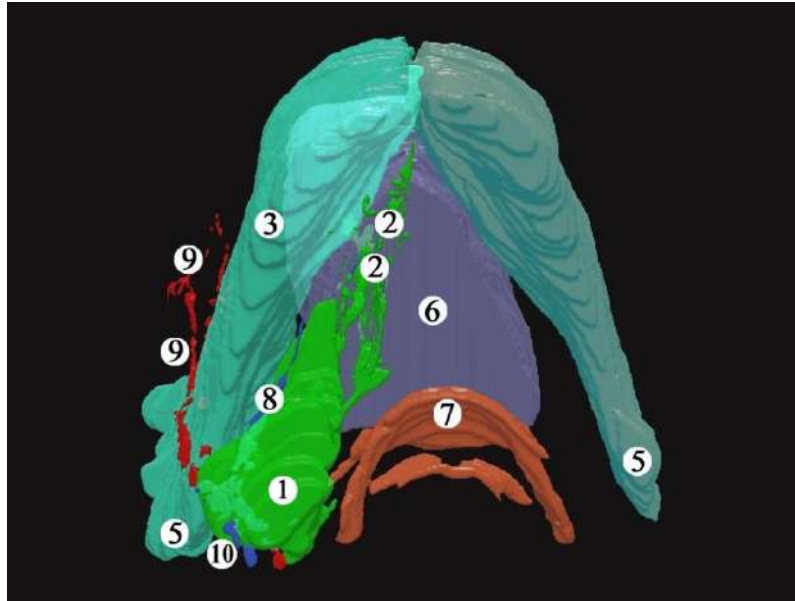
Антропометричні характеристики (довжина, висота, товщина) піднижньощелепних залоз людини у плодів 4–5 місяців ВУР (81,0–185,0 мм ТКД) представлено в табл. 4.

Таблиця 4

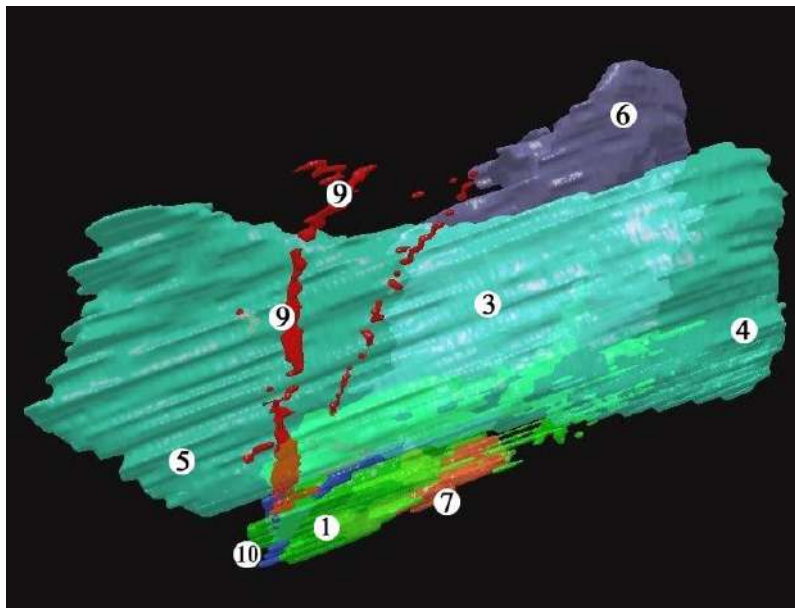
**Антропометричні характеристики піднижньощелепної залози людини
у плодів 4–5 місяців ВУР (81,0 – 185,0 мм ТКД)**

Вік плодів, місяці	ТКД, мм	Піднижньощелепна залоза		
		довжина, мм	висота, мм	товщина, мм
4 місяць	81,0	5,84	4,76	4,26
	82,0	6,13	4,91	4,58
	85,0	6,78	5,20	5,00
	100,0	7,24	5,00	4,86
	105,0	7,18	4,86	4,70
	135,0	7,32	5,00	5,05
M ± m	97,80 ± 8,50	6,75 ± 0,25	4,96 ± 0,06	4,74 ± 0,12
5 місяць	138,0	7,38	4,92	4,90
	141,0	7,44	4,98	4,90
	145,0	7,50	5,40	5,21
	160,0	7,80	5,64	5,34
	164,0	7,51	5,08	3,80
	178,0	7,93	5,85	5,60
	180,0	8,15	5,70	5,40
	185,0	8,30	6,10	6,15
	185,0	8,46	6,39	6,10
M ± m	162,90 ± 6,54	7,83 ± 0,13	5,56 ± 0,17	5,27 ± 0,24

Форма піднижньощелепної залози у даний віковий період переважно нагадувала призму із заокругленими кутами (рис. 56), повздовжня вісь якої спрямована зверху-вниз, спереду-назад, зсередини-назовні та наближено відповідала вісі тіла нижньої щелепи (у 8 із 15 випадків). Окрім випадків найбільш часто виявленої форми піднижньощелепної залози у плодів 4–5 місяців ВУР нами були виявлені залози еліпсоподібної (3 із 15), підковоподібної (2 із 15) та трикутної (2 із 15 спостережень) форм.



А



Б

Рис. 56. Тривимірна комп'ютерна (3-D) реконструкція правої піднижньощелепної залози плода людини 140,0 мм ТКД (5-й місяць ВУР). Збільшення 10^x : (А) – вигляд знизу-спереду; (Б) – вигляд справа-збоку; 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – піднижньощелепна протока; 3 – зачаток нижньої щелепи; 4 – ділянка підборіддя; 5 – кут нижньої щелепи; 6 – зачаток язика; 7 – зачаток хрящів гортані; 8 – місце прилягання піднижньощелепної залози до нижньої щелепи; 9 – зовнішня сонна артерія; 10 – занижньощелепна вена.

До суттєвих змін гістологічної будови піднижньощелепної залози плода людини 185,0 мм ТКД (кінець 5-го місяця ВУР) можна віднести збільшення кількості ацинусів, які на серійних гістологічних зрізах переважають над протоками.

На 15 препаратах плодів людини 186,0–270,0 мм ТКД досліджено морфогенез піднижньощелепної залози середини плодового періоду (6–7 місяці ВУР). Залоза в цей віковий період розвитку має будову наближену до дефінітивної та представлена системою проток з кінцевими відділами (ацинусами).

Продовжується подальше зростання кількості ацинусів при поступовому зменшенні (стоншенні) між ними прошарків сполучної тканини. У плодів 6-го місяця розвитку (186,0–230,0 мм ТКД) в гістологічних зрізах відмічено зниження інтенсивності забарвлення секреторних продуктів як у ацинусах, так і в протоках піднижньощелепних залоз (рис. 57). Гістологічна будова піднижньощелепної залози подібна описаній для попередньої вікової групи плодів. У даний віковий період кінцеві відділи піднижньощелепної протоки та спільної вивідної протоки залоз повністю відновили свої просвіти.

У плодів людини 6–7 місяців ВУР хід піднижньощелепної протоки залишається подібним, як у плодів попереднього вікового періоду: у ділянці середньої третини огинає край щелепно-під'язикового м'яза, прилягає до його верхньої поверхні, слідуючи майже паралельно поздовжній вісі тіла нижньої щелепи. На своєму шляху (в середній третині всієї довжини) піднижньощелепна вивідна протока заходить медіальніше зачатка під'язикової залози та прилягає до його медіальної поверхні (рис. 58). На рівні передньої і середньої третин зачатка під'язикової залози, від його верхньомедіальної поверхні, відходить велика під'язикова прото-

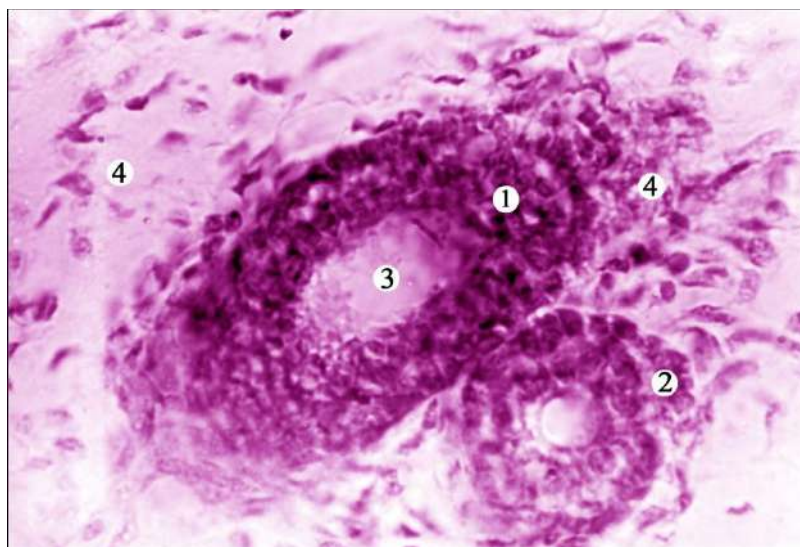


Рис. 57 Поперечний переріз вивідних проток піднижньощелепної залози плода людини 192,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна протока; 2 – внутрішньочасточкова (посмугована) протока; 3 – гранули секрету у просвіті піднижньощелепної протоки; 4 – прилегла до проток мезенхіма.

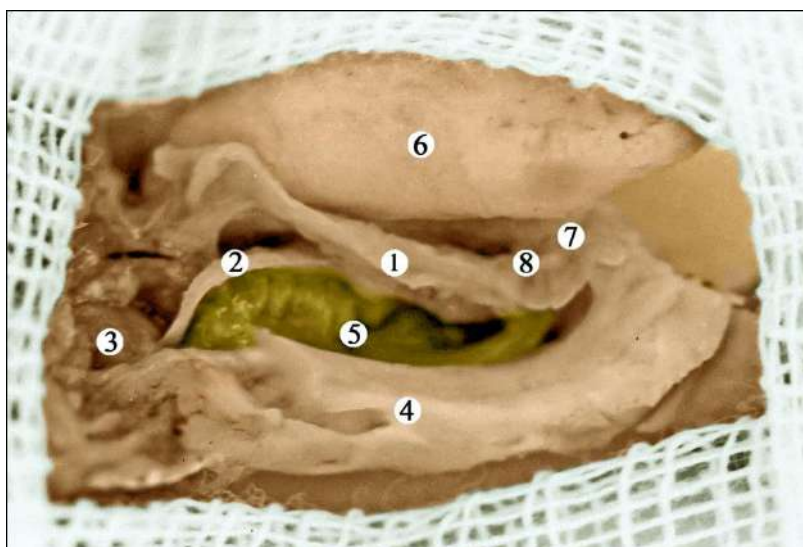


Рис. 58 Макропрепарат фрагмента ротової ділянки плода людини 192,0 мм ТКД (вигляд збоку, справа). Макрофотографія. Збільшення 2,8^x.

Позначення: 1 – під'язикова залоза; 2 – піднижньощелепна протока; 3 – піднижньощелепна залоза (фрагмент); 4 – нижня щелепа; 5 – щелепно-під'язиковий м'яз; 6 – язик; 7 – вуздечка язика; 8 – сосочок язика.

ка, що в більшості спостережень зливається з піднижньощелепною протокою, утворивши спільну вивідну протоку. Останні відкриваються в ділянці під'язикового м'яся по обидва боки від вуздечки язика, де формуються сосочки язика. Дистальний відділ піднижньощелепної протоки та спільна (з великою під'язиковою) вивідна протока теж повністю відновили просвіти (відбулась вторинна реканалізація).

У плодів віком 6–7 місяців ВУР (186,0–270,0 мм ТКД) “ложе” піднижньощелепної залози людини (із збільшенням віку плода та ростом залози) зміщується дещо донизу та займає вже частину піднижньощелепного трикутника. У будові піднижньощелепної залози вже можна описати: три поверхні – верхню, нижню (або латеральну) і медіальну; три краї – верхній, зовнішній та нижній; дві основи, або кінці – передній і задній.

Верхня поверхня піднижньощелепної залози своєю верхньою частиною прилягає до внутрішньої поверхні тіла нижньої щелепи (рис. 59). У цій ділянці на залозі наявна незначна випуклість – відповідно чому на нижній щелепі міститься незначне заглиблення.

Нижньою частиною верхньої поверхні залоза прилягає до шилоглоткового м'язу. Відповідно цьому м'язу на залозі наявне вдавлення (рис. 60; рис. 61).

Нижня (або латеральна) поверхня піднижньощелепної залози злегка опукла, вкрита латеральним листком другої фасції шиї (тобто поверхневим листком власної фасції шиї), підшкірним м'язом, підшкірною жировою клітковиною та шкірою.

Більш складним є взаємовідношення піднижньощелепної залози із прилеглими структурами зі сторони медіальної (внутрішньої) поверхні. Спереду вона прилягає до нижньої поверхні та заднього краю щелепно-під'язикового м'язу, відповідно яким на залозі наявне заглиблення; ззаду і

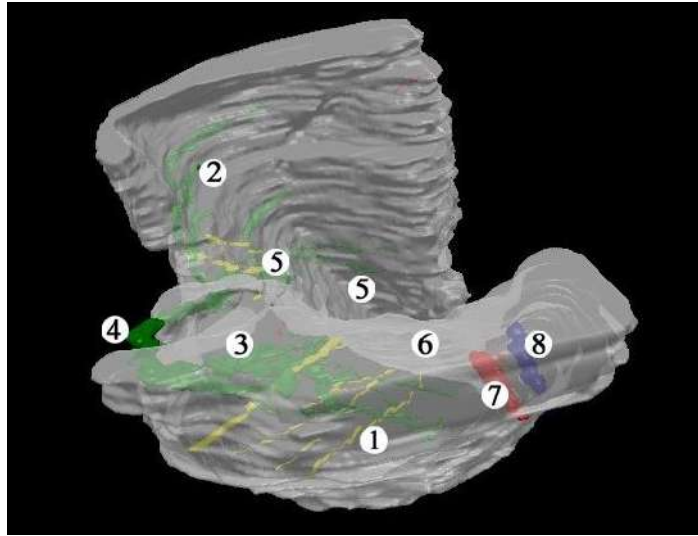


Рис. 59. Тривимірна комп'ютерна (3-D) реконструкція правої піднижньощелепної залози плода людини 240,0 мм ТКД (7-й місяць ВУР), яка охоплює кут нижньої щелепи та огинає задній край щелепно-під'язикового м'яза (вигляд зсередини). Збільшення 8^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – латеральна частка; 3 – медіальна частка; 4 – піднижньощелепна протока; 5 – місце прилягання піднижньощелепної залози до нижньої щелепи; 6 – поверхня прилягання до заднього краю щелепно-під'язикового м'яза; 7 – зовнішня сонна артерія; 8 – занижньощелепна вена.

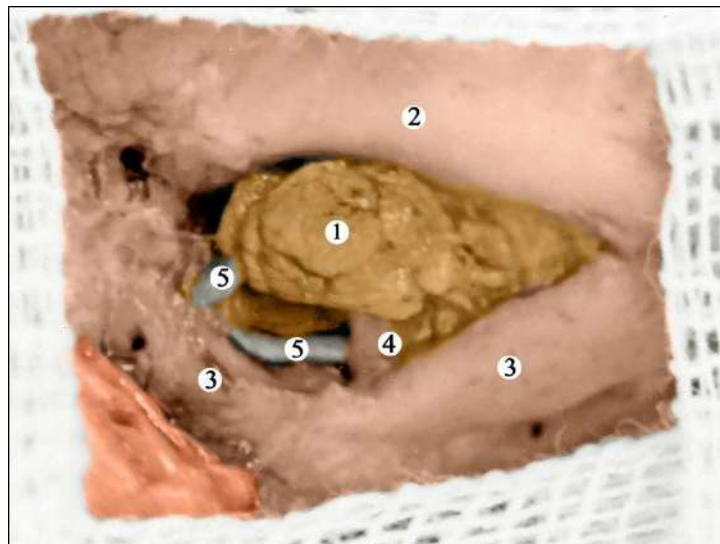


Рис. 60. Макропрепарат піднижньощелепної ділянки плода людини 215,0 мм ТКД (вигляд збоку, справа). Макрофотографія. Збільшення 2,5^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – нижня щелепа; 3 – двочеревцевий м'яз; 4 – задній край щелепно-під'язикового м'яза; 5 – кровоносні судини.

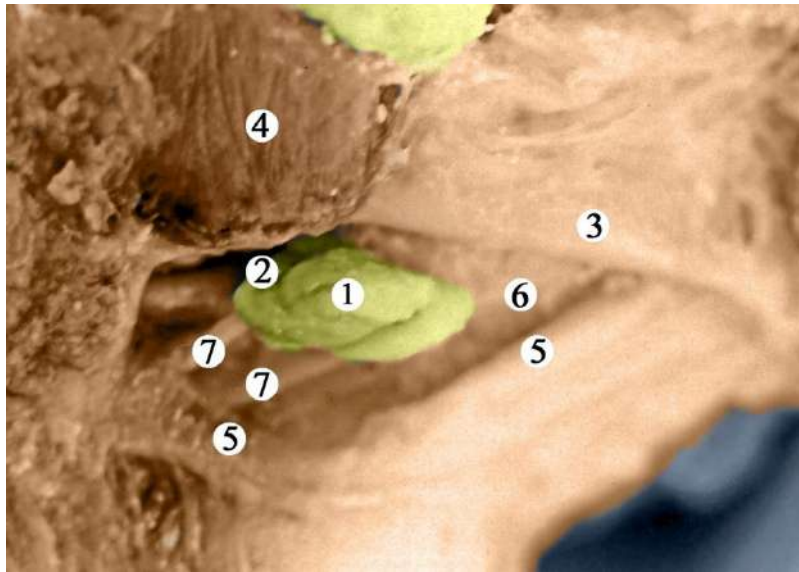


Рис. 61. Макропрепарат піднижньощелепної ділянки плода людини 230,0 мм ТКД (вигляд справа-збоку). Макрофотографія. Збільшення $2,2^x$: Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – вдавлення на поверхні залози у місці прилягання до шило-глоткового м'язу; 3 – нижня щелепа; 4 – жувальний м'яз; 5 – двочеревцевий м'яз; 6 – щелепно-під'язиковий м'яз; 7 – кровоносні судини.

зверху залоза прилягає до під'язиково-язикового м'яза, якому теж відповідає невелике заглиблення. Ззаду і знизу медіальна поверхня залози контактує із заднім черевцем двочеревцевого м'яза та шило-під'язиковим м'язом, завдяки яким на залозі утворюється овальне заглиблення двочеревцевого м'яза (рис. 62; рис. 63).

Верхній край піднижньощелепної залози, утворений на місці з'єднання верхньої та нижньої (латеральної) поверхонь, знаходиться у проміжку між тілом нижньої щелепи та початком щелепно-під'язикового м'яза. Зовнішній край залози теж утворений на місці з'єднання верхньої та нижньої (латеральної) поверхонь, тягнеться вздовж нижнього краю тіла нижньої щелепи в супроводі артерії та вени (рис. 60–62). Нижній край знаходиться там, де сходяться медіальна (внутрішня) та нижня (латеральна) поверхні, йде дугоподібно (випуклістю вниз) вздовж великих рогів під'язикової кістки (див. рис. 62). У місці, де цей край торкається проміжного

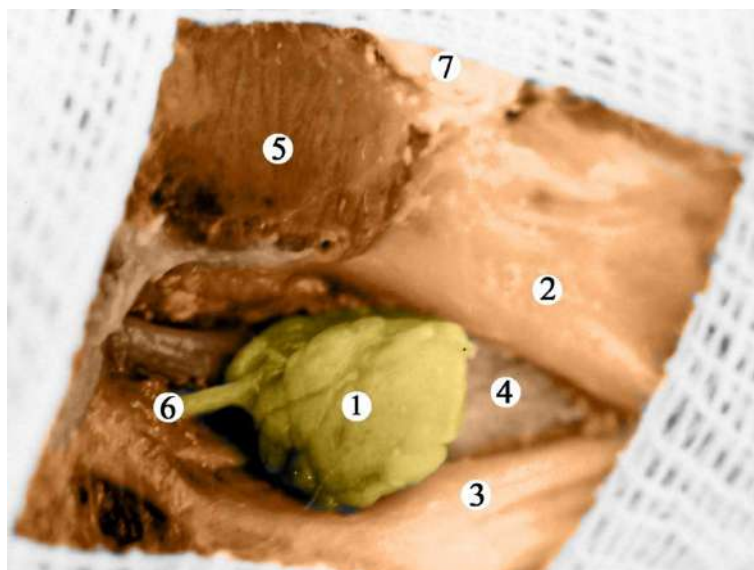


Рис. 62. Макропрепарат піднижньощелепної ділянки плода людини 248,0 мм ТКД (вигляд справа-збоку). Макрофотографія. Збільшення $2,5^x$:
1 – піднижньощелепна залоза; 2 – нижня щелепа; 3 – двочеревцевий м'яз; 4 – щелепно-під'язиковий м'яз; 5 – жувальний м'яз; 6 – кровеносна судина; 7 – жирове тільце щоки (тільце Біша).

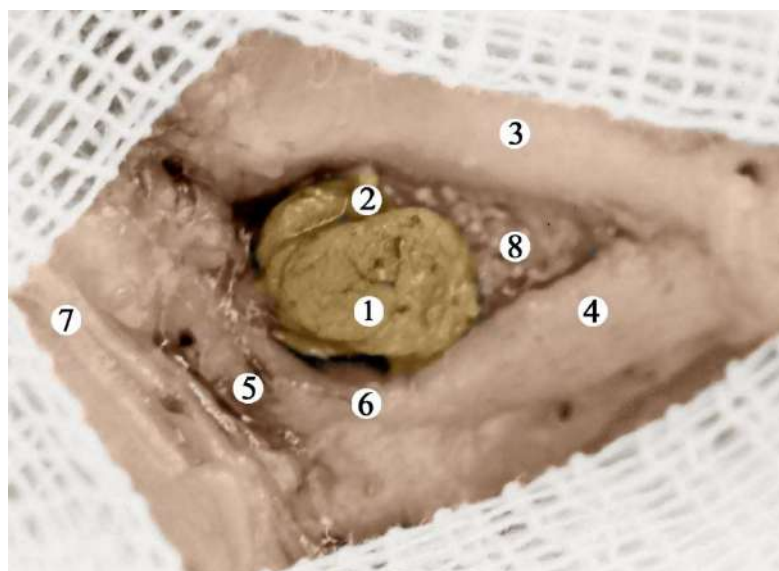


Рис. 63. Макропрепарат піднижньощелепної ділянки плода людини 270,0 мм ТКД (вигляд збоку). Макрофотографія. Збільшення $2,0^x$:
1 – піднижньощелепна залоза; 2 – піднижньощелепна протока; 3 – нижня щелепа; 4 – переднє черевце двочеревцевого м'яза; 5 – заднє черевце двочеревцевого м'яза; 6 – проміжне сухожилля двочеревцевого м'яза; 7 – груднинно-ключично-соскоподібний м'яз (фрагмент); 8 – щелепно-під'язиковий м'яз.

сухожилка двочеревцевого м'яза, на ньому наявна вирізка, що добре візуалізується. Передній і задній кінці піднижньощелепної залози заокруглені. Передній кінець торкається переднього черевця двочеревцевого м'яза. Задній кінець доходить до нижньої частини привушної залози та відділений від неї сполучнотканинним тяжем.

Слід зазначити, що на форму піднижньощелепної залози впливає наявність додаткових часточок (рис. 64).

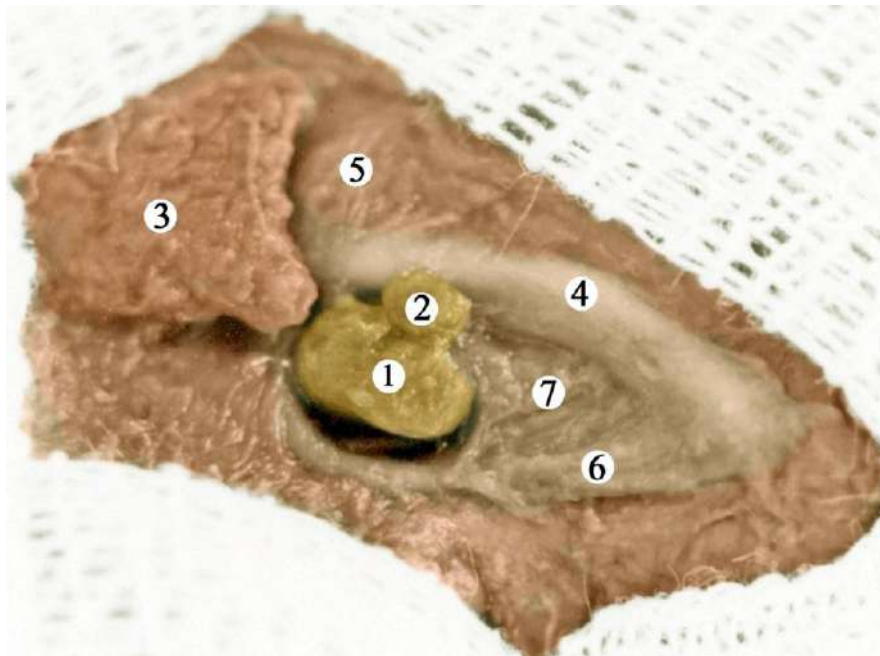


Рис. 64. Макропрепарат піднижньощелепної ділянки плода людини 260,0 мм ТКД (вигляд збоку). Макрофотографія. Збільшення 1,8^x.

1 – піднижньощелепна залоза; 2 – додаткова частка піднижньощелепної залози; 3 – привушна залоза (фрагмент); 4 – нижня щелепа; 5 – жувальний м'яз (фрагмент); 6 – дво-черевцевий м'яз; 7 – щелепно-під'язиковий м'яз.

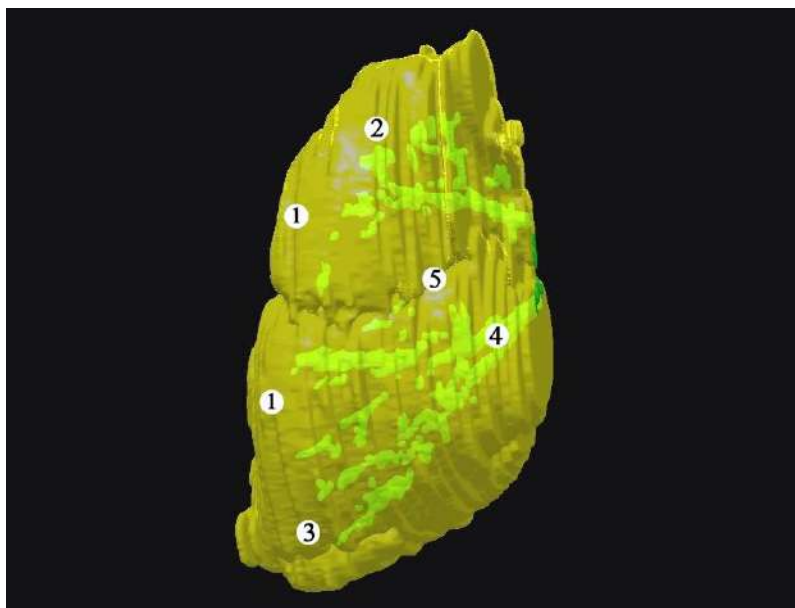
Від переднього краю піднижньощелепної залози відходить непостійний відросток, який проникає через щілину у фасції на медіальній стінці “ложа” залози та спрямований вперед по верхній поверхні щелепно-язикового м'яза. Наряду з описаною типовою формою залози (рис. 65) спостерігаються відхилення від основного типу. Вони зведені до

збільшення чи зменшення повздовжнього діаметру піднижньощелепної залози. У першому випадку залоза набуває еліпсоподібну форму (див. рис. 61), а в другому – наближується формою до кулі (див. рис. 60) або чотирикутної трапеції (див. рис. 62). Частота спостереження різних форм піднижньощелепної залози у плодів людини 186,0–270,0 мм ТКД (6–7 місяці ВУР) приблизно така ж, як і в описаних вище плодів 4–5 місяців ВУР.

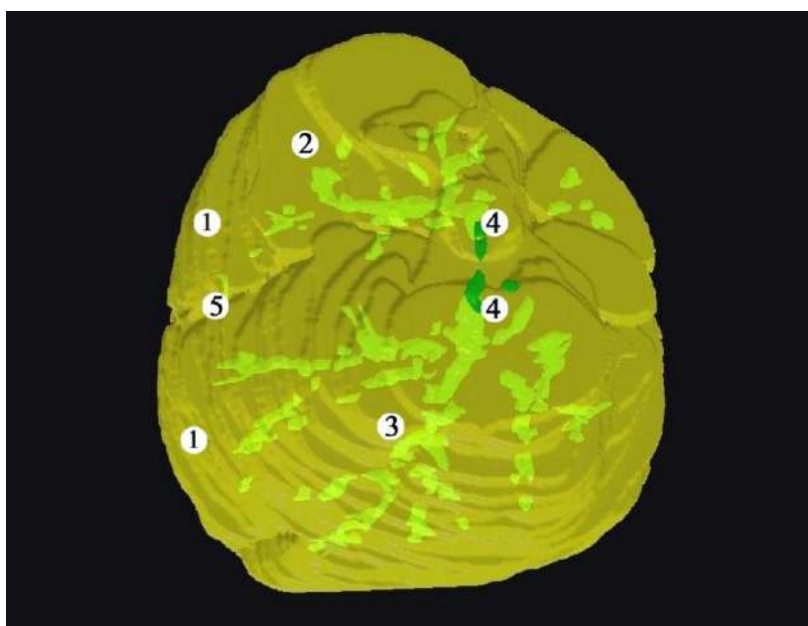
Варіант додаткової часточки правої піднижньощелепної залози виявлено нами у плода людини 260,0 мм ТКД (7-й місяць ВУР). Часточка розміщувалась на межі верхньої та нижньої поверхні піднижньощелепної залози і прилягала до неї своїм нижнім краєм. Вивідна протока додаткової часточки відходила від її нижньо-медіальної поверхні та мала дорзо-медіальне спрямування вглибину тіла залози. Верхній край часточки огинав тіло нижньої щелепи в ділянці її кута й заходив на одну третину ширини її зовнішньої поверхні (див. рис. 65). Власне сама піднижньощелепна залоза була розміщена в задньому відділі піднижньощелепного трикутника.

У плодів людини 6–7 місяців ВУР переважає розташування піднижньощелепної залози у верхньо-середньому відділі піднижньощелепного трикутника (зразу під тілом нижньої щелепи). Водночас, нами спостерігались й інші варіанти розташування залози: в нижньо-центральної частині, у центрі трикутника.

Антропометричні характеристики піднижньощелепної залози людини у плодів 6–7 місяців ВУР (186,0 – 270,0 мм ТКД) представлено в табл. 5.



А



Б

Рис. 65. Тривимірна комп'ютерна (3-D) реконструкція лівої піднижньощелепної залози плода людини 270,0 мм ТКД (7-й місяць ВУР). Збільшення 8^x. А – задньо-медіальна поверхня залози (вигляд ззаду-зверху); Б – медіальна поверхня залози;
Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – латеральна частка; 3 – медіальна частка; 4 – вивідні протоки часток залози; 5 – місце прилягання піднижньощелепної залози до нижньої щелепи.

Таблиця 5

**Антропометричні характеристики піднижньощелепної залози людини
у плодів 6–7 місяців ВУР (186,0 – 270,0 мм ТКД)**

Вік плодів, місяці	ТКД, мм	Піднижньощелепна залоза		
		довжина, мм	висота, мм	товщина, мм
6 місяць	186,0	8,58	6,50	6,15
	192,0	8,77	6,85	6,50
	200,0	9,18	7,25	6,90
	210,0	9,42	8,64	,35
	215,0	11,24	8,15	7,00
	220,0	9,34	7,08	7,00
	230,0	9,64	7,85	7,48
$M \pm m$	$201,40 \pm 6,03$	$9,45 \pm 0,33$	$7,47 \pm 0,29$	$6,91 \pm 0,17$
7 місяць	235,0	9,75	7,19	7,10
	242,0	9,86	7,28	7,05
	248,0	9,60	7,35	7,50
	255,0	10,02	7,12	6,95
	255,0	9,95	7,65	7,65
	260,0	10,10	7,85	7,80
	264,0	10,10	8,00	7,80
	270,0	10,35	8,15	7,90
$M \pm m$	$228,30 \pm 4,08$	$9,97 \pm 0,08$	$7,57 \pm 0,14$	$7,47 \pm 0,13$

На 21 препараті плодів людини 271,0–375,0 мм ТКД досліджено морфогенез піднижньощелепної залози наприкінці плодового періоду (8–10 місяців ВУР). Кількість ацинусів піднижньощелепної залози продовжує зростати, але темпи – знизались.

Кількість вставних та посмугованих проток стабілізувалась. Секреторні продукти зникли із апікальних відділів ацинарних клітин та просвіту піднижньощелепних вивідних проток (рис. 66). Слід зазначити, що до кінця плодового періоду (10 місяць ВУР) візуально (світлооптично) секреторні продукти не виявляються в жодній із вивідних проток піднижньощелепної залози. У цей же відрізок часу ВУР ацинуси залози

вже представлені пірамідними клітинами, які практично не забарвлюються альціановим голубим, окрім пограничної межі з просвітом вивідних проток, яка ще позитивно сприймає барвник.

Гістологічно піднижньощелепна залоза на етапі завершення плодового періоду розвитку ще відрізняється від залози у дорослих. До найбільш визначальних відмінностей належать: менше ацинусів з відносно великою кількістю проміжної сполучної тканини (див. рис. 66), відсутністю мукозних ацинусів та жирових клітин. Піднижньощелепна залоза людини до моменту народження представлена лише серозними ацинусами.

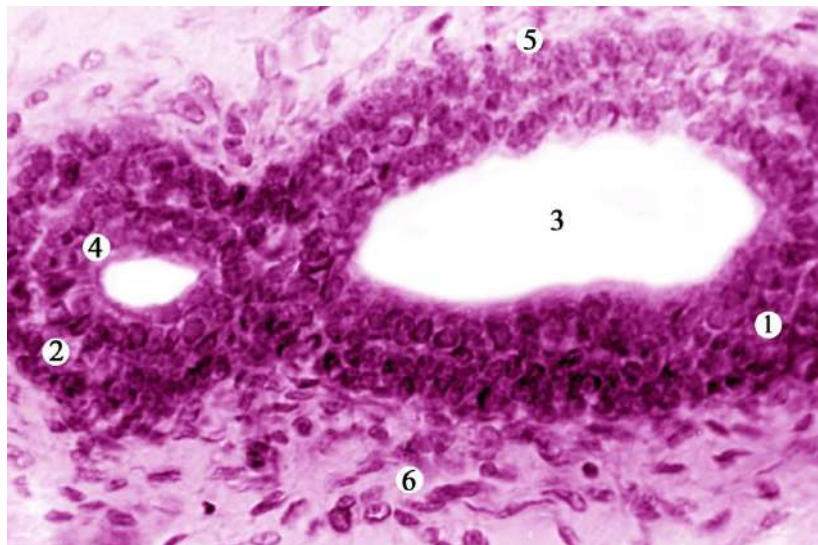


Рис. 66. Вивідні протоки піднижньощелепної залози плода людини 290,0 мм ТКД (переріз). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Збільшення 56^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна протока; 2 – часточкова протока; 3 – просвіт протоки; 4 – внутрішній шар епітеліальних клітин стінки протоки; 5 – зовнішній шар епітеліальних клітин стінки протоки; 7 – клітини мезенхіми, які формують сполучну тканину.

Спрямування ходу піднижньощелепної протоки подібне плодам попередньої групи ВУР. Піднижньощелепна та велика під'язикова протоки

в більшості (19 із 21) випадків зливались між собою, формуючи спільну вивідну протоку обох залоз. Остання, як і в плодів попередніх етапів розвитку, відкривається на під'язиковому м'ящі по обидва боки від вуздечки язика. Слід зазначити, що отвір протоки в ділянці гирла (сосочка язика) є самим вузьким місцем спільної вивідної протоки (рис. 67) і у плода 375,0 мм ТКД має діаметр близько 1,0 мм. Вглиб від цього місця протока поступово розширюється і на межі передньої та середньої третин свого протягу діаметр просвіту сягає 2–3 мм.

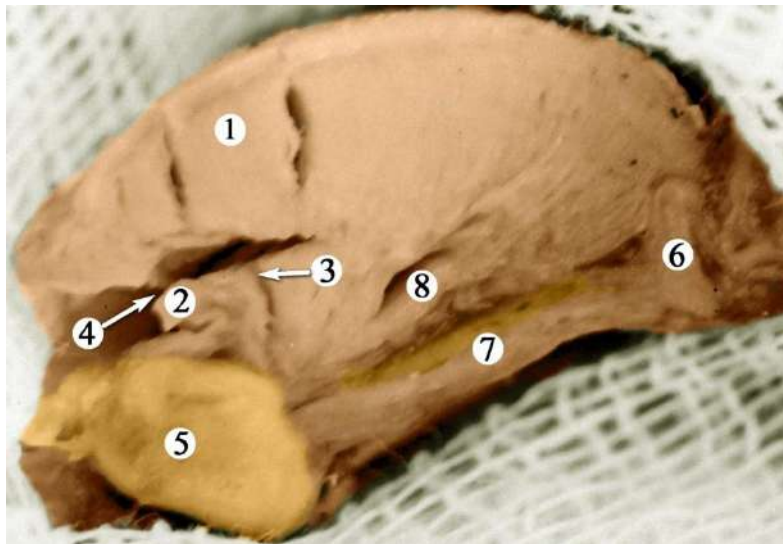


Рис. 67. Сагітальний розріз ротової ділянки плода 315,0 мм ТКД. Макрофотографія. Збільшення 1,5^x.

Позначення: 1 – язик; 2 – сосочок язика; 3 – гирло вивідної протоки під'язикової залози; 4 – гирло піднижньощелепної протоки; 5 – нижня щелепа (ділянка підборіддя); 6 – під'язикова кістка; 7 – підборідно-під'язиковий м'яз; 8 – підборідно-язиковий м'яз.

Спрямування загальної вивідної протоки залоз у цей період розвитку теж косе, спереду-назад, зверху-вниз, зсередини-назовні. Тільки в одному випадку із 21 досліджених препаратів плодів людини (див. рис. 67) даної вікової групи (плід 315,0 мм ТКД; 9 місяць ВУР) було виявлено самостійне відкриття правої піднижньощелепної протоки в ротовій порожнині на

під'язиковому м'ясці. Піднижньощелепна протока відкривалась дещо медіальніше й позаду від місця розміщення гирла великої під'язикової протоки. У цього ж плода людини, зліва від вуздечки язика, обидві вивідні протоки піднижньощелепної та під'язикової залоз відкривалися спільною вивідною протокою.

У плодів людини 271,0–375,0 мм ТКД (8–10 місяців ВУР) піднижньощелепна залоза набуває ще більш виражених обрисів, а залозиста тканина стає ще більш щільною. Топографічно залоза розміщується в надпід'язиковій ділянці, займаючи частину піднижньощелепного трикутника та залягаючи у так званому “ложі”. Останнє відмежоване з трьох сторін тими ж анатомічними утвореннями, що і у плодів 6–7 місяців ВУР.

Дослідженням відзначено, що піднижньощелепна залоза у межах піднижньощелепного трикутника можуть розташовуватись по-різному. У своїй більшості вони локалізуються в задньо-центральної чи задньо-верхній частині трикутника (рис. 68).

В окремих випадках піднижньощелепна залоза розміщується в нижньому куті піднижньощелепного трикутника, прилягаючи своєю нижньою поверхнею на проміжне сухожилля двочеревцевого м'яза.

До кінця плодового періоду розвитку більш щільною стає капсула піднижньощелепної залози, яка утворена роздвоєним (медіальним і латеральним) листком власної поверхневої фасції шиї. Більш вираженою стає й підшкірно-жирова клітковина. У цей же період розвитку легше простежити хід та топографію піднижньощелепної протоки. Остання (в кінці плодового періоду ВУР) відходить приблизно в середній частині внутрішньої поверхні залози, а потім перегинається через задній край щелепно-під'язикового м'яза, розміщується між ним і під'язиково-язиковим та підборідно-язиковим м'язами – медіальніше під'язикової залози. Кінцева (дистальна)

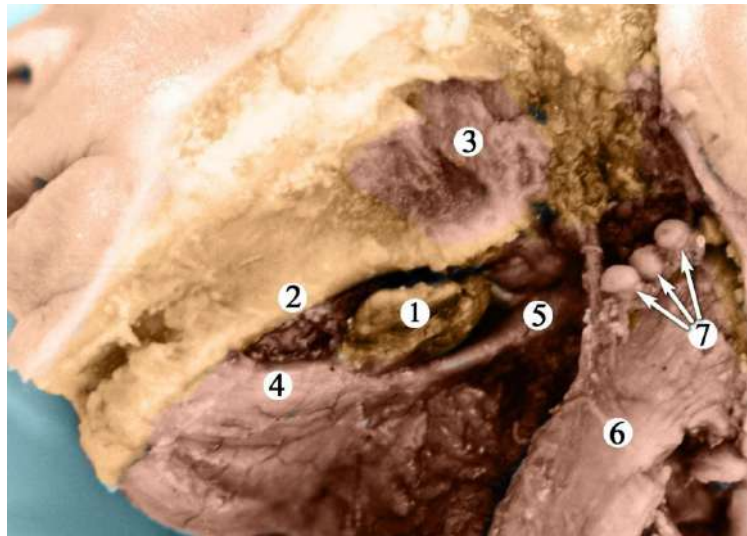


Рис. 68. Макропрепарат піднижньощелепної ділянки плода людини 345,0 мм ТКД (вигляд зліва-збоку). Макрофотографія. Збільшення 1,2^x.

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – нижня щелепа; 3 – жувальний м'яз; 4 – переднє черевце двочервцевого м'яза; 5 – заднє черевце двочервцевого м'яза; 6 – груднинно-ключично-соскоподібний м'яз (фрагмент); 7 – група лімфатичних вузлів.

частина піднижньощелепної вивідної протоки знаходиться безпосередньо під слизовою оболонкою дна ротової порожнини, де і об'єднується з великою під'язиковою протокою.

На своєму шляху піднижньощелепна протока під гострим кутом перехрещується з язиковим нервом, проходячи до цього дещо латеральніше нього, потім (на незначному проміжку) – під ним, а спереду – медіальніше нерва. У початковому відділі піднижньощелепну протоку супроводжують під'язикові артерія й вена. Довжина піднижньощелепної протоки варіює від 1,8 до 2,5 см.

У плодів людини даного періоду ВУР форма піднижньощелепної залози переважно подібна до тристоронньої призми (див. рис. 68) із заокругленими кутами. Повздовжню вісь піднижньощелепної залози можна провести зверху-вниз, спереду-назад, зсередини-назовні. Вона умовно відповідає осі гілки нижньої щелепи.

Форма піднижньощелепної залози, кількість та розташування її часточок зліва та справа в більшості випадків є симетричними. Тільки в одному випадку в ході проведеного дослідження було виявлено асиметрію правої і лівої піднижньощелепних залоз у плода 375,0 мм ТКД (рис. 69 А, Б).

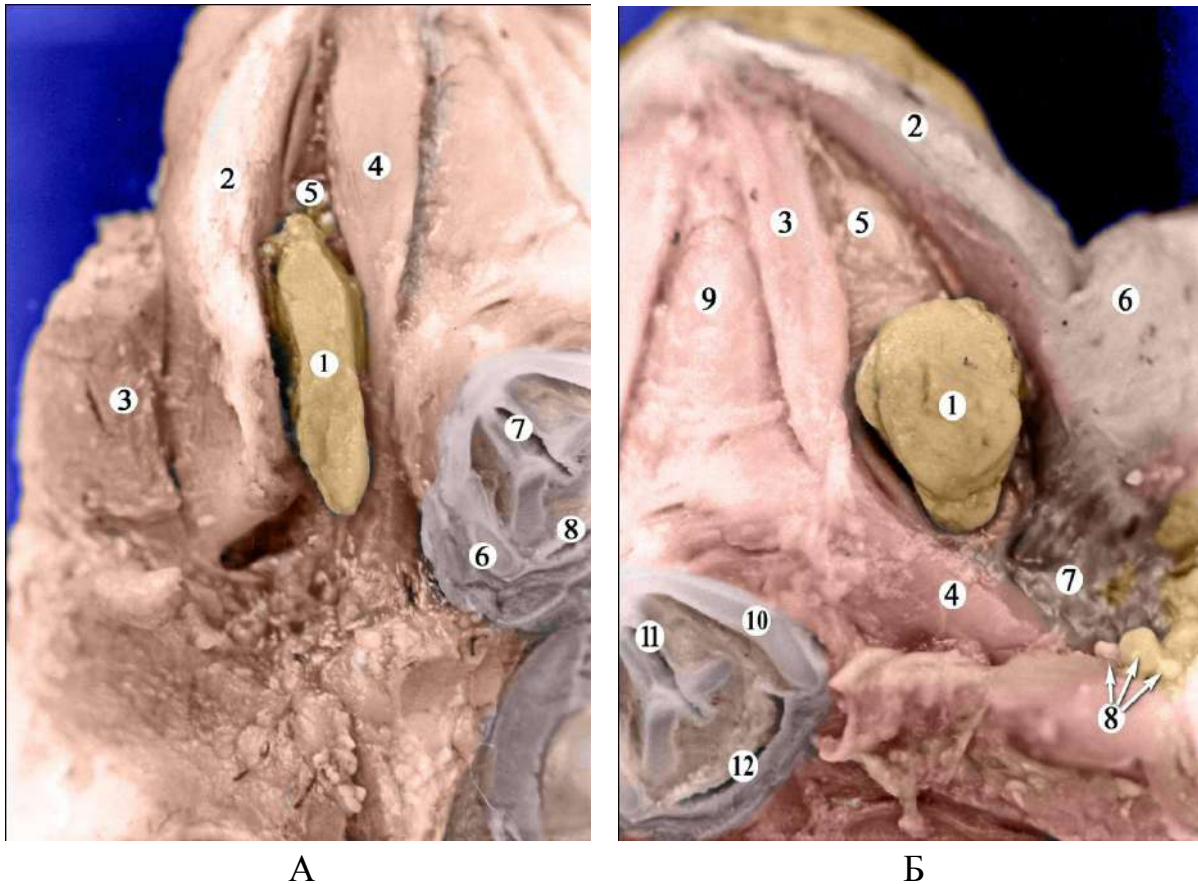


Рис. 69. Макропрепарати піднижньощелепних залоз плода людини 375,0 мм ТКД (вигляд знизу). Макрофотографія. Збільшення 1,2^x.

Позначення: (А) – права піднижньощелепна ділянка: 1 – права піднижньощелепна залоза; 2 – нижня щелепа; 3 – груднинно-ключично-соскоподібний м'яз (фрагмент); 4 – переднє черевце правого двочервцевого м'яза; 5 – правий щелепно-під'язиковий м'яз; 6 – щитоподібний хрящ; 7 – гортань; 8 – стравохід.

(Б) – ліва піднижньощелепна ділянка: 1 – ліва піднижньощелепна залоза; 2 – нижня щелепа; 3, 4 – переднє і заднє черевце лівого двочервцевого м'яза; 5 – щелепно-під'язиковий м'яз; 6 – груднинно-ключично-соскоподібний м'яз (фрагмент); 7 – кровоносні судини; 8 – лімфатичні вузли; 9 – підборідно-під'язиковий м'яз; 10 – щитоподібний хрящ; 11 – гортань; 12 – стравохід.

При цьому, права піднижньощелепна залоза мала форму сплюсненого еліпса зі значно звуженою центральною частиною та займала практично всю довжину піднижньощелепного трикутника (рис. 69 А). Повздовжня вісь даної залози проходила паралельно повздовжній вісі тіла правої нижньої щелепи. Ліва піднижньощелепна залоза мала кулясто-овальну форму з повздовжньою віссю, яка майже на одну третину була коротша за повздовжню вісь правої залози та займала центрально-задню частину піднижньощелепного трикутника (рис. 69 Б).

Форма і довжина піднижньощелепної протоки у пренатальному онтогенезі людини варіює. Тому, для зручності опису, визначену шляхом тонкого препарування під контролем біноккулярної лупи, вивченням топографоанатомічних зрізів, графічних і пластичних реконструкційних моделей форму піднижньощелепної протоки у плодів 4–10 місяців ВУР (як і у передплодів людини) ми теж розділили на три варіанти (рис. 70 А–В):

1-й варіант (рис. 70 А) – пряма піднижньощелепна протока – спрямована косо-горизонтально, дещо зверху-донизу і спереду-назад;

2-й варіант (рис. 70 Б) – дугоподібна піднижньощелепна протока – має дугоподібне спрямування спереду-назад-латерально та випуклістю дуги обернена назад-медіально;

3-й варіант (рис. 70 В) – S-подібна піднижньощелепна протока – представлена двома протилежноспрямованими з'єднаними між собою дугоподібними фрагментами, які сукупно нагадують латинську літеру “S”.

Встановлено, що у плодів 4–10 місяців ВУР абсолютну більшість (70,59 %) становить пряма форма піднижньощелепної протоки. У силу анатомічної мінливості дугоподібна та S-подібна форми піднижньощелепної протоки виявлені в меншій частині випадків досліджених піднижньощелепних залоз (21,57 % та 7,84 % відповідно).

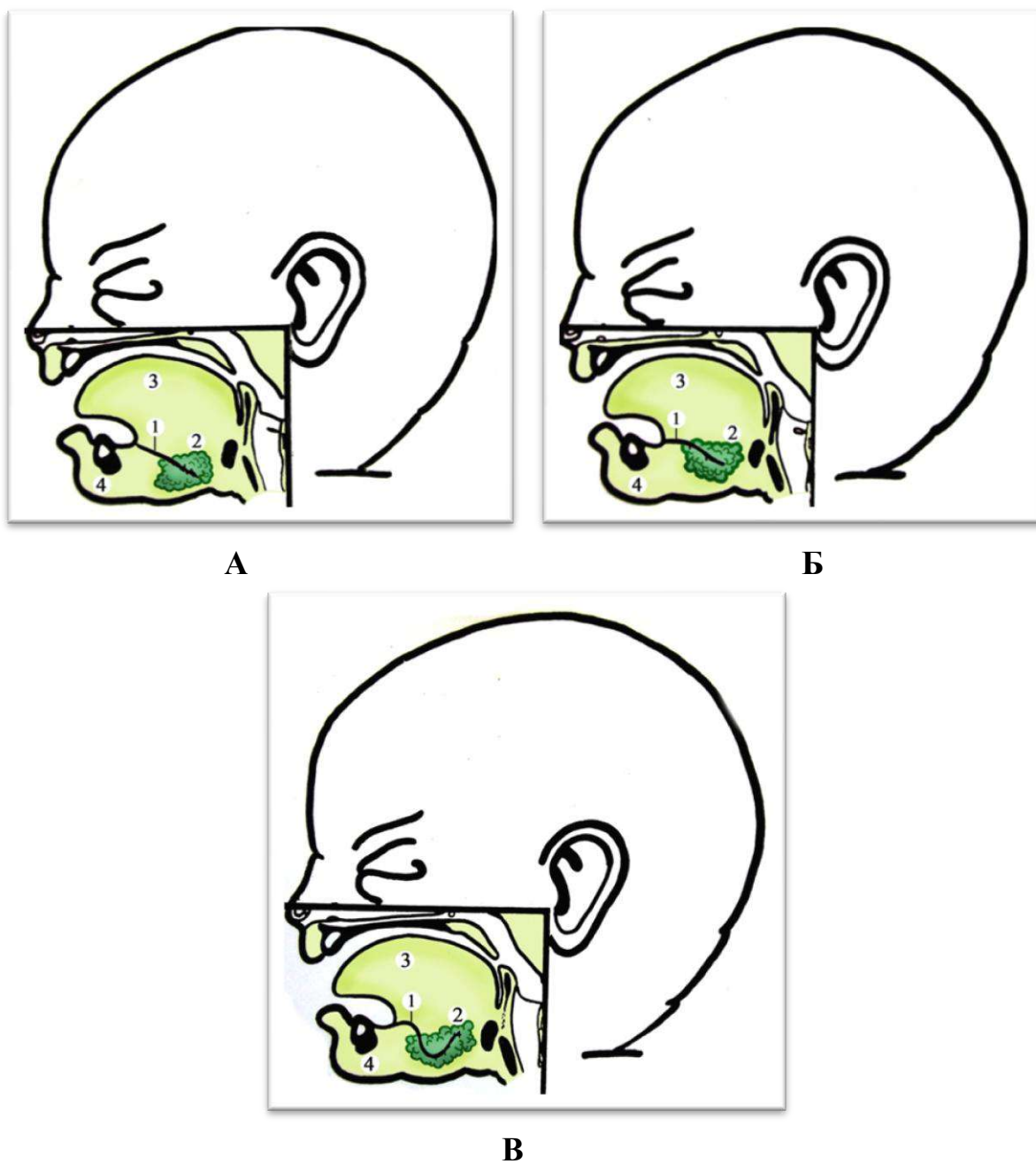


Рис. 70. Схеми (А–В) варіантів форми піднижньощелепної протоки у плодів людини: А – пряма, Б – дугоподібна, В – S-подібна;
1 – піднижньощелепна протока; 2 – піднижньощелепна залоза; 3 – язик; 4 – нижня щелепа.

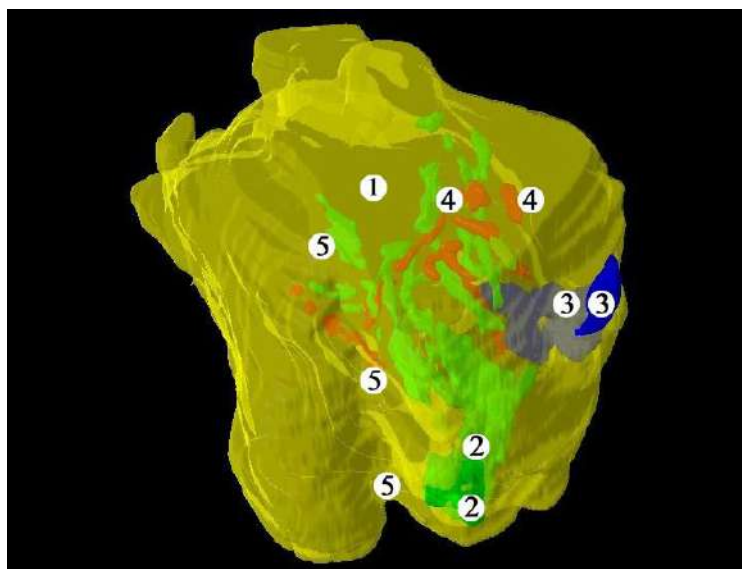
Антропометричні характеристики піднижньощелепної залози у плодів людини 8–10 місяців ВУР (271,0 – 375,0 мм ТКД) представлено в табл. 6.

Таблиця 6

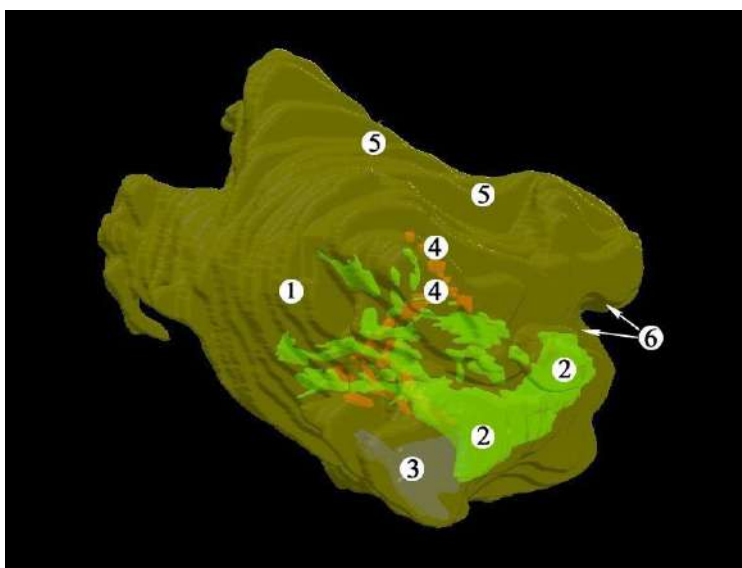
**Антропометричні характеристики піднижньощелепної залози у плодів
людини 8–10 місяців ВУР (271,0 – 375,0 мм ТКД)**

Вік плодів, місяці	ТКД, мм	Піднижньощелепна залоза		
		довжина, мм	висота, мм	товщина, мм
8 місяць	275,0	10,28	8,15	8,03
	278,0	10,40	8,43	8,17
	290,0	10,75	8,57	8,34
	296,0	10,87	8,65	8,65
	304,0	10,98	8,71	8,40
	305,0	11,20	8,85	8,63
	310,0	11,52	9,26	8,85
	310,0	12,08	9,40	8,90
$M \pm m$	$296,00 \pm 4,88$	$11,01 \pm 0,21$	$8,75 \pm 0,15$	$8,49 \pm 0,11$
9 місяць	315,0	12,15	9,18	9,00
	315,0	12,40	9,50	9,12
	315,0	12,69	9,54	9,19
	325,0	12,90	9,95	9,30
	328,0	13,15	10,10	9,27
	340,0	13,00	10,00	9,32
	345,0	13,20	9,76	9,40
$M \pm m$	$326,10 \pm 4,70$	$12,78 \pm 0,15$	$9,72 \pm 0,12$	$9,23 \pm 0,05$
10 місяць	348,0	13,05	9,90	9,55
	350,0	13,46	10,34	9,80
	350,0	13,88	10,80	10,38
	352,0	14,10	10,00	10,45
	363,0	14,00	9,60	9,00
	375,0	14,30	11,55	10,96
$M \pm m$	$356,30 \pm 4,32$	$13,80 \pm 0,19$	$10,53 \pm 0,29$	$10,02 \pm 0,29$

Тривимірну комп'ютерну реконструкційну модель піднижньощелепної залози плода 360,0 мм ТКД (10-й місяць ВУР) подано на рис. 71 А, Б.



А



Б

Рис. 71. Тривимірна комп'ютерна (3-D) реконструкція правої піднижньощелепної залози плода людини 325,0 мм ТКД (10-й місяць ВУР). Збільшення 5^x: (А) – вигляд зверху; (Б) – вигляд спереду;

Позначення: 1 – піднижньощелепна залоза; 2 – піднижньощелепна протока; 3 – за-нижньощелепна вена; 4 – гілки артеріальних судин; 5 – місце прилягання піднижньощелепної залози до нижньої щелепи; 6 - місце прилягання піднижньощелепної залози до заднього краю щелепно-під'язикового м'яза.

Отже, проведене на даному етапі ВУР дослідження надає підґрунтя стверджувати [273–275], що у плодовому періоді пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози людини морфологічні та антропометричні вікові особливості є проявом генетичної (спадкової) здатності індивідуума до формування додаткових та самостійних часточок залози. Кількість додаткових (самостійних) часточок піднижньощелепної залози та їх розташування відносно основного зачатка залози зумовлюють появу варіантів її форми у плодів 4–10 місяців ВУР та випадки асиметрії правої та лівої піднижньощелепних залоз в одних і тих же плодів. Додаткові часточки піднижньощелепної залози мають сформовані вивідні протоки, які анатомічно й функціонально зливаються з піднижньощелепною протокою. Самостійні залозисті часточки піднижньощелепної ділянки формують власні вивідні протоки, що проникають через щелепно-під'язиковий м'яз та відкриваються на поверхні слизової оболонки дна ротової порожнини.

Наприкінці плодового періоду пренатального онтогенезу піднижньощелепна залоза в межах піднижньощелепного трикутника переважно локалізується в задньо-центральної чи задньо-верхньої його частині, в окремих випадках – у нижньому куті, прилягаючи своєю нижньою поверхнею до проміжного сухожилля двочеревцевого м'яза.

Вперше запропоновано систематику варіантів форми піднижньощелепної протоки (*ductus submandibularis*) плодів людини з визначенням форми як: пряма, дугоподібна та S-подібна [276]. Особливістю топографії піднижньощелепних проток є, як правило, переважне анатомічне об'єднання останньої з дистальним відділом великої під'язикової протоки (*ductus sublingualis*) – внаслідок чого утворюється спільна вивідна протока обох слинних залоз із гирлом, яке розміщене на дні ротової порожнини в ділянці під'язикового м'яся (*caruncula sublingualis*).

ЗАКОНОМІРНОСТІ ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНИХ АСПЕКТІВ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ЗАЧАТКА ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ В РАННЬОМУ ПРЕНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ

Розподіл глікополімерів, які є рецепторами лектинів, у пренатальному онтогенезі піднижньощелепної залози вивчено вкрай недостатньо, незважаючи на те, що темп їх накопичення і характер розподілу може слугувати критерієм нормального або патологічного їх розвитку та може допомогти наблизитися до розв'язання проблеми підтвердження гістогенетичного джерела походження піднижньощелепної залози. Враховуючи це, ми вивчили динаміку біосинтезу і перерозподілу вуглеводних детермінант тканин – рецепторів лектинів – у епітеліальних і мезенхімних зачатках піднижньощелепної залози у пренатальному онтогенезі людини (описано в підрозділі 5.1) та лектиногістохімічні закономірності диференціювання епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози людини та ротової порожнини з її похідними (підрозділ 2.2). Оскільки основна частка формотворчих процесів пренатального онтогенезу людини з виокремленням, диференціюванням епітеліальних і мезенхімних компонентів відбувається у перші три місяці ВУР, то під час дослідження лектиногістохімічних закономірностей диференціювання піднижньощелепної залози людини за основу часової тривалості (глибини) дослідження нами обрано віковий період 4–12-ий тижні ембріогенезу (3,2–70,0 мм ТКД).

5.1. Лектиногістохімічні закономірності диференціювання епітеліальних і мезенхімних складових зачатків піднижньощелепної залози людини

Нами [237] обґрунтовано потребу подальшого анатомо-лектино-

гістохімічного дослідження піднижньощелепної залози у ранньому пренатальному періоді онтогенезу, оскільки відомості про становлення їх топографії фрагментарні та несистематизовані, а окремі аспекти (терміни та механізми розвитку вад) їхнього морфогенезу дискусійні або (у частині лектиногістохімічних особливостей) не досліджені зовсім.

Досліджено 89 зародків і передплodів людини віком від 21 доби до 12-ти тижнів розвитку; 2,5–79,0 мм ТКД на стадіях від раннього періоду зрілого нервового жолобка і незрілих сомітів до початку плодового періоду (що відповідає X–XII рівням розвитку за G. L. Streeter та 9–23 стадіям, які прийняті в Carnegie's Institute [277, 278]). Для дослідження використовували ембріональний матеріал, який розвивався в матці за відсутності явних пошкоджуючих факторів зовнішнього середовища.

Первинна закладка піднижньощелепної залози виявлена нами наприкінці зародкового періоду в зародків 9,5–12,8 мм ТКД (6-й тиждень ВУР). Встановлено, що у зародків 9,5 мм ТКД на місці закладки піднижньощелепної залози, по обидва боки від зачатка язика, спочатку було виявлено потовщення епітелію первинної ротової порожнини, так звані “епітеліальні пластинки” (див. рис. 4). Надалі, виокремлення зачатка піднижньощелепної залози відбувається шляхом вгинання епітелію дна первинної ротової порожнини у прилеглу мезенхіму ділянки язиково-альвеолярних борозен по обидва боки від зачатка язика (див. рис. 5–6).

Упродовж першого і на початку другого місяця ВУР (зародки до 10,0–13,0 мм ТКД) із полісахаридів у першу чергу появляється глікоген, який є важливим фактором гісто- і морфогенезу. У процесі розвитку зародків кількість глікогену у тканинах і органах збільшується. Найбільша його кількість у цьому віці сконцентрована в епітелії органів та у клітинах різноманітних епітеліальних закладок (у тому числі і зачатка піднижньо-

щелепної залози). Поява глікогену в них, як правило, поєднується з фосфатазами і рибонуклеопротейдами, що є свідченням високого рівня обмінних процесів у епітелію органів ранніх зародків людини. Особливо важливе значення глікоген відіграє у ході раннього ембріогенезу, коли новоутворення та диференціювання клітин і тканин здійснюється бурхливими темпами. Починаючи з 45 діб ВУР (16,0 мм ТКД), у зв'язку з удосконаленням системи живлення і дихання передплота за рахунок розвитку примітивної дискоїдальної плаценти, у його тканинах і органах помітно прискорюються процеси морфологічного і гістохімічного диференціювання, що відповідає межі між зародковим та передплодовим періодами [279]. Вміст рецепторів лектинів у епітелію і мезенхімі похідних піднижньощелепної залози людини у балах подано в табл. 7.

Таблиця 7

**Вміст рецепторів лектинів у епітеліальних і мезенхімних похідних
піднижньощелепної залози людини, бали***

Лектин	ТКД зародків і передплотів (38 діб, 45 діб, 52 доби, 57 діб, 10 тиж., 12 тиж.), мм	Клітини епітеліального зачатка піднижньощелепної залози		Периепітеліальна мезенхіма, або ембріональна сполучна тканина зачатка піднижньощелепної залози	
		цитолема	цитоплазма	цитолема	цитоплазма
WGA	12	0	3	0	0
	16	3	2	1	3
	23	3	2	1	0
	27	3	1	4	2
	45	3	2	3	2
	70	3	2	3	1
SNA	12	3	3	1	0
	16	3	3	2	1
	23	4	2	2	1
	27	4	2	1	1
	45	3	2	0	1
	70	2	1	0	1
HPA	12	3	0	0	0
	16	3	1	0	0
	23	4	2	0	2

	Продовження табл. 7				
	27	4	2	0	0
	45	3	2	0	0
	70	0	0	0	0
RCA	12	3	2	3	2
	16	3	2	3	2
	23	3	1	2	2
	27	3	1	2	1
	45	2	0	2	1
	70	2	0	2	1
STA	12	2	2	0	0
	16	3	2	0	0
	23	3	3	3	2
	27	4	2	0	0
	45	4	0	0	0
	70	4	0	0	0
LABA	12	3	3	0	0
	16	3	2	0	0
	23	3	2	1	0
	27	3	3	2	1
	45	2	3	0	0
	70	2	1	0	0
PNA	12	0	1	3	2
	16	1	1	2	1
	23	1	1	2	1
	27	2	1	1	1
	45	3	1	2	1
	70	3	2	2	1
LCA	12	1	0	0	0
	16	2	0	0	0
	23	2	1	1	0
	27	3	1	1	1
	45	3	1	0	0
	70	3	1	0	0

*Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

WGA – лектин зав'язі пшениці. Одночасно з накопиченням ШЙК-позитивних речовин, на ранніх стадіях розвитку піднижньощелепної залози, цитолема і цитоплазма епітеліального зачатка залози накопичує

глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти, що виявлено нами при послідовній обробці зрізів кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрому. Прилегли до епітеліального зачатку піднижньощелепної залози клітини мезенхіми містять на своїй цитолемі більшу кількість рецепторів, ніж їх цитоплазма. До 10–12 тижня ембріогенезу глікополімери, які зв'язуються з лектином зав'язі пшениці (WGA) у більшій кількості зустрічаються в цитолемі клітин епітеліального зачатка та прилеглої мезенхіми (див. табл. 7).

SNA – лектин бузини чорної. На ранніх стадіях розвитку піднижньощелепної залози (6-9 тижні ембріогенезу) концентрація глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти і в меншій мірі β -D-галактози (рецептори лектину бузини чорної) зосереджені у значній кількості на цитолемі клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози (3-4 бали) та цитолемі клітин прилеглої мезенхіми (2 бали). Цитоплазма клітин містить їх дещо в меншій кількості (2 і 1 бали відповідно). Базальна мембрана ареакивна (0 балів). До 10-12 тижнів ембріогенезу наявність сілованих глікополімерів зменшується як на цитолемі епітеліальних і мезенхімних клітин, так і в цитоплазмі. У кінці 12-го тижня ВУР рецептори лектину бузини чорної зустрічаються у незначній кількості (2-1 бали) як в епітеліальному зачатку, так і у прилеглих до нього тканинах.

НРА – лектин виноградного слимака. У ході раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози людини виявлено стійку появу НРА-позитивних біополімерів з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксиглюкопіранози у зародків і передплідів 12,0–45,0 мм ТКД (6–10 тижні ВУР) на цитолемі клітин епітеліальної закладки під-

нижньощелепної залози (3–4 бали), базальній мембрані та їх цитоплазмі (1–2 бали). Цитолема клітин прилеглої до неї мезенхіми ареакивна, а цитоплазма містить незначну поодинокую кількість (2 бали) НРА-позитивних сполук.

RCA – лектин кліщовини. У зародків 10,0–13,0 мм ТКД (6–7 тижнів ВУР) клітини епітеліального зачатка піднижньощелепної залози накопичують глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками екранованої сіловою кислотою β -D-галактози (інтенсивність зафарбовування 3 бали), тоді як їх цитоплазма залишається менш реактивною (2–1 бали). Починаючи з передплodів 45,0 мм ТКД (10-й тиждень) і до 70,0 мм ТКД (12-й тиждень) на цитолемі клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози виявлено ослаблення концентрації (інтенсивність зафарбовування 2 бали) глікополімерів специфічних до лектину кліщовини, а в цитоплазмі має місце теж помірна (2 бали) концентрація глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну. Сильно забарвлена базальна мембрана піднижньощелепної залози у передплodів 6–7 тижнів ВУР (3 бали) з прогресуванням віку (до 12 тижнів) стає слабо- і ареакивною (1–0 балів). Подібно до епітеліальних клітин зачатка піднижньощелепної залози цитолема клітин прилеглої до неї мезенхіми, у зародків 10,0–13,0 мм ТКД (5–6 тижнів розвитку), експресує велику кількість RCA-позитивних біополімерів (інтенсивність зафарбовування 3 бали), а їх вміст у цитоплазмі клітин мезенхіми помірно позитивний (інтенсивність зафарбовування 2 бали) [280]. У передплodів 16,0–70,0 мм ТКД (7–12 тижнів ембріогенезу) клітини прилеглої до епітеліального зачатка піднижньощелепної залози мезенхіми як в цитолемі (2 бали), так і в цитоплазмі (1 бал) знижують експресію сполук, які специфічно зв'язуються з RCA.

STA – лектин бульб картоплі. У зародків і передплодів людини 12,0–18,0 мм ТКД (6–7 тижнів) при послідовній обробці зрізів кон'югатом лектину бульб картоплі (STA) виявлено поступове зростання N-ацетил-хітотріозаміну у цитолемі і цитоплазмі клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози. У передплодів 23,0–70,0 мм ТКД (7,5–12 тижнів ембріогенезу) спостерігали стійке зростання експресії STA-позитивних біополімерів у цитолемі (від 3 до 4 балів), тоді як у цитоплазмі клітин епітелію зачатка піднижньощелепної залози у цей же період ВУР вона знижувалась (2–0 балів). Базальна мембрана весь досліджуваний період була STA-ареактивною (0 балів). Практично увесь ранній період пренатального онтогенезу цитолема та цитоплазма прилеглих до епітеліального зачатка піднижньощелепної залози клітин мезенхіми були STA-ареактивними. Короткотривале зростання N-ацетил-хітотріозаміну з експресією STA-позитивних біополімерів у цитолемі і цитоплазмі клітин прилеглої мезенхіми (3 і 2 бали відповідно) було зафіксовано у передплодів 23,0 мм ТКД (7–8 тижні ембріогенезу).

LABA – лектин золотого дощу (бобовника анагіролистного). У зародків та ранніх передплодів людини від 12,0 до 27,0 мм ТКД зачаток піднижньощелепної залози містить доволі виражений вміст рецепторів лектину золотого дощу (LABA). Диференціювання клітин зачатка у ході ембріогенезу призводить у зародків і передплодів (6–8 тижнів ВУР) до синтезу глікополімерів з кінцевими нередукованими залишками α -L-фукози та їх накопичення спочатку більше на цитолемі клітин епітелію (3 бали), дещо менше – на базальній мембрані (2 бали) та у цитоплазмі (2–3 бали). Із збільшенням віку передплодів (45,0–70,0 мм ТКД; 10–12 тижнів) спостерігали динамічне зниження вмісту рецепторів лектину золотого дощу (LABA) на цитолемі клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної

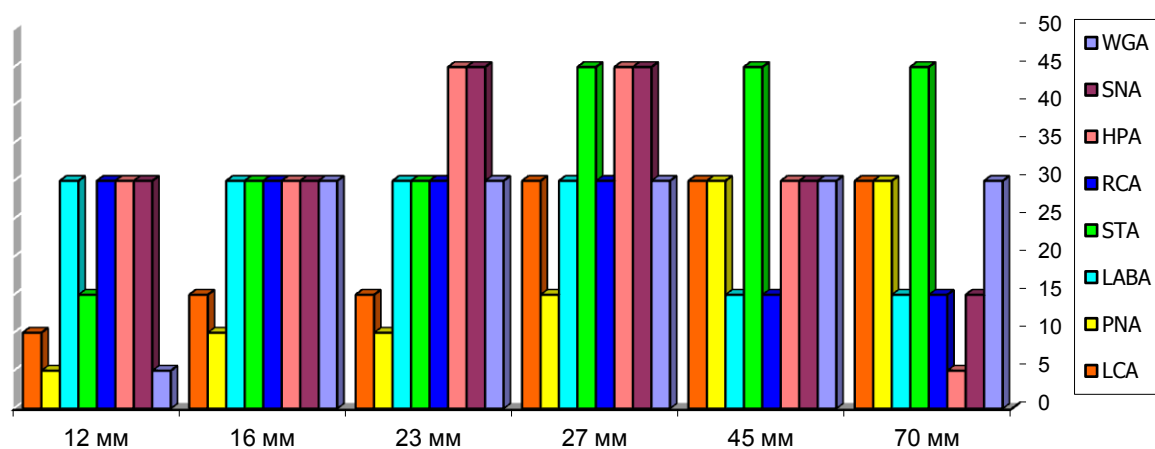
залози (до 2 балів) і у цитоплазмі (до 1 бала). Синтез глікополімерів з кінцевими нередукованими залишками α -L-фукози на базальній мембрані у цей же віковий період залишався без змін (2 бали). Періепітеліальна мезенхіма зачатка піднижньощелепної залози у передплодів 23,0–27,0 мм ТКД експресує лектин золотого дощу (LABA) на цитолемі і в цитоплазмі (2–1 бали відповідно). На 10–12 тижнях ВУР прилегла мезенхіма з волокнистим каркасом не містить рецепторів даного лектину (0 балів).

PNA – лектин арахісу. Послідовна обробка гістологічних зрізів піднижньощелепної залози кон'югатом лектину арахісу (PNA) з пероксидазою хрому виявила поступове зростання впродовж всього досліджуваного періоду глікополімерів із кінцевими нередукованими залишками β -D-галактози на поверхні клітин епітеліального зачатка (від 0 до 3 балів). Базальна мембрана і цитоплазма останнього проявляли слабо позитивну реакцію (1 бал) упродовж всього раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози. У передплодів 70,0 мм ТКД (12 тижнів розвитку) дещо зросла інтенсивність реакції цитоплазми клітин епітелію (2 бали). Тоді як клітини прилеглої мезенхіми увесь період характеризувались помірно позитивним забарвленням (2 бали) цитолемі і слабо позитивним забарвленням (1 бал) цитоплазми.

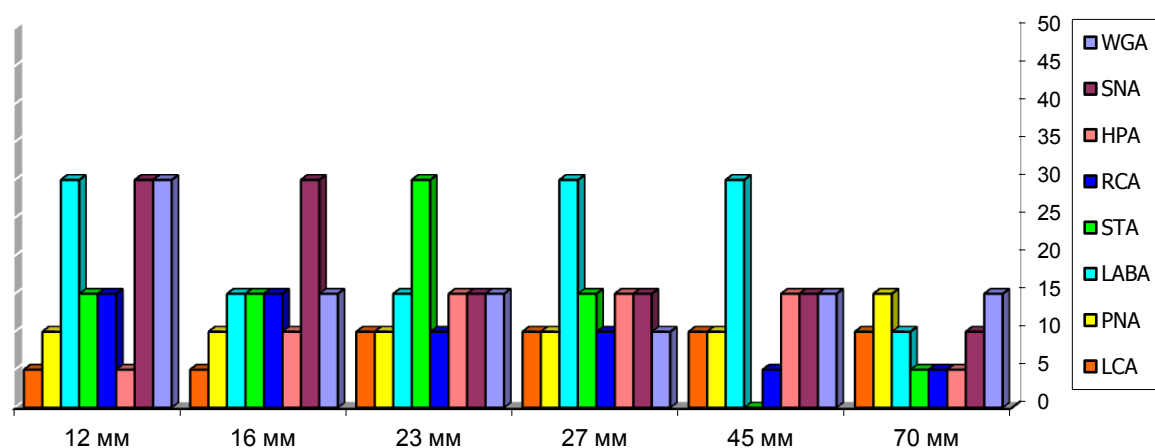
LCA – лектин сочевиці. Досліджуваний період ембріогенезу піднижньощелепної залози характеризується вираженим зростанням рецепторів до лектину сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками α -D-маннози у передплодів 12,0–27,0 мм ТКД (6–9 тижнів ВУР) на поверхні клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози (до 3 балів), базальній мембрані і в цитоплазмі (1–2 бали). Цитолема і цитоплазма клітин прилеглої до епітеліального зачатка піднижньощелепної залози мезенхіми проявляють тільки слабо позитивну реакцію

до даного лектину у передплідів 23,0–27,0 мм ТКД.

Таким чином, вгинання епітелію дна первинної ротової порожнини у прилеглу мезенхіму ділянки язиково-альвеолярних борозен у зародків 9,5–12,8 мм ТКД (6-й тиждень ВУР) по обидва боки від зачатка язика у прилеглу мезенхіму з формуванням первинних зачатків піднижньощелепної залози та перетворення їх в епітеліальні тяжі пов'язано з накопиченням сіалованих глікополімерів (N-ацетилнейрамінової кислоти), N-ацетил-D-глюкозаміну – специфічних до лектину зав'язі пшениці (WGA) і лектину бузини чорної (SNA); N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози, екранованої сіаловою кислотою β -D-галактози та α -L-фукози – специфічних відповідно до лектину виноградного слимака (HPA), кліщовини (RCA) та кори золотого дощу (LABA). Ці глікополімери присутні впродовж перших 12-ти тижнів як на цитолемі клітин епітелію і мезенхіми закладки піднижньощелепної залози, так і в їх цитоплазмі (рис. 72; рис. 73). Накопичення рецепторів до даних лектинів на базальній мембрані епітеліального зачатка упродовж раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози носить змінний характер. Упродовж всього досліджуваного періоду на поверхні епітеліальних клітин (цитолемі) зачатка піднижньощелепної залози виявлено динамічне зростання наявності глікополімерів із кінцевими нередукованими залишками β -D-галактози, специфічної до лектину арахісу (PNA); α -D-маннози, специфічної до лектину сочевиці (LCA) та N-ацетил-хітотріозаміну, специфічного до лектину бульб картоплі (STA). Базальна мембрана і цитоплазма на взаємодію з даними лектинами дає слабо позитивну і помірно позитивну реакції.



А – цитолема клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози

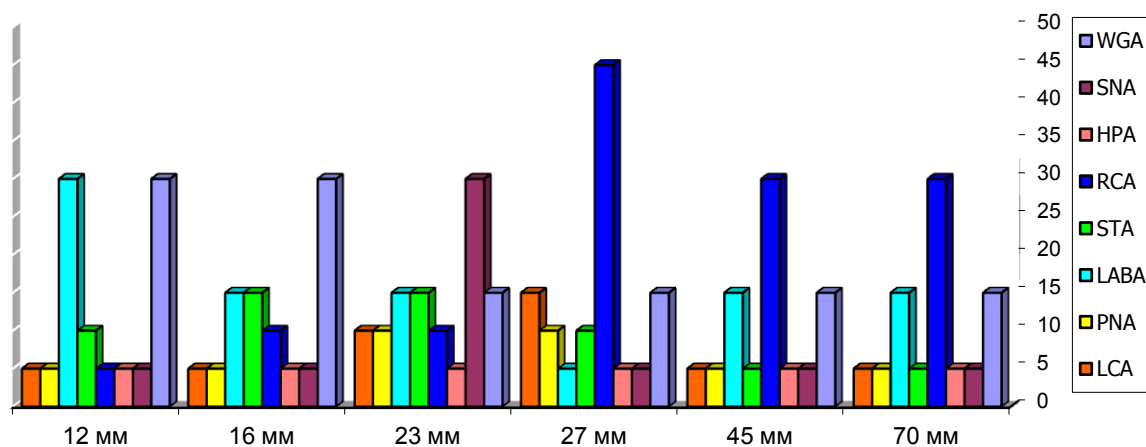


Б – цитоплазма клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози

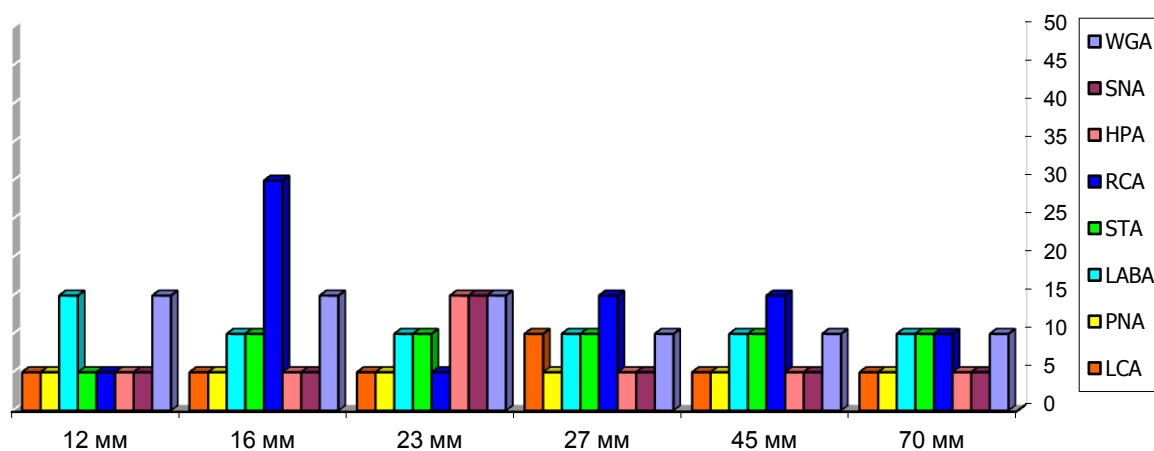
Рис. 72. Вміст рецепторів лектинів клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози

Примітка: масштабування рис. 72:

- відсутність рецепторів лектину відповідає 5-ти умовним одиницям (у.о.);
- вміст в „1 бал” – відповідає 10 у.о.;
- вміст „2 бали” – відповідає 15 у.о.;
- вміст „3 бали” – відповідає 30 у.о.;
- вміст „4 бали” – відповідає 45 у.о.



А – цитолема прилеглих клітин мезенхіми



Б – цитоплазма прилеглих клітин мезенхіми

Рис. 73. Вміст рецепторів лектинів клітин мезенхіми, прилеглих до епітеліального зачатка піднижньощелепної залози

Примітка: масштабування рис. 73:

- відсутність рецепторів лектину відповідає 5-ти умовним одиницям (у.о.).
- вміст в „1 бал” – відповідає 10 у.о.
- вміст „2 бали” – відповідає 15 у.о.
- вміст „3 бали” – відповідає 30 у.о.
- вміст „4 бали” – відповідає 45 у.о.

Прилегла до епітеліального зачатка піднижньощелепної залози мезенхіма (як на цитолемі, так і в цитоплазмі клітин) упродовж раннього пренатального онтогенезу проявляє переважно помірно позитивний тип реакції (див. рис. 73) з лектинами зав'язі пшениці (WGA), бузини чорної (SNA), кліщовини (RCA) та арахісу (PNA).

Внутрішньоутробний розвиток піднижньощелепної залози кінця 7-го–8-го тижнів ембріогенезу характеризується короткочасною появою у периепітеліальній мезенхімі рецепторів до лектину сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками α -D-маннози (у передплідів 23,0–27,0 мм ТКД), лектину бульб картоплі (STA) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-хітотріозаміну (передпліди 23,0 мм ТКД) та лектину виноградного слимака (HRA) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксигалактози (передпліди 23,0 мм ТКД).

5.2. Лектиногістохімічні закономірності диференціювання епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози та ротової порожнини людини

WGA – лектин зав'язі пшениці. Послідовна обробка гістологічних зрізів кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрому виявила, що у зародків ранніх стадій розвитку (24–37 діб; 3,2–10,0 мм ТКД) рецептори лектину, що свідчать про наявність глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і меншою мірою – N-ацетилнейрамінової кислоти, наявні у достатній кількості (2–3 бали) на апікальній поверхні клітин епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини та його базальній мембрані. Дещо менш інтенсивно у цей же віковий період дані рецептори лектину представлені у цитоплазмі епітеліальних клітин (табл. 8).

Таблиця 8

**Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину зав'язі пшениці (WGA)
в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної залози***

Назва структури	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплідів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	2	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
базальна мембрана	2	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2	1	0	0
цитоплазма	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Клітини епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2

* Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

Наприкінці першого і початку другого місяців пренатального онтогенезу епітелій ділянок щічно-альвеолярних кишень первинної ротової порожнини посилено синтезує глікополімери, що є рецепторами лектину зав'язі пшениці (WGA). Таке посилене накопичення останніх на апікальній поверхні, базальній мембрані і в цитоплазмі епітеліоцитів у період із 38 по 45 добу (зародки і передпліди 10,0–16,0 мм ТКД) очевидно супроводжує підготовку й виокремлення зачатків майбутньої піднижньощелепної залози, що виявлені першими серед зачатків інших

великих слинних залоз людини. На 6-му тижні ВУР у зародків 11,0–12,5 мм ТКД зачатки піднижньощелепної залози мають вигляд бруньок, які простежуються у ділянці язиково-альвеолярних борозен, та мають надалі спрямований ріст углиб і дорзо-латерально (спереду назад).

Спершу глікополімери, що є рецепторами лектину зав'язі пшениці (WGA), локалізуються на апікальній поверхні та дифузно заповнюють цитоплазму клітин епітеліальної вистилки первинної ротової порожнини. У більш старшому віці діамінобензидинова мітка відкладається у незначній кількості на базальній мембрані, апікальній поверхні та в оточених мембраною цитоплазматичних включеннях клітин епітелію ротової порожнини (у тому числі і клітин потовщеного епітелію зачатків зубів).

Наприкінці другого місяця ембріогенезу і на третьому місяці (передплоди 23,0–79,0 мм ТКД) в епітеліальних клітинах ротової порожнини, зачатків зубів, язика і новоутворених зачатків піднижньощелепної залози відбуваються подальші зміни біосинтезу глікополімерів (рис. 74), що напряду зв'язано з диференціюванням цих структур. Ці зміни проявляються редукцією і перерозподілом рецепторів лектину зав'язі пшениці. У епітеліальних клітинах язика наприкінці другого місяця ВУР WGA-позитивні глікополімери присутні у значній кількості на апікальній поверхні, в базальній мембрані епітелію і в плазматичних мембранах цитоплазматичних включень.

Аналогічні процеси притаманні покривному епітелію верхньощелепних і нижньощелепних відростків ротової порожнини і епітелію, який дає початок розвитку зубної пластинки. Глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової кислоти локалізовані тут на апікальній поверхні і в цитоплазмі епітеліоцитів. Дослідженням виявлено тотожну локалізацію рецепторів

лектину зав'язі пшениці у період дихотомічного поділу епітелію зачатка піднижньощелепної залози, формотворчі процеси в якому дещо затримують диференціювання епітеліоцитів.

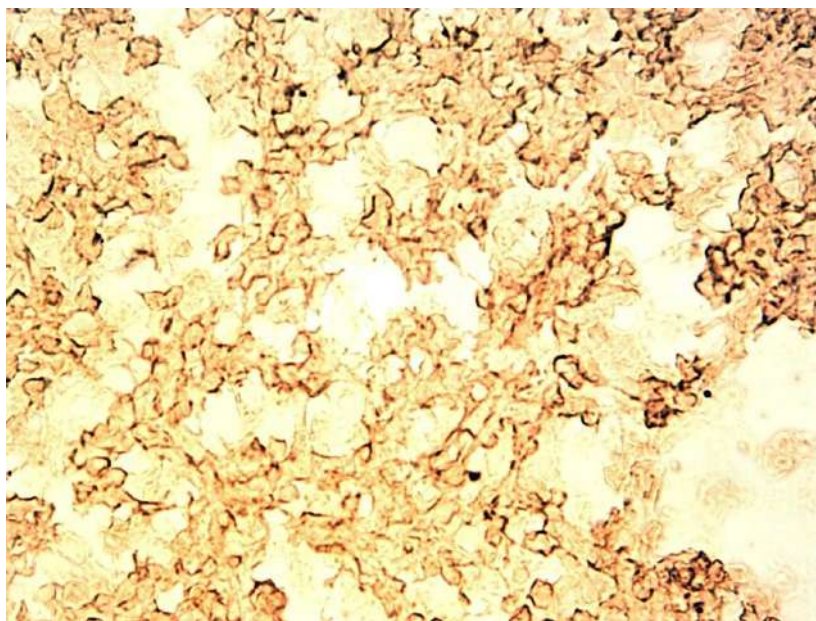


Рис. 74. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної слинної залози і периепітеліальна мезенхіма передплота 19,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

Наприкінці третього місяця ВУР (передплоти 56,0–79,0 мм ТКД) WGA-позитивні сполуки присутні на апікальній поверхні і в цитоплазмі епітелію язика, дна і склепіння ротової порожнини, зачатка піднижньощелепної залози (рис. 75). Слід зазначити, що у зв'язку з формуванням закладки піднижньощелепної залози на самих ранніх етапах ембріогенезу, як епітеліального тяжа, котрий росте у прилеглу мезенхіму і спочатку не містить просвіту, простежити гістотопографію рецепторів лектину зав'язі пшениці на апікальній поверхні епітелію первинної вивідної протоки піднижньощелепної залози до появи у ній просвіту неможливо.

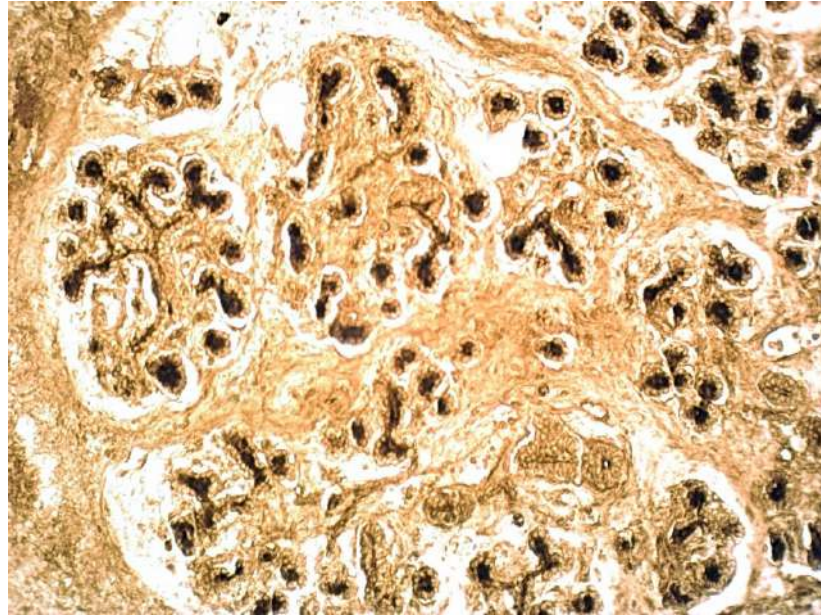


Рис. 75. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної слинної залози і периепітеліальна мезенхіма передплота 56,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

Таким чином, ранній гістогенез піднижньощелепної залози, ротової порожнини з її похідними супроводжується біосинтезом глікополімерів із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил- D-глюкозаміну і меншою мірою – N-ацетилнейрамінової кислоти, що виявляються лектином зав'язі пшениці (WGA). Епітелій, що вистилає ротову порожнину, язиково-альвеолярні борозни, язик і формує зачаток піднижньощелепної залози на етапах свого розвитку або виокремлення від попередніх зачатків містить велику кількість глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і в меншій мірі – N-ацетилнейрамінової кислоти. Розвиток і ріст цих органів веде до повної редукції рецепторів лектину зав'язі пшениці на базальній мембрані епітелію. На ранніх стадіях розвитку піднижньощелепної залози велику кількість WGA-позитивних глікополімерів виявляли переважно на апікальній поверхні епітеліоцитів епітеліального

тяжа, що становить зачаток піднижньощелепної залози. Із ростом і розгалуженням епітеліального тяжа на дрібніші протоки піднижньощелепної залози ці речовини депонуються на апікальній поверхні епітелію великих вивідних проток, тоді як епітелій новоутворених дрібних проток їх не містить.

SNA – лектин бузини чорної. Розподіл глікополімерів із кінцевими передуючими залишками N-ацетилнейрамінової кислоти, що зв'язуються з лектином бузини чорної (SNA) в епітеліальному зачатку піднижньощелепної залози, ротової порожнини та її похідних характеризується закономірними змінами, узгодженими з ростом і диференціюванням їх структурних компонентів. Наприкінці першого і початку другого місяців розвитку (зародки 24–38 діб; 3,2–11,0 мм ТКД) епітелій слизової оболонки ділянок язиково-альвеолярних борозен первинної ротової порожнини і язика багатий SNA-позитивними сполуками, які щільно лежать на апікальній поверхні епітелію та утворюють включення у цитоплазмі клітин верхнього шару епітеліального пласта. Базальна мембрана від них вільна (табл. 9).

Цитоплазма клітин епітелію піднижньощелепної залози у зародків та передплодів 12,0–18,0 мм ТКД проявляє сильну (3 бали) інтенсивність реакції з лектином бузини чорної, тоді як апікальна поверхня клітин зачатка аналогічну ступінь інтенсивності реакції (3 бали) починає проявляти дещо пізніше, у передплодів 16,0–21,0 мм ТКД. Цікавим у топографії реагування клітин епітелію є розвиток ефекту „перехресту” або „ножиць” (див. табл. 9) на дію одного і того ж лектину бузини чорної (SNA), коли апікальна поверхня епітеліальних клітин зачатка піднижньощелепної залози у передплодів 23,0–30,0 мм ТКД проявляє дуже сильну (4 бали) інтенсивність забарвлення, а їх цитоплазма зменшує інтенсивність забарвлення на

дію лектину до помірно позитивної (2 бали) реакції.

Таблиця 9

**Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину бузини чорної (SNA)
в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної слинної залози***

Назва структури	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплодів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
цитоплазма	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1
Клітини епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної слинної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1

*Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

Упродовж наступних трьох тижнів розвитку (зародки і передплоди 40–55 діб; 12,0–25,0 мм ТКД) епітеліоцити епітеліального зачатка піднижньощелепної залози (рис. 76) та порожнини рота з її похідними зберігають кількісний склад і топографічний розподіл сіалокон'югатів такими ж, що описані для попереднього вікового періоду. Клітини

поверхневого шару епітеліальної вистилки язика містять SNA-зв'язуючі сполуки. У клітинах глибоких шарів епітелію вони теж присутні, тільки з локалізацією на плазматичних мембранах цитоплазматичних включень.

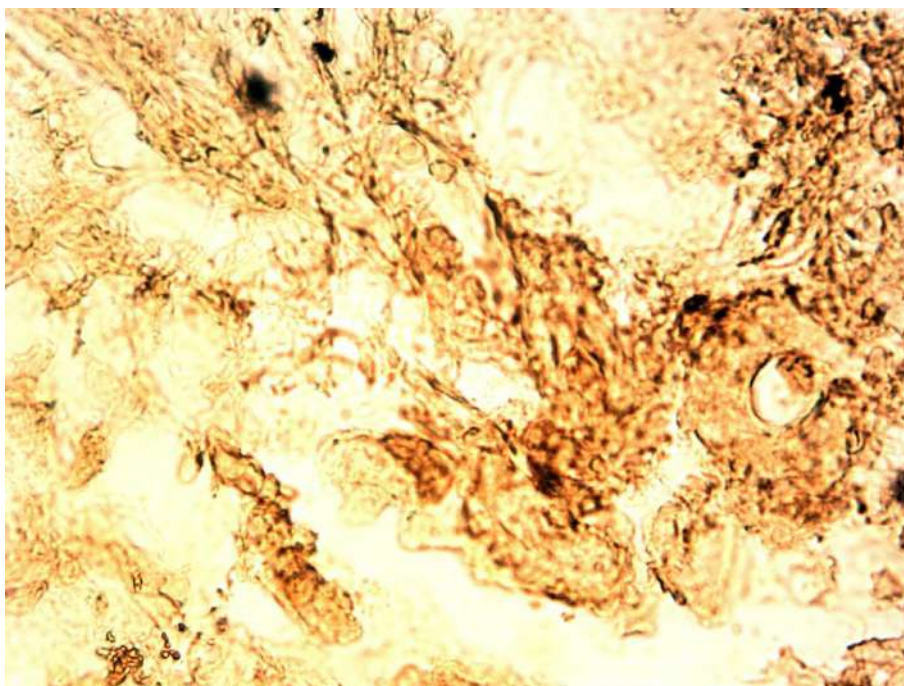


Рис. 76. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма зародка 13,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бузини чорної (SNA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

Третій місяць ВУР (передплоди 27,0–70,0 мм ТКД) одночасно з диференціюванням епітеліоцитів супроводжує поступова редукція глікокон'югатів з термінальними залишками сіалових кислот на апікальну поверхню епітелію ротової порожнини, язика і наявних проток піднижньощелепної залози аж до повного їх зникнення із цитоплазми клітин.

Базальна мембрана SNA-негативна. Водночас, наприкінці 12-го тижня ВУР (передплоди 70,0 мм ТКД), епітеліальні клітини термінальних гілок вивідних проток піднижньощелепної залози, в яких ще немає

просвіту, зберігають сліди діамінобензидинової мітки у цитоплазмі.

Отже, на ранніх стадіях ембріогенезу людини клітини епітеліального зачатка піднижньощелепної залози синтезують значну кількість глікополімерів із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейрамінової кислоти, які зосереджено на апікальній поверхні епітеліоцитів і у меншій кількості – на їх базальній поверхні. Міграція клітин у ході дихотомічного галуження епітеліальних тяжів зачатків проток піднижньощелепної залози зв'язана з накопиченням сіалованих глікополімерів на базальній та апікальній поверхнях, а також і в цитоплазмі епітеліальних клітин. У великих (головних) вивідних протоках епітеліоцити, що диференціюються, зберігають ці сполуки тільки на апікальній поверхні. Наприкінці принципового галуження (дихотомічних поділів зачатка піднижньощелепної залози) – до 12-го тижня ембріогенезу, рецептори лектину бузини чорної (SNA) піддаються редукції та нещільно містяться тільки у цитоплазмі клітин (рис. 77). Динаміка експресії й редукції сіаловмісних глікокон'югатів, що виявляються лектином бузини чорної, в епітеліальному зачатку піднижньощелепної залози і ротовій порожнині з її похідними є тотожною і полягає у біосинтезі та накопиченні помітної кількості цих біополімерів на найбільш ранніх етапах ВУР на апікальній поверхні епітеліального шару і в цитоплазматичних включеннях. Упродовж другого і на початку третього місяців ембріогенезу концентрація цих сполук зберігається на високому рівні у тих же зонах локалізації. Наприкінці третього місяця ВУР цитоплазма епітеліоцитів звільняється від рецепторів лектину за рахунок зменшення їх кількості на апікальній поверхні. Базальні мембрани епітеліального зачатка піднижньощелепної залози і епітелію ротової порожнини з її похідними упродовж всього періоду дослідження (із 24 днів до 12-и тижнів ВУР) на дію лектину бузини чорної залишаються

SNA-негативними.

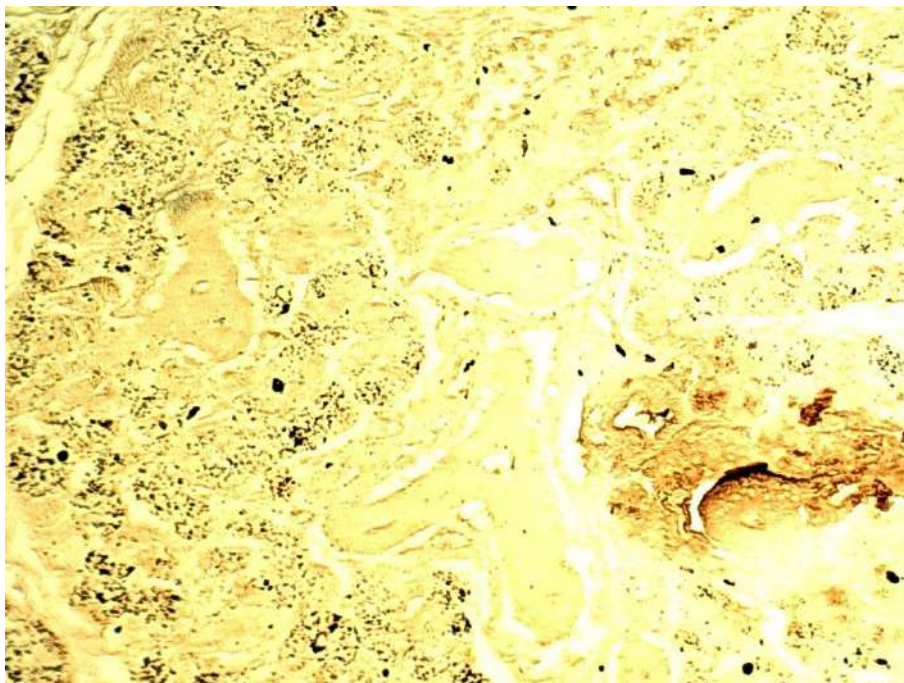


Рис. 77. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма передплота 70,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бузини чорної (SNA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

НРА – лектин виноградного слимака. Клітини епітелію, що вистилають ротову бухту і первинну ротову порожнину (зародки віком 24–37 діб; 3,2–9,0 мм ТКД) при забарвленні лектином виноградного слимака кон'югованим з пероксидазою хрому виявляють дифузне поширення незначної (1 бал) кількості глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну по всій цитоплазмі клітин. Перші ознаки початку біосинтезу на апікальній поверхні епітеліальних клітин вуглеводмістких макромолекул з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну нами зафіксовано в епітеліальному зачатку ротової порожнини з її похідними у зародка віком 39 діб (11,0 мм ТКД). При

цьому на вільній апікальній поверхні епітеліоцитів виявлено неяскову діамінобензидинову мітку. Базальна мембрана епітеліального зачатка у цей віковий період є ареактивною.

Процес занурення клітин епітелію латеральних ділянок язиково-альвеолярних борозен первинної ротової порожнини у зародків 39–40 діб (11,0–12,5 мм ТКД) у прилеглу мезенхіму визначає початок (2 бали) формування епітеліального зачатка піднижньощелепних залоз із початком біосинтезу на апікальній поверхні клітин НРА-зв'язуючих сполук (рис. 78), що практично зразу ж проявляють сильну (3 бали) інтенсивність реакції з лектином виноградного слимака (табл. 10).

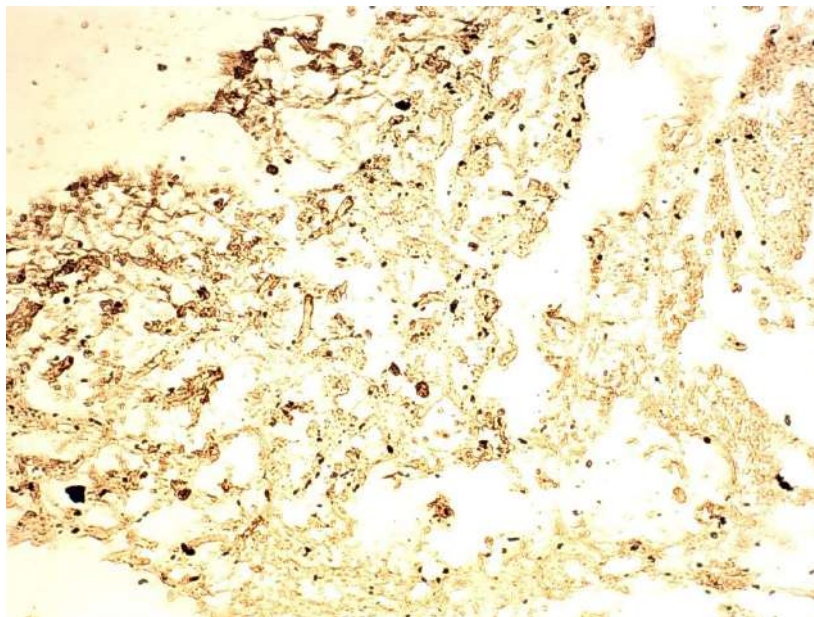


Рис. 78. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма зародка 12,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину виноградного слимака (НРА) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 200^x.

У зародків і передплодів більш старшого віку (40–46 діб; 10,0–17,0 мм ТКД) інтенсифікація біосинтезу цих сполук веде до депонування

таких макромолекул на апікальній поверхні клітин епітеліального зачатка піднижньощелепних залоз, епітеліального шару щелепних відростків і язика. Тенденція експресії НРА-позитивних глікокон'югатів (рис. 79) продовжується упродовж другої половини (7–8 тижні) другого місяця ВУР (передплоти 18,0–25,0 мм ТКД). У цей віковий період рецептори до лектину виноградної слимака (НРА) виявляли на базальній мембрані та у вигляді цитоплазматичних включень в епітеліальних клітинах епітеліального зачатка піднижньощелепних залоз, епітеліального шару щелепних відростків і язика.

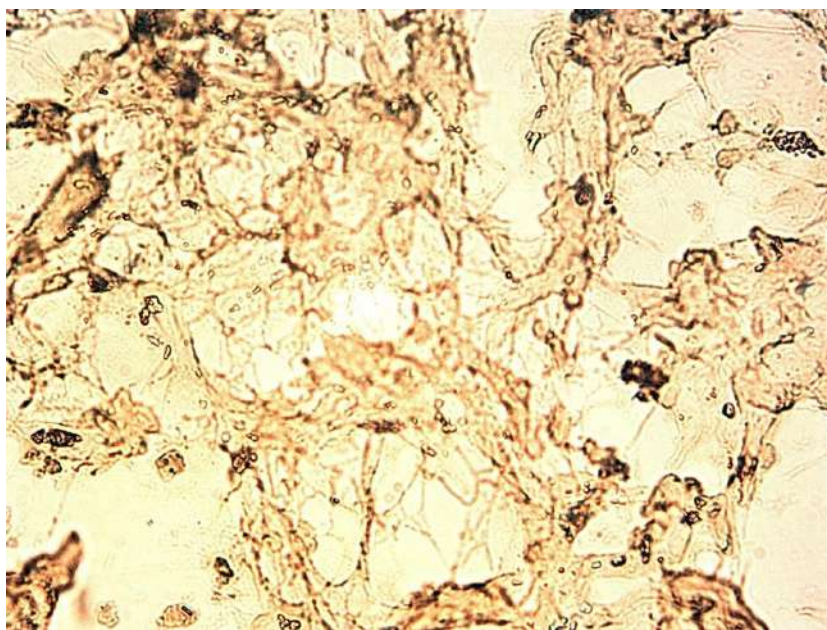


Рис. 79. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і періепітеліальна мезенхіма передплоти 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину виноградної слимака (НРА) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

Упродовж 9-го і 10-го тижнів пренатального розвитку (третій місяць; передплоти 27,0–45,0 мм ТКД) визначили найбільшу за весь досліджуваний період інтенсивність (3–4 бали) діамінобензидинової мітки

на апікальній поверхні епітеліальних клітин зачатків піднижньощелепної залози і клітин епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини. У цей же період відзначаються зростанням до помірно інтенсивних показників забарвлення лектином виноградного слимака (НРА) цитолема і базальна мембрана всіх досліджуваних структур (див. табл. 10).

Таблиця 10

Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину виноградного слимака (НРА) в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної залози*

Назва структури	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплодів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2
цитоплазма	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	1
Клітини епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	3	3	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1

* Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

За наступні 11–12-й тижні ембріогенезу інтенсивність забарвлення прогресивно зменшується. Наприкінці 12-го тижня рецепторів лектину

виноградного слимака наявні тільки на апікальній поверхні епітеліальних клітин щелепних відростків ротової порожнини. Водночас, в епітеліальних зачатках піднижньощелепних залоз, вивідні протоки яких частіше за все не мають просвітів, виявляли незначну кількість НРА-позитивного матеріалу на апікальній поверхні, базальній мембрані й у цитоплазмі клітин (1–0 бал).

Підсумовуючи, можна зазначити, що в епітеліальному зачатку ротової порожнини з її похідними рецепторів лектину виноградного слимака (НРА), що взаємодіють з біополімерними молекулами з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну, вперше виявляються на апікальній поверхні клітин епітеліального шару в зародка віком 39 діб (11,0 мм ТКД). Початок біосинтезу на апікальній поверхні клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози НРА-зв'язуючих сполук, що практично зразу ж проявляють сильну інтенсивність реакції з лектином виноградного слимака визначається початком формування епітеліального зачатка піднижньощелепних залоз внаслідок занурення епітеліальних клітин ділянок язиково-альвеолярних борозен первинної ротової порожнини у прилеглу мезенхіму (зародки 39–40 діб; 11,0–12,5 мм ТКД).

Упродовж подальшої тривалості дослідженого періоду ембріогенезу (зародки і передплоди 12,0–45,0 мм ТКД) накопичення таких глікокон'югатів зростає. Прогресивне зменшення інтенсивності забарвлення (як і зменшення НРА-позитивних сполук) спостерігали у наступні 11-й і 12-й тижні ВУР, що є наслідком редукції N-ацетил-D-галактозамінокон'югатів.

Наприкінці 12-го тижня рецептори лектину виноградного слимака наявні тільки на апікальній поверхні епітеліальних клітин щелепних відростків ротової порожнини та мають дуже слабку ступінь вираження на апікальній поверхні та в базальній мембрані епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози.

RCA – лектин кліщовини. Проведене дослідження локалізації глікополімерів із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейрамінової кислоти, що екранує β -D-галактозу та зв'язується з лектином кліщовини (RCA), в серійних гістологічних зрізах епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози встановило першу появу даних макромолекул упродовж кінця 5-го–початку 6-го тижнів у зародків віком 39 діб (11,0 мм ТКД), одночасно із початком формоутворюючих процесів зачатка піднижньощелепної залози (табл. 11; рис. 80).

Таблиця 11

**Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину кліщовини (RCA)
в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної залози***

Назва структури	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплодів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
базальна мембрана	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1
цитоплазма	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Клітини епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
базальна мембрана	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1
цитоплазма	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0

* Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

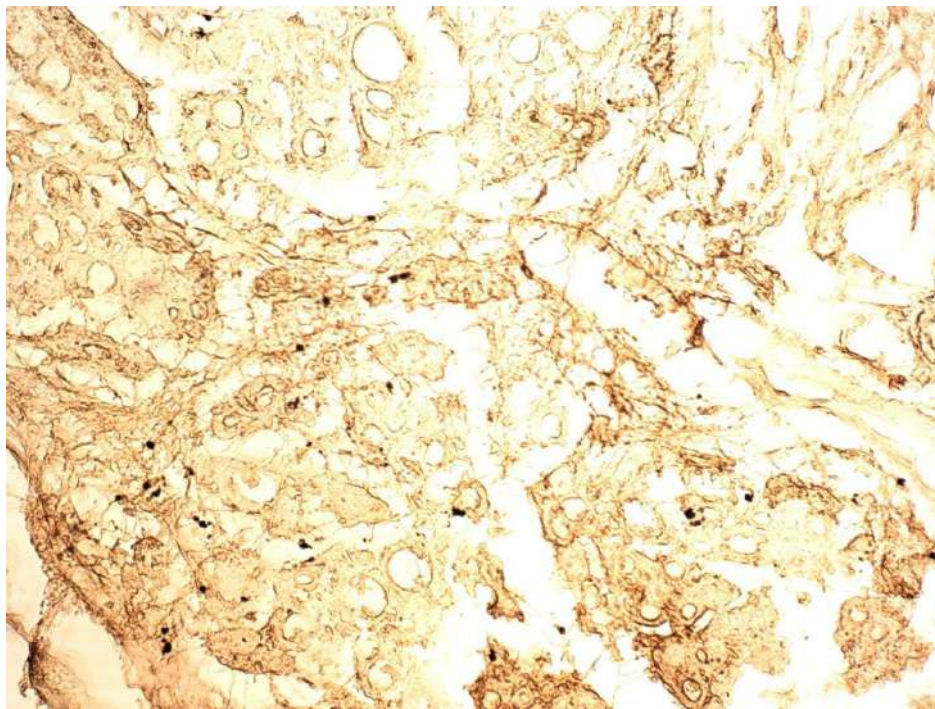


Рис. 80. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма зародка 11,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину кліщовини (RCA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

Водночас встановлено, що на ранній стадії пренатального розвитку (зародки і передплоди 24–43 діб; 3,2–14,0 мм ТКД) епітеліального зачатка ротової порожнини з її похідними багаті рецепторами лектину кліщовини (3–4 бали). Глікополімери з термінальними залишками β -D-галактози, екранованої сіловою кислотою, концентруються на апікальній поверхні та базальній мембрані клітин епітеліального шару, що вистилає щелепні відростки ротової порожнини. Значно менше RCA-позитивних сполук знаходиться у цитоплазмі епітеліоцитів, хоча в клітинах і проглядаються (1–2 бали) включення з такими глікополімерами.

Наприкінці другого місяця ВУР (передплоди 45–57 діб; 16,0–27,0 мм ТКД) спостерігали процес послідовного зменшення щільності RCA-зв'язуючих сайтів у цитоплазмі клітин епітелію щелепних відростків ротової

порожнини, язика, зачатків зубних пластинок та новоутворених зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози.

Аналогічне зменшення інтенсивності діамінобензидинової мітки зафіксовано і в базальній мембрані цих зачатків. На апікальній поверхні епітеліальних клітин зачатків вказаних структур RCA-позитивний матеріал й надалі проявляє сильну (3 бали) інтенсивність реакції з лектином кліщовини (див. табл. 11).

На третьому місяці пренатального розвитку (передплоти 30,0–79,0 мм ТКД) редукція рецепторів лектину кліщовини (RCA) отримала подальший свій розвиток і призвела до збереження місць його зв'язування лише на апікальній поверхні епітелію зачатків піднижньощелепної залози (рис. 81), ротової порожнини і язика (див. табл. 11).

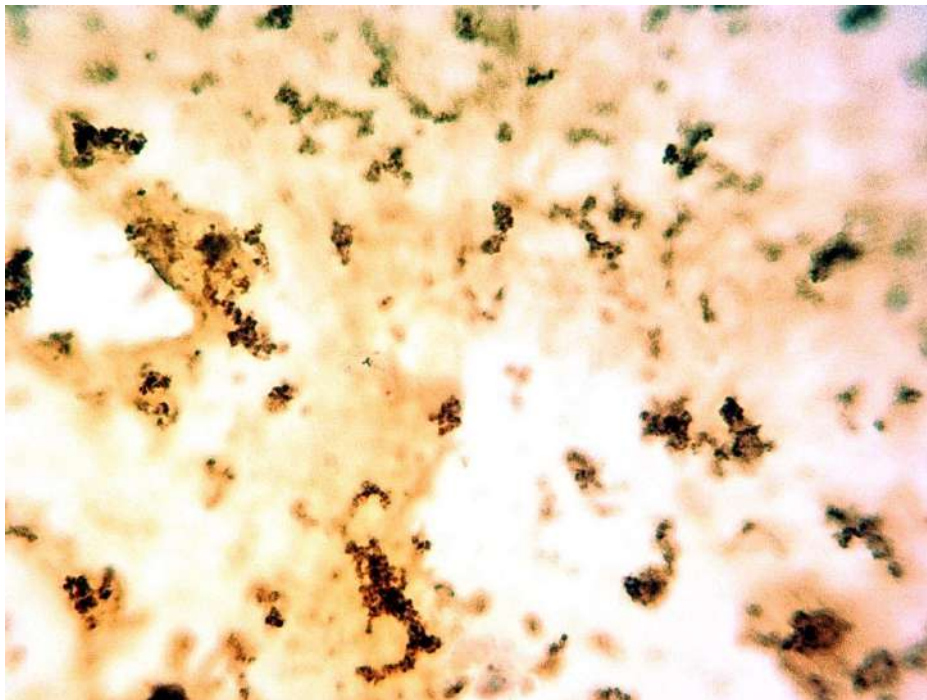


Рис. 81. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і періепітеліальна мезенхіма передплота 79,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину кліщовини (RCA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 200^x.

В епітелії зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози та щелепних відростків ротової порожнини на 12-у тижні розвитку глікополімери з термінальними залишками β -D-галактози, екранованої сіаловою кислотою, частково зникають, але деяка кількість продукту лектин-рецепторної взаємодії окрім апікальної поверхні ще залишається присудньою у базальній мембрані.

Таким чином, дослідженням за серійними гістологічними зрізами цитотопографії глікополімерів із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейрамінової кислоти, що екранує β -D-галактозу та зв'язується з лектином кліщовини (RCA), встановлено появу даних макромолекул у серійних гістологічних зрізах, що містять епітеліальні зачатки піднижньощелепної залози (зародки віком 39 діб; 11,0 мм ТКД). При цьому RCA-позитивні макромолекули локалізуються більшою мірою (помірна ступінь депонування) на апікальній поверхні і в меншій мірі (слабо позитивна ступінь депонування) – на базальній мембрані та у цитоплазмі клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози. Характерно, що епітеліальний зачаток ротової порожнини у зародків і передплідів 24–43 діб (3,2–14,0 мм ТКД) багаті рецепторами до лектину кліщовини. Глікополімери з термінальними залишками β -D-галактози, екранованої сіаловою кислотою, концентруються на апікальній та базальній поверхнях клітин епітеліального шару, що вистилає щелепні відростки ротової порожнини. Значно менше RCA-позитивних сполук знаходиться у цитоплазмі епітеліоцитів, хоча у клітинах і проглядаються включення з такими глікополімерами. Упродовж другого місяця ВУР всі названі епітеліальні зачатки багаті RCA-позитивними глікокон'югатами, що концентруються переважно на апікальній та базальній поверхнях клітин епітелію і меншою мірою – у цитоплазмі клітин. Третій місяць пренатального розвитку у

передплодів 30,0–79,0 мм ТКД характеризує редукція рецепторів лектину кліщовини (RCA) у цитоплазмі клітин і на базальній мембрані, тоді як на апікальній поверхні клітин епітеліальних зачатків вони проявляють себе у значній кількості.

STA – лектин бульб картоплі. У ході дослідження епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози та ротової порожнини з її похідними нами виявлялись біополімери з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну, які з'єднуються з лектином бульб картоплі (STA). Дослідженням епітеліального зачатка ротової порожнини встановлюно, що у передплодів віком 43 доби (14,0 мм ТКД) вперше фіксується скупчення глікокон'югатів з кінцевими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну на апікальній поверхні епітеліального пласта (3 бали). Невелика кількість (1 бал) таких біополімерів знаходиться в базальній мембрані епітеліального зачатка, або й зовсім відсутні (табл. 12). Динаміка зміни біологічно важливих макромолекул, що вступають у реакцію з лектином бульб картоплі (STA), у складі епітелію ротової порожнини з її похідними упродовж кінця другого – початку третього місяців ВУР (передплоди 16,0–45,0 мм ТКД) виражається посиленням депонуванням їх на апікальній поверхні (4 бали) й у цитоплазмі (2 бали) клітин у вигляді включень, що лежать у поверхневих клітинах епітеліального пласта. У базальній мембрані присутні сліди (1 бал) цих же сполук. Епітелій зачатків зубної пластинки не містить STA-позитивних включень у цитоплазмі. Епітеліальні зачатки (зародки 11,0–12,5 мм ТКД) новоутворених у цей період залоз теж синтезують STA-позитивний матеріал, що має локалізацію подібну до інших епітеліальних зачатків ротової порожнини. Одночасно з появою просвіту у вивідних протоках піднижньощелепної залози на апікальній поверхні епітелію виявлено значну кількість (3–4 бали) рецепторів лектину

Таблиця 12

**Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину бульб картоплі (STA)
в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної залози***

Назва структури	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплодів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Клітини епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	1	0

* Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

бульб картоплі (STA). На 11–12 тижнях ембріогенезу (передплоди 46,0–79,0 мм ТКД) концентрація і гістотопографія рецепторів лектину бульб картоплі в епітелії ротової порожнини з її похідними зберігається на досягнутому раніше рівні (рис. 82). У термінальних галуженнях проток значно розгалужених епітеліальних зачатків піднижньощелепних залоз STA-позитивні біополімери містяться на апікальній поверхні, а у цитоплазмі епітеліальних клітин і на базальній мембрані їх значно менше.

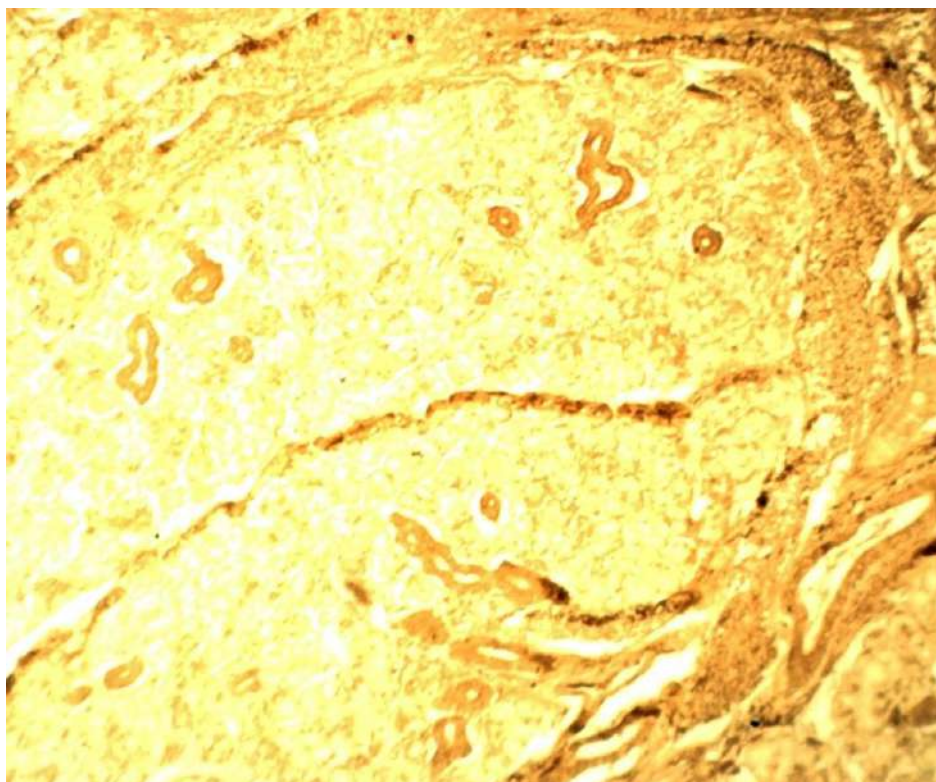


Рис. 82. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма передплода 46,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бульб картоплі (STA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

Таким чином, в епітеліальному зачатку ротової порожнини з її похідними STA-позитивний матеріал реєструється у зародка віком 43 доби (14,0 мм ТКД). Місцем найбільшої його локалізації є апікальна поверхня клітин епітеліального шару, меншою мірою – базальна мембрана і внутрішньоцитоплазматичні включення. Вміст таких біополімерів упродовж другого і третього місяців пренатального онтогенезу змінюється незначно (рис. 83). На 12-му тижні ВУР простежується внутрішньоорганна різниця у концентрації і гістотопографії рецепторів лектину бульб картоплі між проксимальними і дистальними відділами вивідних проток піднижньощелепної залози.

LABA – лектин золотого дощу (лектин бобовника анагіролистного). Для встановлення гістотопографії та динаміки розподілу вуглеводмістких мо-

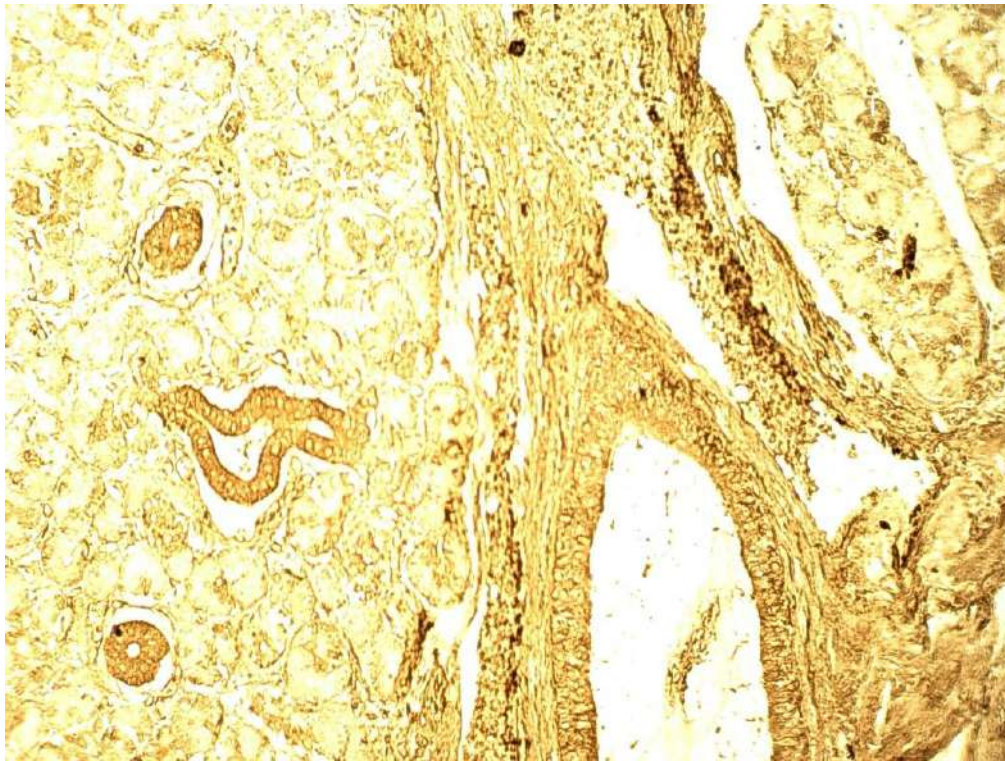


Рис. 83. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма передплода 79,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бульб картоплі (STA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

лекул – глікокон'югатів з кінцевими нередукуючими залишками α -L-фукози в епітеліальних зачатках піднижньощелепної залози, ротової порожнини з її похідними серійні гістологічні зрізи зародків і передплodів фарбували лектином золотого дощу (LAVA). Досліджено, що в епітеліальних клітинах вистилки первинної ротової порожнини з її похідними рецептори лектину золотого дощу (LAVA) присутні у значній кількості вже починаючи з раннього пренатального онтогенезу (зародки 24–37 діб; 3,2–9,0 мм ТКД). Виразну концентрацію (2–3 бали) LAVA-позитивних глікополімерів виявлено на базальній мембрані епітелію, апікальній поверхні клітин і меншою мірою – у внутрішньоклітинних включеннях та у цитоплазмі епітеліального шару (табл. 13).

Таблиця 13

Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину золотого дощу (LAVA) в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної слинної залози*

Назва структури	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплодів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
базальна мембрана	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1
цитоплазма	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0
Клітини епітеліальних зачатків вивідних протоків піднижньощелепної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	3	3	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2

*Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

На ранніх стадіях розвитку (зародки 24–38 діб; 3,2–10,0 мм ТКД) процес формування зачатка піднижньощелепної залози ще не розпочався. Тому тільки на межі 5-го і 6-го тижнів ембріогенезу (початок другого місяця ВУР; зародки 11,0–12,5 мм ТКД) відбувається інтенсифікація продукції та накопичення до вагомих цифр (3 бали) LAVA-позитивного матеріалу на апикальній поверхні, базальній мембрані й у цитоплазмі клітин епітеліального зачатка піднижньощелепних слинних залоз, що корелює з часом початку її формотворчих процесів.

Упродовж другого місяця пренатального онтогенезу (зародки і

передплоти 10,0–30,0 мм ТКД) характер зв'язування лектину епітеліальними клітинами зачатків піднижньощелепної залози, щелепних відростків ротової порожнини, язика, зубних пластинок визначений схожою динамікою (рис. 84).

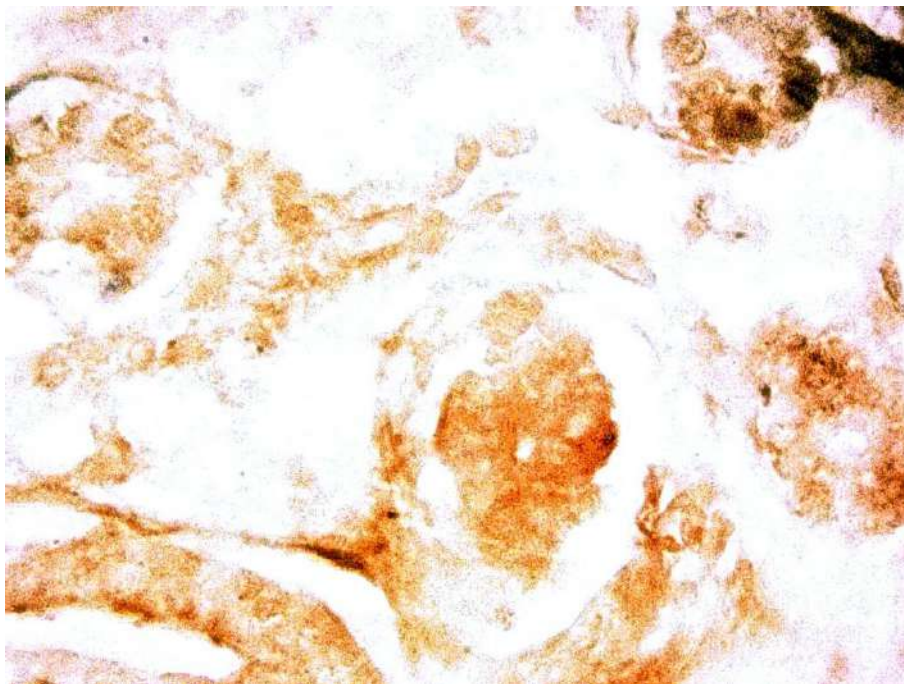


Рис. 84. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і періепітеліальна мезенхіма передплота 20,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину золотого дощу (LAVA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

Спершу активне депонування діамінобензидинової мітки виявляли у місцях зв'язування лектину в базальній мембрані і врівноважено-активне – на апікальній поверхні епітеліальних клітин. Глікополімери з LAVA-позитивними макромолекулами наявні у цитоплазмі та внутрішньоклітинних включеннях. Наприкінці другого місяця ВУР α -L-фукозо-кон'югати дещо зменшують свою кількісну присутність у базальній мембрані епітеліального шару ротової порожнини. У зачатках зубних пласти-

нок не всі клітини виявляють присутність LАВА-позитивних включень у цитоплазмі, а у деяких клітин спорідненість з лектином проявляє цитолема.

У наступні 10–12-й тижні пренатального ембріогенезу (третій місяць ВУР; 30,0–79,0 мм ТКД) простежується поступова редукція LАВА-зв'язуючих сайтів на базальній мембрані й у цитоплазмі клітин епітеліального шару ротової порожнини з її похідними. На апікальній поверхні епітеліальних клітин всіх досліджуваних зачатків, на базальній мембрані й у цитоплазмі епітеліальних клітин зачатка піднижньощелепної залози (рис. 85) концентрація місць зв'язування лектину залишається практично незмінною.

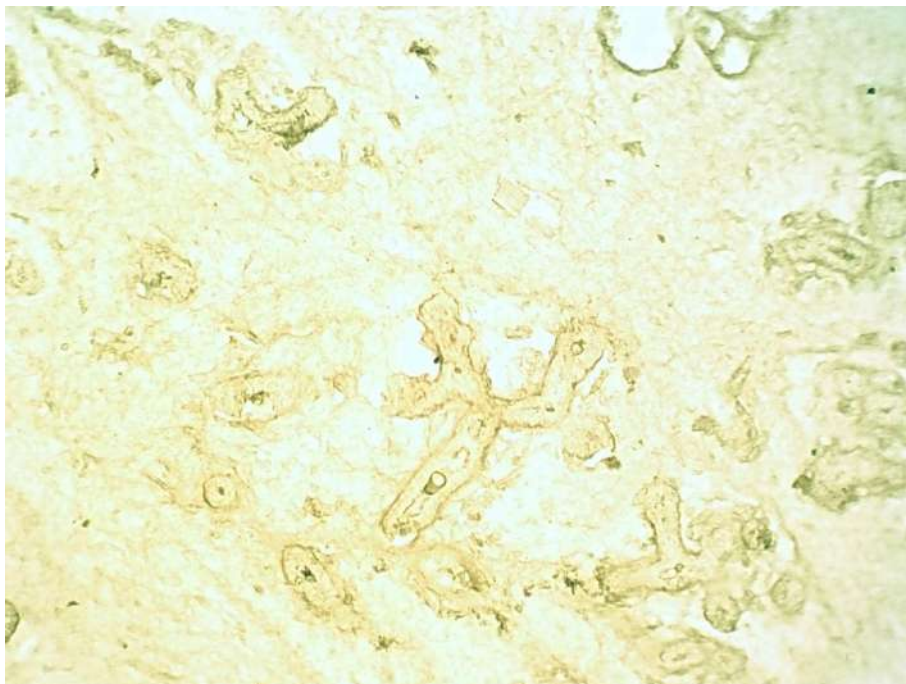


Рис. 85. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і періепітеліальна мезенхіма передплота 56,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину золотого дощу (LАВА) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 200^x.

Підсумовуючи встановлені результати гістотопографії та динаміки

розподілу вуглеводмістких молекул – глікокон'югатів з кінцевими нереду-
куючими залишками α -L-фукози в серійних гістологічних зрізах епітеліаль-
них зачатків піднижньощелепної залози та ротової порожнини з її
похідними, забарвлених лектином золотого дощу (LAVA), варто зазначити,
що на ранніх стадіях пренатального розвитку (зародки 24–37 діб; 3,2–
9,0 мм ТКД) в епітеліальному зачатку вистилки первинної ротової
порожнини рецептори лектину золотого дощу присутні у значній кількості.
Виразну концентрацію LAVA-позитивних глікополімерів виявлено на
базальній мембрані епітелію, апікальній поверхні клітин і меншою мірою –
у внутрішньоклітинних включеннях і у цитоплазмі епітеліального шару.
На ранніх стадіях розвитку (зародки 24–38 доби; 3,2–10,0 мм ТКД) процес
формування зачатка піднижньощелепної залози ще не розпочався. На
межі 5-го і 6-го тижнів ембріогенезу (початок другого місяця ВУР;
зародки 11,0–12,5 мм ТКД) відбувається інтенсифікація продукції та
накопичення до вагомих цифр LAVA-позитивного матеріалу на апікальній
поверхні, базальній мембрані та у цитоплазмі клітин епітеліального зачатка
піднижньощелепних залоз, що корелює з часом початку її формотворчих
процесів. Упродовж другого місяця ембріонального розвитку (зародки і
передплоди 10,0–30,0 мм ТКД) простежується тенденція збагачення
епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози та ротової порожнини з її
похідними α -L-фукозокон'югатами, особливо базальної мембрани епітет-
ліального шару ротової порожнини. На третьому місяці ВУР (10-й–12-й
тижні; передплоди 32,0–70,0 мм ТКД) простежується поступова редукція
LAVA-зв'язуючих сайтів на базальній мембрані й у цитоплазмі клітин
епітеліального шару ротової порожнини з її похідними. На апікальній
поверхні епітеліальних клітин всіх досліджуваних зачатків, на базальній
мембрані й у цитоплазмі епітеліоцитів зачатка піднижньощелепної залози

концентрація місць зв'язування лектину залишається практично незмінною.

PNA – лектин арахісу. Вивчення розподілу рецепторів лектину арахісу, що виявляють глікокон'югати з кінцевими нередукуючими залишками β -D-галактози, у зародків і передплідів перших 12-ти тижнів ВУР показало їх появу у клітинах епітеліального зачатка ротової порожнини з її похідними у передплідів віком 45 діб (16,0 мм ТКД). До цього періоду часу епітеліоцити зачатка є ареактивними. Цікаво зазначити, що інтенсивність діамінобензидинової мітки, як продукту лектин-рецепторної взаємодії, у передплідів 16,0-21,0 мм ТКД є теж дуже незначною. У даному випадку на апікальній поверхні, у цитоплазмі і на базальній мембрані присутні включення з незначним вмістом PNA-позитивних (1 бал) біополімерів.

Перше слабке зв'язування лектину арахісу з відповідними для нього глікокон'югатами виявлено маркуванням епітеліального зачатка піднижньощелепної залози у зародків 38–40 діб (12,0 мм ТКД), що за логічним перебігом ембріонального розвитку дещо випереджає появу PNA-позитивних сполук в епітеліальному зачатку ротової порожнини. Цитоплазма і базальна мембрана епітеліального зачатка піднижньощелепної залози містять мінімальну кількість рецепторів цього лектину, тоді як апікальна поверхня епітеліоцитів зачатка у зародків 12,0–14,0 мм ТКД залишається ще ареактивною (табл. 14).

Наприкінці другого місяця ВУР (передпліди 23,0–27,0 мм ТКД) глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками β -D-галактози накопичуються на апікальній та базальній поверхнях клітин епітеліального зачатка (рис. 86). Цитоплазма епітеліального зачатка піднижньощелепної залози і ротової порожнини з її похідними містить PNA-позитивні включення, що проявляють слабо позитивну інтенсивність реакції (1 бал).

Базальна мембрана епітеліального зачатка на лектин арахісу проявляє ідентичний тип реагування (див. табл. 14).

Таблиця 14

**Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину арахісу (PNA)
в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної слинної залози***

Назва структур- ри	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплодів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
Клітини епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2

* Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірна позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

На третьому місяці пренатального онтогенезу (передплоди 30,0–70,0 мм ТКД) одночасно із зростаючим галуженням (за рахунок духотомічних поділів) епітеліального тяжа зачатка піднижньощелепної залози відбувається закономірний перерозподіл характеру зв'язування лектину арахісу (PNA). Епітеліальні клітини зачатка піднижньощелепної залози депонують β -D-галактокон'югати на апікальній поверхні і в цитоплазма

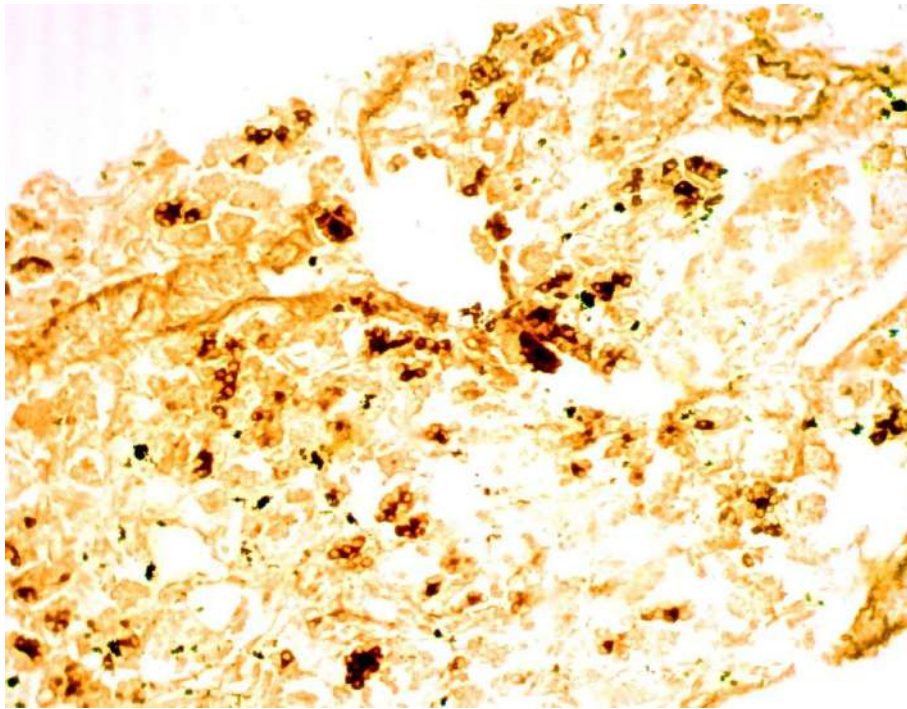


Рис. 86. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і періепітеліальна мезенхіма передплода 27,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину арахісу (PNA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

тичних включеннях апікальної частини клітин (рис. 87). Подібний перерозподіл рецепторів лектину арахісу на апікальній поверхні і в цитоплазмі епітеліальних зачатків у даний віковий період виявлено і в епітеліальному зачатку ротової порожнини з її похідними, що проявляється певною синхронізацією зміни (на взаємодію з лектином) інтенсивності реакції від помірно позитивної до сильної (від 2 до 3 балів).

У цьому ж віковому періоді (передплоти 30,0–70,0 мм ТКД) занурені у прилеглу мезенхіму клітини епітелію ротової порожнини, що сформували зубні пластинки, диференціюються і синтезують β -D-галактокон'югати та концентрують їх, в основному, як включення в цитоплазмі та в незначній кількості – на базальній мембрані. Апікальна поверхня клітин у цього компактного скупчення епітеліоцитів зубної пластинки відсутня.

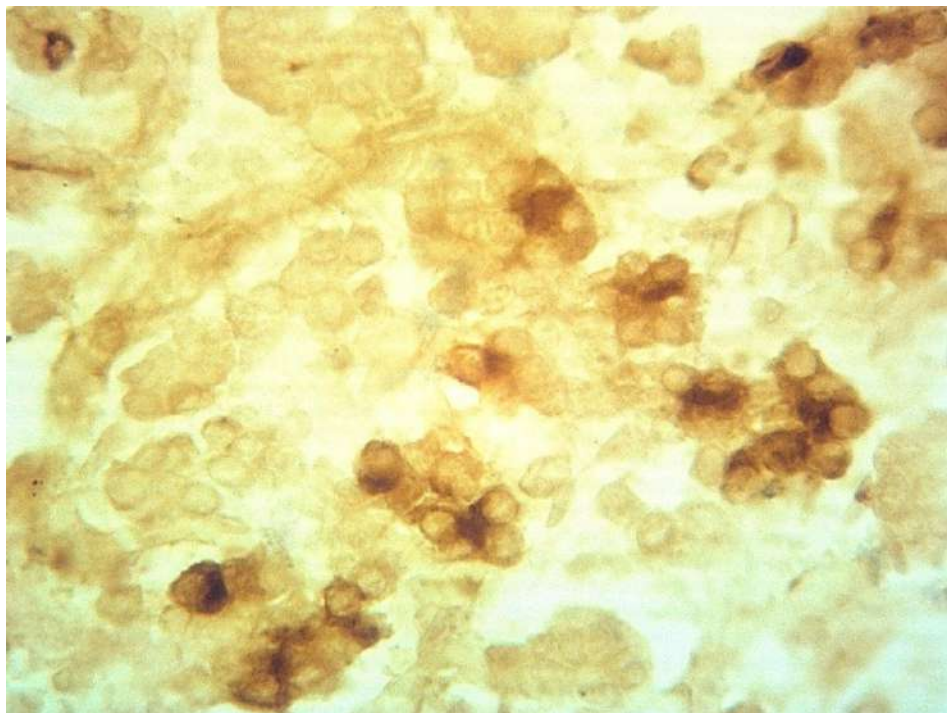


Рис. 87. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма передплота 45,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину арахісу (PNA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 300^x.

Тотожний біосинтетичний процес властивий і для епітелію язика. Але в останньому рецептори лектину арахісу можна простежити і на апікальній поверхні епітеліального шару. Закономірним для всіх епітеліальних зачатків названих вище структур у віці 12-ти тижнів ВУР є те, що базальна мембрана стає ареактивною до лектину арахісу (PNA).

Отже, глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками β -D-галактози, що зв'язуються з лектином арахісу (PNA), вперше вдалось визначити у клітинах епітеліального зачатка ротової порожнини з її похідними у передплотів віком 45 діб (16,0 мм ТКД). Перше слабе зв'язування лектину арахісу з відповідними для нього глікокон'югатами маркуванням епітеліального зачатка піднижньощелепної залози виявлено у зародків 38–40 діб (12,0 мм ТКД), що за часом ембріонального розвитку

дещо випереджає розвиток епітеліального зачатка ротової порожнини. У дуже малій кількості РНА-позитивні сполуки визначаються на базальній мембрані й у цитоплазмі клітин епітеліального зачатка.

β -D-галактокон'югати в епітеліальних клітинах зачатків піднижньощелепної залози і ротової порожнини з її похідними концентруються на апікальній поверхні та у внутрішньоцитоплазматичних включеннях. Із збільшенням віку зародків і передплодів (від 6-ти до 12-ти тижнів ВУР; 12,0–70,0 мм ТКД) концентрація β -D-галактокон'югатів в клітинах епітеліального зачатка зростає. Виявлена вперше у зародків і передплодів (12,0 та 16,0 мм ТКД) на базальній мембрані епітелію зачатків піднижньощелепної залози і ротової порожнини з її похідними мінімальна концентрація рецепторів лектину арахісу (1 бал) у ході пренатального розвитку залишається незмінною, а з досягненням передплодів 11–12 тижнів (56,0–79,0 мм ТКД) поступово зникає (інтенсивність забарвлення гістологічних зрізів – 0 балів).

LCA – лектин сочевиці. Закономірність розподілу глікополімерів із кінцевими нередукуючими залишками α -D-маннози в епітеліальних зачатках піднижньощелепної слинної залози і ротової порожнини з її похідними досліджено при допомозі лектину сочевиці (LCA), що має здатність до кон'югації з такими макромолекулами. В епітеліальному зачатку ротової порожнини виявлено відносну постійність кількості і гістотопографії рецепторів лектину сочевиці, а споріднені з останнім α -D-маннозокон'югати фіксуються на апікальній поверхні клітин епітелію ротової порожнини у зародків віком 24–37 діб (3,2–9,0 мм ТКД). Невисока інтенсивність діамінобензидинової мітки свідчить про невелику кількість таких макромолекул. Цитоплазма епітеліальних клітин і їх базальна мембрана мітки не депонують (табл. 15).

Таблиця 15

**Кількісний вміст (бали) рецепторів лектину сочевиці (LCA)
в епітелії ротової порожнини і піднижньощелепної залози***

Назва структури	Тім'яно-куприкова довжина (ТКД) зародків і передплодів, мм																			
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45
Клітини епітелію слизової оболонки щелепних відростків ротової порожнини																				
апикальна поверхня	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Клітини епітеліальних зачатків вивідних проток піднижньощелепної залози																				
апикальна поверхня	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3	3
базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2
цитоплазма	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1

*Примітка: Оцінка інтенсивності забарвлення гістологічних зрізів різними лектинами (бали): 0 – відсутність реакції, 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильна реакція, 4 – дуже сильна реакція.

Новоутворений зачаток піднижньощелепної залози у ділянках язиково-альвеолярних борозен ротової порожнини у зародків віком 39–40 діб (11,0–12,5 мм ТКД) проявляє слабо позитивну інтенсивність реакції на взаємодію з досліджуваним лектином сочевиці (LCA), депонуючи його на апікальній поверхні клітин епітеліального зачатка. Базальна мембрана і цитоплазма епітеліальних клітин у зародків цього віку залишаються ще ареактивними. Надалі, у зародків і передплодів віком 38–50 діб розвитку (10,0–21,0 мм ТКД), кількість LCA-позитивного матеріалу в епітеліоцитах

зачатків піднижньощелепної залози (рис. 88), слизової оболонки язика і щелепних відростків ротової порожнини не піддається змінам, порівняно з описаними для зародків попередньої стадії.

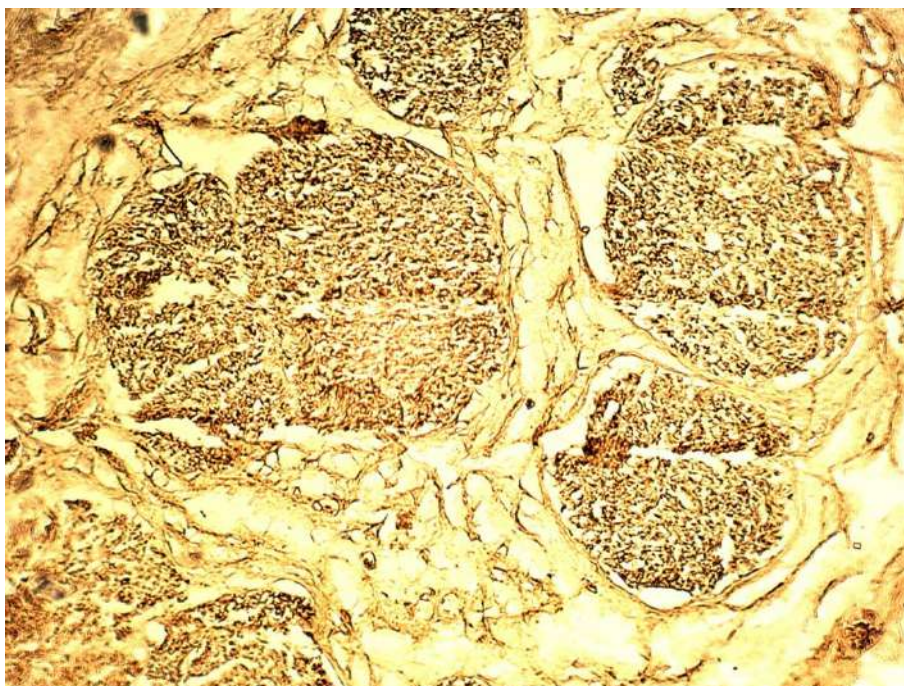


Рис. 88. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма передплота 21,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LCA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 200^x.

Наприкінці другого місяця ВУР (передплоти 21,0–23,0 мм ТКД) базальна мембрана епітеліального шару, що вистилає верхню поверхню язика і склепіння ротової порожнини (піднебіння) виявляє слабо позитивну (1 бал) тропність до LCA, тоді як цитоплазма залишається ареативною. Наприкінці другого і на третьому місяці пренатального онтогенезу (передплоти 23,0–70,0 мм ТКД) епітеліоцити ротової порожнини з її похідними зберігають здатність піддержувати біосинтез рецепторів лектину сочевиці (LCA) і локалізувати їх з деяким нарощенням не тільки на апікальній поверхні клітин, але і в базальній мембрані. Епітелій ротової

порожнини закономірно перерозподіляє глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками α -D-маннози, що є тропними до LCA. Схожа картина перерозподілу глікополімерів простежується наприкінці другого і на третьому місяці пренатального онтогенезу (передплоди 23,0–70,0 мм ТКД) і в епітеліальному зачатку піднижньощелепних залоз людини.

Таким чином, в епітеліальних зачатках піднижньощелепних залоз глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками α -D-маннози, що взаємодіють з лектином сочевиці (LCA), вперше з'явившись у зародків 39–40 діб (11,0–12,5 мм ТКД) на апікальній поверхні епітеліоцитів до кінця другого місяця ембріогенезу зберігаються практично на одному рівні. Виявлена в епітеліальному зачатку ротової порожнини зародків 24–37 діб (3,2–9,0 мм ТКД) відносна постійність кількості і гістотопографії рецепторів лектину сочевиці на апікальній поверхні клітин епітелію до кінця другого місяця ембріогенезу (передплоди 23,0–27,0 мм ТКД) теж зберігається на одному рівні. При цьому, в епітеліальних зачатках піднижньощелепних залоз і ротової порожнини з її похідними завершення другого місяця пренатального розвитку супроводжується появою незначної кількості LCA-позитивних макромолекул на базальній мембрані, а для зачатка піднижньощелепної залози – і в цитоплазмі клітин. Водночас, цитоплазма клітин епітеліального шару ротової порожнини залишається LCA-ареактивною. Упродовж третього місяця (передплоди 30,0–79,0 мм ТКД) α -D-маннозокон'югати, дещо зрісши на початку, стабільно зберігаються до кінця досліджуваного відрізка ВУР (рис. 89).

Отже, в зародків 11,0–12,5 мм ТКД занурення клітин епітелію ділянок язиково-альвеолярних борозен у прилеглу мезенхіму з формуванням первинних зачатків піднижньощелепної залози та перетворення їх в епітеліальні тяжі пов'язано з накопиченням сіалованих глікополімерів

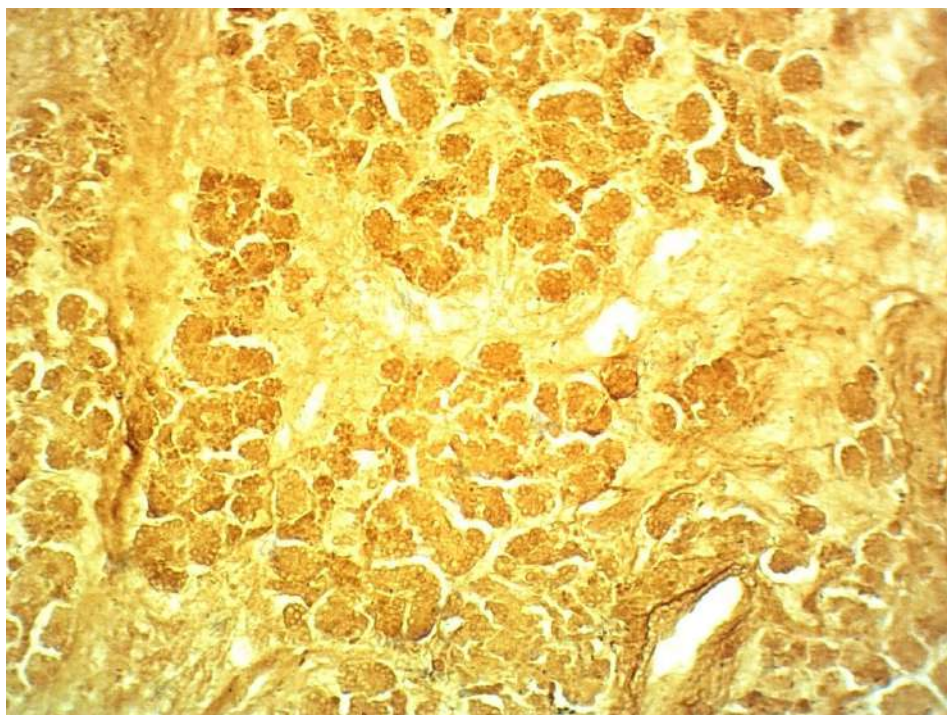


Рис. 89. Епітеліальний зачаток піднижньощелепної залози і периепітеліальна мезенхіма передплота 32,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LCA) із пероксидазою хрому. Мікрофотографія. Збільшення 140^x.

(N-ацетилнейрамінової кислоти), N-ацетил-D-глюкозаміну – специфічних до лектинів зав'язі пшениці (WGA) і бузини чорної (SNA); N-ацетил-2-дезоксигалактози, екранованої сіловою кислотою β-D-галактози та α-L-фукози – специфічних відповідно до лектинів виноградного слимака (HRA), кліщовини (RCA) та кори золотого дощу (LABA). Ці глікополімери присутні впродовж перших 12-ти тижнів як на цитолемі клітин епітелію закладки піднижньощелепної залози, так і в їх цитоплазмі. Накопичення рецепторів до даних лектинів на базальній мембрані епітеліального зачатка упродовж раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози носить змінний характер. Упродовж всього досліджуваного періоду на поверхні епітеліальних клітин (цитолемі) зачатка піднижньощелепної залози виявлено динамічне зростання наявності глікопо-

лімерів із кінцевими нередукованими залишками β -D-галактози, специфічної до лектину арахісу (PNA); α -D-маннози, специфічної до лектину сочевиці (LCA) та N-ацетил-хітотріозаміну, специфічного до лектину бульб картоплі (STA). Базальна мембрана і цитоплазма на взаємодію з даними лектинами дає слабо позитивну і помірно позитивну реакції.

Прилегла до епітеліального зачатка піднижньощелепної залози мезенхіма (як на цитолемі, так і в цитоплазмі клітин) упродовж раннього пренатального онтогенезу проявляє переважно помірно позитивний тип реакції з лектинами зав'язі пшениці (WGA), бузини чорної (SNA), кліщовини (RCA) та арахісу (PNA). Внутрішньоутробний розвиток піднижньощелепної залози кінця 7-го–8-го тижнів ембріогенезу характеризується короткочасною появою у периепітеліальній мезенхімі рецепторів до лектину сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками α -D-маннози (у передплідів 23,0–27,0 мм ТКД), лектину бульб картоплі (STA) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-хітотріозаміну (передплід 23,0 мм ТКД) та лектину виноградного слимака (HRA) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксиглюкопіранози (передплід 23,0 мм ТКД).

Міграція клітин у ході дихотомічного галуження епітеліальних тяжів зачатків проток піднижньощелепної залози зв'язана з накопиченням сіалованих глікополімерів на апікальній та базальній поверхнях, а також і в цитоплазмі епітеліальних клітин. У великих (головних) вивідних протоках епітеліювати, що диференціюються, зберігають ці сполуки тільки на апікальній поверхні. Наприкінці принципового галуження (дихотомічних поділів зачатка піднижньощелепної залози) – до 12-го тижня ембріогенезу, рецептори лектину бузини чорної (SNA) піддаються редукції та нещільно містяться тільки у цитоплазмі клітин.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для тлумачення істинного напрямку процесів органогенезу, механізмів нормального формоутворення органів, виникнення анатомічних варіантів та природжених вад важливе значення має пізнання закономірностей становлення будови і топографії плода. Саме тому сьогодні й надалі актуальна думка низки дослідників [5, 8], які, спираючись на аналіз сучасної наукової літератури щодо вивчення морфогенезу великих слинних залоз, акцентують увагу на потребі продовження детального вивчення ходу їхнього ембріогенезу. За необхідне автори вважають розробку і формування єдиних нормативних характеристик великих слинних залоз для різних методів досліджень, згідно даних ембріологічних досліджень та вивчення їх нормальної анатомії. Уточнення часу появи тих чи інших внутрішньоутробних перетворень, які в цілому забезпечують системогенез плода є надзвичайно важливим для практичної охорони здоров'я [4, 281].

Вивчення та аналіз доступної наукової літератури останніх десяти років указали на відсутність досліджень пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози людини із застосуванням сучасних науково-методичних підходів, що робить перспективу таких наукових досліджень актуальною та, власне, підштовхнуло до його проведення.

Дослідження лектиногістохімічної характеристики піднижньощелепної залози людини в ембріональному періоді із зіставленням топічного перерозподілу глікополімерів – рецепторів лектинів у епітеліальному і мезенхімному зачатках залози та окремих структурах ротової порожнини проведено нами вперше із використанням комплексного підходу до проблеми походження піднижньощелепної залози з вивченням: особливості закладки, становлення будови і топографії; з'ясуванням індивідуальної і

вікової анатомічної мінливості.

Це, власне, і визначає пріоритетність проведеного дослідження, яка полягає в тому, що вперше описано розташування і доказаний ефект послідовного перерозподілу глікополімерів – рецепторів лектинів у клітинах, на їх поверхні та в позаклітинних тканинних структурах у ході органоспецифічного диференціювання епітеліальної і мезенхімної закладок піднижньощелепної залози, участь цих молекул в епітеліо-мезенхімних взаємодіях. Вивчено послідовність біосинтезу й активність комплексів полісахаридної природи та підтверджено їхню роль у темпах диференціювання і структурних перетвореннях піднижньощелепної залози, ротової порожнини з її похідними в ранньому пренатальному онтогенезі.

Найсуттєвішим результатом виконаного дослідження є те, що в роботі вперше використано порівняльний комплексний підхід до проблеми походження епітелію піднижньощелепної залози, що дозволило лектиногістохімічно підтвердити тканинну природу епітелію залози як ектодермальну. При цьому проаналізовані взаємовідношення, які розгортаються між епітелієм, мезенхімою та ембріональною сполучною тканиною. Уперше представлена порівняльна характеристика їх послідовних гетерохронних гістогенетичних перетворень у ранні терміни пренатального розвитку [262, 263].

Нами простежено послідовність процесу становлення форми, структурної організації, просторово-часові, топографоанатомічні взаємовідношення піднижньощелепної залози впродовж пренатального періоду онтогенезу людини, що дало змогу одержати нові науково обґрунтовані дані, які суттєво доповнюють сучасні уявлення про закономірності онтогенетичної хронології ембріогенезу людини та вирізняє наше дослідження від відомих класичних досліджень великих слинних залоз [261; 282–284].

Водночас, доцільно зазначити, що вивчення закономірностей пренатального морфогенезу і становлення будови піднижньощелепної залози, проводилося не ізольовано, а з використанням комплексу сучасних методів: а) загальногістологічні, цито- і лектиногістохімічні – для вивчення розвитку та можливості аргументації джерела походження епітелію піднижньощелепної залози; б) макроскопія, мікроскопія серій послідовних гістологічних і топографоанатомічних зрізів, тонке препарування під контролем бінокулярної лупи графічне, пластичне і комп'ютерне тривимірне (3-D) реконструювання – для визначення становлення та зміни будови і топографії, періодів інтенсивного та сповільненого росту, мінливості піднижньощелепної залози людини упродовж пренатального періоду онтогенезу; в) біометричні, статистичні – для оцінки ступеня вірогідності одержаних результатів.

Викладенням даного розділу монографії ми маємо на меті не тільки узагальнення результатів власних наукових досліджень, але й порівняння їх із відомими науковими даними інших авторів, оскільки опубліковані в вагомих виданнях класичної ембріологічної літератури погляди щодо термінів появи закладки піднижньощелепної залози ґрунтуються на загально-біологічному фундаменті. Тому перш за все значне наше зацікавлення викликає вияснення питання – коли, як і де топографо-анатомічно формуються зачатки піднижньощелепної залози людини.

Пренатальний онтогенез піднижньощелепної залози людини вивчений із застосуванням градації періодів ВУР на основі класичної періодизації ембріогенезу і післязародкового онтогенезу людини Г. А. Шмідта (1972), яка визначає: зародковий період – тривалістю 45 діб, передплодовий період – тривалістю 30 діб та плодовий період – 192 доби. Довжину зародків, передплодів та плодів наводимо вказуючи ТКД, що відповідає

традиціям Буковинської морфологічної школи та, на думку більшості дослідників, має більш практичне застосування. Співвідношення віку і розмірів об'єктів дослідження з аналогічними зарубіжними класифікаціями стадійності ембріогенезу людини наведено нами в підрозділі 2.1 (див. табл. 2).

Гістологічні структури, зміну розмірів ядра клітин епітелію, мезенхіми, ембріональної сполучної тканини, деякі особливості обмінних процесів і епітеліо-мезенхімне взаємовідношення вивчені починаючи з однієї із ранніх стадій закладки ротової порожнини і передньої кишки в зародка 1,4 мм ТКД (21-а доба).

Зазначимо що у формуванні вісцерального відділу голови беруть участь п'ять відростків (валиків, або горбів) І зябрової дуги: непарний – лобовий, або носолобовий; парні – верхньощелепні і нижньощелепні, які виникають ще до прориву глоткової мембрани, нависаючи над ротової ямкою. Разом вони обмежують первинну ротову порожнину (stomodeum), що підтверджує наукове повідомлення Т. W. Sadler (2009) [261].

Зародковий період, який охоплює шість тижнів ВУР, досліджений нами на основі вивчення 29 серій гістологічних препаратів зародків людини 1,4–13,0 мм ТКД. Методом графічної реконструкції виготовлено одну графічну модель зачатка піднижньощелепної залози зародка 12,8 мм ТКД.

Для кращої деталізації розділили вивчення анатомічних та гістологічних особливостей органів і структур у пренатальному онтогенезі людини потижнево. Для зародкового періоду – це від початку 4-го тижня і включно по 6-й тиждень ВУР (1,4–13,0 мм ТКД; вік 21–42 доби). На початку вказаного періоду розвитку на передньо-бокових стінках краніального відділу ембріона виявляються кілька парних виступів з глибокими борознами між ними. У ембріона людини ці борозни-щілини, як правило,

не з'єднуються з порожниною первинної глотки, але вони гомологічні зябровим щілинам риб та амфібій і тому зберегли назву зябрових (глоткових) щілин. Їх основу складає мезенхіма, яка покрита зовні ектодермою, а зсередини вистелена ентодермою.

Краніальний відділ передньої кишки в зародка 1,4 мм ТКД (вік 21 доба) разом із ектодермальним покривом утворює ротову пластинку (глоткову мембрану). Дорсальна стінка передньої кишки встелена одношаровим кубічним епітелієм зі слабо оксифільною цитоплазмою і круглими ядрами. Клітини стають високими призматичними з овальними і, рідше, круглими ядрами, що розташовуються у два ряди в ділянці бокової і вентральної стінок кишки. Ектодермальний епітелій зародків ще без чіткої базальної мембрани. Місцями ектодермальні клітини виявляються виселеними у прилеглу мезенхіму. Такі клітини порівняно з клітинами мезенхіми мають світліші ядра. Вони набувають зірчастої форми і на деякій відстані їх важко відрізнити від інших елементів мезенхіми. Застосування гістохімічних реакцій дозволило виявити з полісахаридами поодинокі пілоподібні гранули глікогену тільки у клітинах ектодермального покриву голови й тулуба. Їх кількість у клітинах передньої кишки є мінімальною. Самі гранули рівномірно розсіяні в цитоплазмі клітин.

Краніальний відділ передньої кишки в зародка 3,2 мм ТКД (вік 24 доби) ще відділений від первинної ротової порожнини (stomodaeum) ротовою пластинкою, що представлена тонкою двошаровою ділянкою тканини: зовні ектодерма, а з середини – ентодерма. Ротова пластинка проривається і утворює ротовий отвір, що відкривається в передню кишку, наприкінці 4-го тижня ВУР. Оскільки ротова пластинка прорвана, то в препаратах видно тільки її залишки, які складаються з 6–7 рядів клітин. Ротова порожнина встелена багаторядним кубічним епітелієм із слабо

оксифільною цитоплазмою. Зачаток язика виявляється в ротовій порожнині у вигляді невеликого непарного горбика, який вкритий багаторядним епітелієм. Клітини кубічної форми лежать на базальній мембрані, що відмежовує їх від мезенхіми. Ядра клітин округлої форми. Ектодермальний покрив зародків представлений переважно одношаровим кубічним епітелієм з круглими або овальними ядрами. Межі між клітинами добре простежуються. Базальна мембрана розвинена слабо. У ділянці з'єднання епітелію і мезенхіми на імпрегнованих препаратах видно аргірофільні волокна, що орієнтовані вздовж тіла зародків.

У клітинах всіх описаних видів епітелію при забарвленні реактивом Шиффа виявляється ніжно рожеве забарвлення цитоплазми. Окрім цього, виявлено невелику кількість червоно-фіолетових гранул глікогену. Ці гранули дрібні і дифузно розподілені по всій цитоплазмі клітин. Невелика кількість гранул трапляється в епітелії первинної ротової порожнини.

Наприкінці 4-го тижня ВУР (зародки 4,0 мм ТКД) первинна ротоглоткова порожнина має форму поперечної щілини, добре розвинена і захоплює майже всю ширину зародка. Вистелення дна ротоглоткової порожнини нічим не відрізняється від суміжних відділів епітелію ротоглотки і складається з епітеліальних клітин призматичної форми зі слабо оксифільною цитоплазмою. Ядра цих клітин набули овальної форми, багаті на хроматин і залягають у 2–4 шари.

Вивчення серій гістологічних зрізів зародків 5,0–7,0 мм ТКД (5-й тиждень ВУР; 29–35 доби) показав, що вхід у ротову порожнину зародків обмежений з кожного боку чотирма парами глоткових дуг. Три перші – виражені чітко, а четверта – значно редукована. Первинна ротова порожнина широко з'єднана з порожниною глотки. Вона вистелена багаторядним кубічним епітелієм з круглими і овальними ядрами та оксифіль-

ною цитоплазмою. Кількість рядів клітин і ядер не є постійною, змінюється від двох до чотирьох. Характерним є зменшення висоти епітеліального вистелення глотки. За серійними гістологічними зрізами в зародків 5-го тижня ембріонального розвитку (5,0–7,0 мм ТКД; 29-35 доби) вже чітко визначаються зачатки верхньої та нижньої щелеп. Згідно даних нашого дослідження в цей період добре розпізнаними є зачатки мандибулярної дуги з направленими назустріч один одному дистальними кінцями. За серіями гістологічних зрізів зародків цього тижня розвитку простежуються парні носові медіальні та латеральні відростки, які обмежують носові ямки. Між останніми рострально нависає лобовий валик (горбик). У відростках мандибулярної дуги (зачатках нижньої щелепи) вже можна розпізнати острівці хряща Меккеля, які знаходяться в оточенні мезенхіми із неоднозначним ступенем її диференціювання в різних гістогенетичних зонах нижньощелепних зачатків. У прилеглий до них мезенхімі активно здійснюється місцевий васкулогенез. Первинні кровоносні судини мають вигляд щілиноподібних утворень з острівцями кровотворення, центральна частина яких представлена мегалобластами.

Вивчення особливостей будови клітин мезенхіми, які формують м'які тканини нижньої щелепи, показало, що щільність клітин мезенхіми, розташованих ближче до епітеліального покриву, більш виражена, ніж у віддалених від нього ділянках. Судячи за ядерно-цитоплазматичним співвідношенням і тинкторіальними властивостями можна дійти висновку про те, що проліферативні процеси в біляепітеліальній зоні мезенхіми перебігають більш інтенсивно, ніж у віддалених від епітелію ділянках. На користь цього свідчать і цитохімічні дослідження, згідно яких у біляепітеліальній зоні процеси метаболізму перебігають на більш високому рівні. Тут інтенсивніше відбувається синтез глікогену, глікопротеїну, глікозамі-

ноглікану, а також утворення основного й загального білка. У цей віковий період ще немає чіткого розмежування м'яких тканин порожнини рота в ділянці нижньої та верхньої щелеп на губи і ясна, ознак формування мімічних м'язів теж ще не виявлено. У цілому, через 5 тижнів ембріонального розвитку людини досить чітко визначаються гістогенетичні перетворення в зачатках краніального відділу зародків, які призводять до виокремлення його твердих і м'яких тканин з деякою асинхронністю в розвитку зачатків нижньої та верхньої щелеп.

У зародків початку 6-го тижня ВУР (8,0–9,0 мм ТКД) ротова порожнина широко з'єднана з глоткою, просвіт якої є сильно сплющеним у дорсальному напрямі. Ротова порожнина і глотка вистелені високим кубічним епітелієм, ядра якого утворюють декілька рядів. Дворядний епітелій, що вистилає дорсальну стінку глотки, представлений кубічними клітинами з оксифільною цитоплазмою. Добре розпізнаними є верхньощелепний відросток, мандибулярна, гіюїдна, третя і четверта глоткові дуги, бруньки рук, серцевий і печінковий виступи, носова ямка й очі. У зародків 8,0 мм ТКД (на серійних гістологічних зрізах) непарний зачаток язика має вид подовженого валика, що виступає в порожнину ще широкої ротоглотки. Упродовж 6-го тижня ВУР (зародки 8,0–13,0 мм ТКД; 36–42 доби) краніальний відділ ембріона лише віддалено нагадує характерні для обличчя людини риси. Мікроскопією серійних гістологічних зрізів зародків цього періоду розвитку встановлено, що ротова порожнина зверху обмежена лобовим і парними медіальними носовими й верхньощелепними відростками. Дистальні кінці нижньощелепних відростків максимально зближуються між собою, а в їхніх проксимальних відділах все більш чітко визначається формування хряща Меккеля. Основу цих утворень становить мезенхіма, яка диференціюється у тверді та м'які тканини губо-щелепних

зачатків. Клітинні елементи прилеглої до епітелію мезенхіми починають набувати ознак, які є характерними для молодих клітин фібробластичного ряду. При фарбуванні препаратів толуїдиновим синім (при рН 4,0 і вище) у цій зоні виявляються ознаки слабо вираженої метакромазії основного компонента міжклітинної речовини, що є свідченням секреції клітинами мезенхіми гіалуронової кислоти й нейтральних вуглеводних компонентів. Цитоплазма клітин хряща Меккеля, порівняно з навколишньою мезенхімою, проявляє більш високий вміст глікогену, глікопротеїну, нуклеїнових кислот і амфотерних білків. З обох сторін у зачатку нижньої щелепи (латеральніше хрящового зачатка) виявляються ділянки конденсованої мезенхіми, які диференціюються в остеогенні островці. Ступінь їхньої диференціації у дистальному напрямку знижується, а між кінцями хряща Меккеля вони є відсутніми.

Цілеспрямоване дослідження серійних гістологічних зрізів зародків 1,4–9,0 мм ТКД (4–5-й тижні та початок 6-го тижня ВУР) дозволило дійти висновку про те, що закладка піднижньощелепної залози в цей період ембріогенезу не визначається. У зв'язку з чим, на наш погляд, раціональною є думка про те, що дані стосовно часу виокремлення різних зачатків людини в наукових джерелах перенасичені неточностями, а у багатьох випадках навіть суперечливі, що, очевидно, пов'язано з недосконалістю існуючих на сьогоднішній день періодизацій ембріогенезу і критеріїв визначення віку зародків людини.

Нами встановлено, що первинна закладка піднижньощелепної залози вперше появляється наприкінці зародкового періоду в зародків 9,5–12,8 мм ТКД (6-й тиждень ВУР; гестаційний вік за анамнезом 37–38 діб). Виокремлення зачатка піднижньощелепної залози відбувається шляхом вгинання епітелію дна первинної ротової порожнини у прилеглу мезенхіму

ділянки язиково-альвеолярних (паралінгвальних) борозен по обидва боки від зачатка язика.

Отримані результати щодо часу виявлення закладки піднижньощелепної залози підтверджують описаний R. Martinez, M. T. Latreille, M. Mirande et al. [285] під час дослідження 8-ми ембріонів людини факт і заявлену P. Lonai [286] гіпотезу, що першою перед появою закладки привушної залози з'являється закладка піднижньощелепної залози. Такі результати корелюють із повідомленням Л. П. Лаврів, І. Ю. Олійника (2011) [287, 288], Л. П. Лаврів (2012) [161], які вказують, що закладка привушної залози людини виявлена на 6-му тижні ВУР у зародків людини 11,0–12,5 мм ТКД (гестаційний вік за анамнезом 40–41 доба). Спираючись на отриманий у ході дослідження результат з визначенням часу появи закладки піднижньощелепної залози та вказані авторами [161, 287–288] дані можна дійти висновку, що сукупно, у часовому аспекті, формування закладок піднижньощелепної залози та привушної залози відбувається на 6-му тижні ВУР із незначним випередженням за часом появи зачатка піднижньощелепної залози, відрізняється лише днями гестаційного періоду ембріона (раніше на 2–3 доби гестації).

Щодо місця формування закладки піднижньощелепної залози, то результати наших досліджень абсолютно підтверджують більш ранні наукові повідомлення низки авторів [261; 282–284; 289] про те, що залоза росте із серединних паралінгвальних борозен.

Дослідженням встановлено, що у зародків 9,5 мм ТКД на місці закладки піднижньощелепної залози, по обидва боки від зачатка язика, мікроскопічно спочатку було виявлено локальне потовщення епітелію первинної ротової порожнини (так звані „епітеліальні пластинки”). Очевидно, що процес формування на місці появи епітеліальної закладки великих

слинних залоз людини так званої „епітеліальної пластинки” є для них генетично зумовленим у ході ембріогенезу, оскільки такий результат отримав підтвердження у працях І. Ю. Олійника (2008) [98], дослідженнях Л. П. Лаврів (2013) [290], яка підкреслює, що перші ознаки виявленої у зародків 11,0 мм ТКД закладки привушної залози в ділянках щічно-альвеолярних (правої та лівої) кишень мали вигляд потовщення епітелію первинної ротової порожнини з появою так званої „епітеліальної пластинки”.

Встановлено, що у зародків 9,5–12,8 мм ТКД (6-й тиждень ВУР) первинна ротова порожнина у латеральних відділах має два заглиблення: верхнє та нижнє. Верхнє спрямоване краніо-латерально, нижнє – латерально. Первинна ротова порожнина вистелена кубічним епітелієм, клітини якого розміщені у 2 ряди, а в ділянках названих заглиблень – у 3–4 ряди. Первинна ротова порожнина, що оточує зачаток язика, на фронтальних зрізах має форму неправильної щілини. Вертикальний розмір первинної ротової порожнини становить 224 мкм; поперечний (між зачатками піднебіння) – 842 мкм. Більш виразним, ніж у 5-ти тижневих зародків, стає локальне утворення судин. Останні мають вигляд окремих кров’яних островців та зімкнених між собою первинних гемокапілярів з активним гемопоезом, який сприяє перебігу цито- і гістогенетичних перетворень у вісцеральному відділі черепа. Високі темпи цито- і гістогенетичних перебудов на 6-му тижні ембріогенезу в зачатках органів і тканин, що прилягають до зачатків піднижньощелепної залози, супроводжуються активацією обмінних процесів, що напряду зв’язано з прискореним утворенням судин цієї ділянки. Наприкінці зародкового періоду (зародки 13,0 мм ТКД) зачаток піднижньощелепної залози має кулясто-овальну форму та представлений компактно розташованими клітинами кубічної форми. Розміри зачатка піднижньощелепної залози у описуваних зародків

– 45х50 мкм. Ріст зачатків залози відбувається вглибину, спереду назад і медіально.

Слід зазначити, що упродовж перших шести тижнів ВУР (зародки до 13,0 мм ТКД, 42–43 доби) із полісахаридами внутрішньоклітинно виявляється глікоген, який є важливим фактором гісто- і морфогенезу. У процесі розвитку зародків кількість глікогену в тканинах і органах збільшується. Найбільша його кількість у цьому віці сконцентрована в епітелії органів і в клітинах різноманітних епітеліальних зачатків.

Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що зачаток піднижньощелепної залози на самих ранніх етапах розвитку має вигляд єдиного клітинного потовщення, а далі – епітеліального тяжа без просвіту. Власне, сам епітеліальний тяж, вростаючи у прилеглу мезенхіму, утворює разом із нею єдиний морфологічний зачаток піднижньощелепної залози.

Синтопія та морфологічні особливості піднижньощелепної залози у передплодовому періоді пренатального онтогенезу, який охоплює 7–12 тижні ВУР, досліджені нами на основі комплексного вивчення 60 препаратів передплodів людини 14,0–80,0 мм ТКД із побудовою 7 графічних та 3 пластичних реконструкційних моделей зачатків залози. За результатами вивчення динаміки морфологічних перетворень суміжних з зачатками піднижньощелепної залози структур у першому триместрі пренатального онтогенезу людини слід зазначити відповідне цьому часовому періоду повне розділення ротової і носової порожнин з формуванням присінка ротової порожнини, язика, нижньої і верхньої щелеп. Упродовж усіх 12-ти тижнів першого триместру пренатального розвитку продовжують наростати морфологічні перетворення у твердих і м'яких тканинах краніального відділу, що зумовлено встановленням реципрокних відносин між різними тканинними закладками.

Найбільш виражені морфологічні перетворення у процесі становлення суміжних із піднижньощелепною залозою структурах відбуваються в періоди відокремлення зябрового апарату (4-й тиждень ембріогенезу), зближення і зрощення щелепних відростків і піднебінних пластинок (5–8 тижні ВУР), утворення зубних зачатків (7–8 тижні), які, очевидно, є критичними у плані розвитку можливих аномалій ділянки обличчя.

На початку передплодового періоду онтогенезу людини (7 тиждень ВУР; передплоди 14,0–20,0 мм ТКД; 43–49 доби) зачаток піднижньощелепної залози значно збільшується і набуває вигляду суцільного епітеліального тяжа, який представлений великою кількістю клітин, що діляться, з дещо потовщеним дистальним відділом та дорзо-медіальним спрямуванням росту. На зрізах товщиною 15 мкм епітеліальні клітини зачатка розташовані компактно, без чіткого визначення меж між ними. Форма клітин зачатка переважно кубічна. Ядра клітин, як правило, до 4 мкм у діаметрі та мають округлу форму, зрідка набувають ледь витягнуту (овальну) форму; залягають в апікальних відділах клітин. Клітини прилеглої мезенхіми розташовані хаотично, з тенденцією до концентрації навколо врослого в неї епітеліального зачатка піднижньощелепної залози.

У периферичних відділах епітеліального тяжа передплodів 15,0–15,5 мм ТКД клітини розміщені дещо компактніше, ніж у центральному відділі, де спостерігається певне “розрідження” клітин, але просвіт майбутньої протоки залози ще не визначається.

У передплodів 16,5 мм ТКД зачаток піднижньощелепної залози як і раніше представляє собою суцільний епітеліальний тяж, розміри якого значно збільшились у довжину (до 280 мкм), а дистальний відділ помітно розширився (до 42 мкм). Одночасно було помічено відхилення дистальних відділів епітеліального тяжа в дорзо-латеральному напрямку. За серійними

гістологічними зрізами передплodів даного вікового періоду, в одному випадку із трьох серій гістологічних препаратів передплodів 16,5 мм ТКД, нами виявлено дихотомічне відгалуження від верхньої третини проксимального відділу епітеліального тяжа гілки, яка у своєму рості мала принципово інше спрямування, ніж увесь епітеліальний зачаток, а саме – спереду-назад і латерально.

Спираючись на проведені дослідження, та з огляду на встановлений нами факт відмінного від напрямку росту основного епітеліального тяжа спрямування росту дихотомічно відгалуженої гілки, виявлений нами першочергово зачаток піднижньощелепної залози ми схильні розцінювати як спільний епітеліальний зачаток для двох великих слинних залоз – піднижньощелепної та під'язикової, оскільки виявлене дихотомічне відгалуження відповідає в подальшому розвитку топографічному розміщенню під'язикової залози. Даний висновок за перебігом пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози у передплodів знаходить підтвердження в описі співвідношень залоз у постнатальному періоді за науковою публікацією О. К. Прилуцького (2013) [157].

Графічна реконструкція зачатків залоз передплoda людини 18,5 мм ТКД, яку побудовано за серією косо-горизонтальних зрізів, наглядно показує різницю довжини зачатків піднижньощелепних і під'язикових залоз (див. рис. 15).

Аналіз серійних гістологічних зрізів забарвлених реактивом Шиффа і толуїдиновим синім, при різних значеннях рН, підкреслює, що у передплodів 14,0–20,0 мм ТКД (43–49 доби) активно протікають біосинтетичні процеси. При цьому в аморфній речовині виявляються нейтральні вуглеводні компоненти, гіалуронова кислота і хондроїтинсульфати. Цитоплазма клітин містить глікоген і глікопротеїн. У цей період відбувається

формування присінка ротової порожнини. Всю ротову порожнину займає великих розмірів язик, основу якого складають міобласти і мезенхіма.

У передплодів 18,0–19,0 мм ТКД одночасно із збільшенням епітеліального тяжа (зачатка) піднижньощелепної залози спостерігається більш активний процес „брунькування” його дистального відділу – відгалуження від основного епітеліального тяжа нових (вторинних) епітеліальних тяжів. Останні в кількості 3–6 відходять від основного епітеліального тяжа в різних напрямках та мають таку ж будову, як і первинний тяж. Новоутворені вторинні епітеліальні тяжі відділені один від одного прошарками мезенхіми. При цьому частина клітин мезенхіми, на які здійснює свій вплив у процесі росту епітеліальний зачаток залози, суттєво вирізняється від розміщеної поряд мезенхіми. У передплодів 16,5–19,0 мм ТКД на місці майбутнього розташування сполучнотканинної капсули піднижньощелепної залози спостерігається передуюча мезенхімному ущільненню обмежена „світла” зона вакуолярного виду, яка оточує епітеліальні зачатки. Ми допускаємо, що це ініціальна фаза диференціювання капсули за рахунок дегенерації тканини мезенхіми при контакті з епітеліальним зачатком. По периферії від радіально концентрованої навколо епітеліальних тяжів мезенхіми спостерігали кровоносні судини, які своїм функціонуванням стимулюють ріст і розвиток зачатка піднижньощелепної залози.

Упродовж передплодового періоду із зачатком піднижньощелепної залози відбувається ряд закономірних послідовних змін:

- 1 – формування чисельних епітеліальних тяжів II, III, IV порядку, як дихотомічних відгалужень від основного (головного) епітеліального зачатка;
- 2 – утворення порожнини (каналу) у головному епітеліальному зачатку та його галуженнях II–IV порядку;
- 3 – концентрація клітин мезенхіми, яка оточує епітеліальні тяжі (форму-

вання мезенхімної частини піднижньощелепної залози) з чітким відмежуванням її від сусідніх тканин.

Починаючи з передплодів 32,0 мм ТКД (початок 9-го тижня ВУР) і до 80,0 мм ТКД (12-й тиждень ВУР) для зручності опису вважаємо за доцільне виділяти три частини зачатка піднижньощелепної залози: 1) початкову – розміщену в ділянці під'язикового м'яся (*caruncula sublingualis*), спрямовану дещо вниз і дорзо-латерально; 2) горизонтальну – залягає медіальніше зачатка під'язикової залози, спрямована дорзо-латерально, паралельно верхньому краю щелепно-під'язикового м'яза (*m. mylohyoideus*); 3) термінальну (кінцеву) – залягає на рівні кута нижньої щелепи, позаду заднього краю щелепно-під'язикового м'яза, вище і вентральніше від верхньо-латерального краю зачатка під'язикової кістки (*os hyoideum*).

Перший дихотомічний поділ зачатка піднижньощелепної залози („брунькування” вторинних епітеліальних тяжів від первинного) відбувається на межі між другою (горизонтальною) і третьою (термінальною, кінцевою) частинами зачатка залози, що відповідає рівню середньої третини заднього краю зачатка щелепно-під'язикового м'яза. Кінцеві відділи епітеліальних тяжів II порядку, у свою чергу, дихотомічно діляться на епітеліальні тяжі III-го та IV-го порядків.

Дослідженням встановлено, що початкова і горизонтальна частини зачатка піднижньощелепної залози відповідають формуванню піднижньощелепної протоки (*ductus submandibularis*), а термінальна (кінцева) – відповідає її секреторному відділу з формуванням у подальшому міжчасточкових, посмугованих і вставних проток.

Наприкінці першого триместру ВУР (передплоди 10–12 тижнів; 42,0–79,0 мм ТКД) характерним є формування гілок нижньої щелепи, утворених гіаліновою хрящовою тканиною яку надалі заміщує кісткова тканина. З

усіх боків по ходу гілок розташовуються кровоносні судини лакунарного типу. Особливо їх багато з внутрішньої сторони. Просвіт судин заповнений форменими елементами крові, серед яких значною складовою є ядерні клітини еритропоетичного і мієлоїдного ряду, що свідчить про місцеве кровотворення. Сформовані на більш ранніх етапах ембріогенезу структурні елементи м'язів і жувальних м'язів нарастають в обсязі, а їхні якісні зміни характеризуються подальшим зміщенням ядер міотубул на периферію і перетворенням їх в міосимпласти.

Дослідження серійних гістологічних зрізів голів передплідів людини 11–12 тижнів ВУР (54,0–79,0 мм ТКД) показало повне розділення ротової і носової порожнин внаслідок завершення формування м'якого піднебіння. Сформовано присінок порожнини рота, губи і щоки відокремлені від ясен глибокої борозною.

Топографоанатомічні співвідношення піднижньощелепної залози з прилеглими органами та структурами розкриває її графічна реконструкція в передпліда людини 60,0 мм ТКД (див. рис. 45). Зачаток піднижньощелепної залози (дистальний відділ) підковоподібно охоплює задній край щелепно-під'язикового м'яза. Піднижньощелепна протока відходить від передньо-медіальної частини залози, проходить медіальніше зачатка під'язикової залози, частково прилягаючи до неї або огортаючись останньою, а після злиття з під'язиковою протокою формує спільну вивідну протоку слинних залоз (див. рис. 45), що відкривається гирлом у ділянці під'язикового м'яса. Лише в одному випадку із 8-ми досліджених препаратів передплідів людини 11 тижнів ВУР було виявлено окреме (самостійне) відкриття піднижньощелепних проток по обидва боки від вуздечки язика, а спільна вивідна протока була відсутня. Зовнішній діаметр піднижньощелепних проток у передплідів даного вікового періоду становив

75,0 мкм, діаметр їх просвіту – 27–30 мкм; товщина епітеліального вистелення – 20–24 мкм.

Верхня щелепа повністю представлена острівцями кісткової тканини, що об'єднуються між собою. Відстань між утворенням кісткової основи нижньої щелепи і хрящем Меккеля в різних ділянках є неоднаковою. До кінця першого триместру пренатального онтогенезу людини (12-го тижня) кісткова тканина нижньої щелепи майже впритул прилягає до хряща. У зоні таких контактів між кістковою тканиною і хрящем Меккеля визначаються ділянки лізису останнього і вrostання в нього мезенхімоподібних клітин, які заміщають зруйновані структури хрящової тканини.

Детальне мікроскопічне вивчення серій гістологічних препаратів передплodів людини дає нам підґрунтя констатувати той факт, що у процесі ВУР топографоанатомічних співвідношень правих та лівих піднижньощелепних залоз людини їхня форма та об'єм у одних і тих же передплodів варіює та є асиметричними (див. рис. 50 А–Б). При цьому, за перебігом ВУР, має місце переважання процесів росту та розвитку піднижньощелепних залоз то з одного, то з іншого боку.

Упродовж передплodового періоду онтогенезу людини нами вперше проведено вивчення варіантної анатомії форми піднижньощелепної протоки. У передплodів людини, спираючись на комплексне дослідження серійних гістологічних зрізів піднижньощелепних залоз, можна виділити три варіанти форми піднижньощелепної протоки: пряму, дугоподібну та S-подібну.

Частоту варіантів форми піднижньощелепної протоки визначену за серійними гістологічними зрізами передплodів людини 7–12 тижнів ВУР подано в табл. 16, яка наглядно показує, що пряма форма піднижньощелепних проток в даній віковій групі становить абсолютну більшість – 66,67 %

всіх спостережень. У цей же віковий період, у силу анатомічної мінливості піднижньощелепних проток, дугоподібна форма останніх у дослідженій групі передплodів становить 25,0 % , а S-подібна форма – 8,33 %.

Таблиця 16

Частота варіантів форми піднижньощелепної протоки за серійними гістологічними зрізами передплodів людини 7–12 тижнів (тиж.) ВУР

Вік (тиж.) Варіанти форми проток	7-й тиж.	8-й тиж.	9-й тиж.	10-й тиж.	11-й тиж.	12-й тиж.	Всього
Пряма	11	10	6	5	5	3	40
Дугоподібна	3	4	3	3	2	-	15
S-подібна	1	-	1	1	1	1	5
Всього (спостережень за віковими групами)	15	14	10	9	8	4	60

Наприкінці передплodового періоду (10–12 тижні ВУР; передплodi людини 52,0–79,0 мм ТКД) будова піднижньощелепної залози стає ще більш структурованою. Залоза має часточкову будову з більш виразними на латеральній поверхні міжчасточковими борознами. Форма піднижньощелепної залози даного віку кулясто-овальна та наглядно представлена в її пластичній реконструкції (див. рис. 42; рис. 43). Верхньо-латеральна поверхня залози містить борозну (заглиблення) – місце прилягання до нижньої поверхні кута правої гілки нижньої щелепи. Практично перпендикулярно до неї, по передній поверхні залози, наявною є борозна прилягання піднижньощелепної залози до заднього краю щелепно-під'язикового м'яза. Латеральніше та медіальніше умовної площини останнього і відбувається розростання часток зачатка залози. Піднижньощелепна протока

відходить від передньої поверхні піднижньощелепної залози у ділянці верхньої третини її медіальної частини (див. рис. 42).

Синтопія та морфологічні особливості піднижньощелепної залози у плодовому періоді пренатального онтогенезу, який охоплює 4–10 місяці ВУР (плоди 81,0–375,0 мм ТКД), досліджені нами на матеріалі 51 плода людини методами макроскопії, топографоанатомічних зрізів, тонкого препарування під контролем бінокулярної лупи, мікроскопії серій послідовних гістологічних зрізів, комп'ютерного тривимірного (3-D) реконструювання із побудовою 4 реконструкційних моделей піднижньощелепної залози, морфометрії.

Морфогенез та просторово-часову організацію піднижньощелепної залози початку плодового періоду (4–5 місяці ВУР) нами досліджено на 15 препаратах плодів людини (81,0–185,0 мм ТКД). Зачаток залози представлений системою галуження проток з дистальними утвореннями округлої форми, які ми розцінюємо як початковий етап формування кінцевих секреторних відділів залози (ацинусів). На цьому етапі розвитку тканина піднижньощелепної залози вже дещо ущільнюється; в ній стають можливими для розпізнання ще два елементи: внутрішньо-часточкові (посмуговані) протоки, вистелені кубічним епітелієм, та вставні протоки – з дещо сплющеною епітеліальною вистилкою. Світлооптичним дослідженням серійних гістологічних зрізів залози встановлено наявність у вказаних протоках гранул первинних секреторних продуктів. На гістологічних зрізах зачатка піднижньощелепної залози інтенсивність забарвлення гематоксиліном та еозином секреторних продуктів у апікальній частині цитоплазми епітеліальних клітин, що вистилають протоки, та у просвіті проток є більш вираженою, ніж наприкінці передплодового етапу розвитку залози; при цьому, вміст просвіту вказаних проток забарвлений неоднорідно.

Наші дані щодо наявності у вивідних протоках зачатка піднижньощелепної залози секреторних продуктів у даний віковий період підтверджують припущення щодо наявних у просвіті вивідних проток секреторних продуктів, які описали, досліджуючи піднижньощелепну залозу плодів людини 16–25 тижнів гестації, M. Sivakumar, M. Sud, V. Vathsala (2003) [291]. Варто зазначити, що в цей період розвитку дані автори вказують на зростання тенденції до утворення більшої кількості часточок залози (лобуляція). Остання стає більш стабільною до 25 тижня ВУР, оскільки диференціація у цей період є незначною, а поява інтралобулярних проток вказує лише на те, що відбувається подальша проліферація і диференціація системи проток. Збільшення кількості вивідних проток із просвітами з 75 % до 90 % у цій групі також доводить факт, що проліферація проток зростає. Ми підтримуємо думку про те, що збільшення діаметру термінальних вивідних проток у цей віковий період відбувається, ймовірно, завдяки їх короткотривалій функціональній активності щодо утворення секрету. Про короткотривалу секреторну активність піднижньощелепної залози із наступним її затуханням у аналогічний період ВУР роблять висновок E. A. El-Mohandes, K. G. Botros, A. A. Bondok (1987) [292], які підкреслюють, що секреторна активність появляється на короткий проміжок часу у другому триместрі та зникає у третьому. Отже, сукупно можна дійти висновку, що зростаюча лобуляція та збільшення розміру залози у цій віковій групі в основному завдячують проліферації проток.

Зрозуміти і оцінити форму піднижньощелепної залози у даний віковий період допомагає метод тривимірного комп'ютерного (3-D) реконструювання, який наглядно показує, що форма піднижньощелепної залози у даних плодів переважно нагадує призму із заокругленими кутами (див. рис. 56), повздовжня вісь якої спрямована зверху-вниз, спереду-назад,

зсередини-назовні та наближено відповідала вісі тіла нижньої щелепи (у 8 із 15 випадків). Окрім випадків найбільш часто виявленої форми піднижньощелепної залози у плодів 4–5 місяців ВУР нами були виявлені залози еліпсоподібної (3 із 15), підковоподібної (2 із 15) та трикутної (2 із 15 спостережень) форм.

На 15 препаратах плодів людини 186,0–270,0 мм ТКД досліджено морфогенез піднижньощелепної залози середини плодового періоду (6–7 місяців ВУР). Залоза в цей віковий період розвитку має будову наближену до дефінітивної та представлена системою проток з кінцевими відділами (ацинусами). Продовжується подальше зростання кількості ацинусів при поступовому зменшенні (стоншенні) між ними прошарків сполучної тканини.

Піднижньощелепна протока у ділянці середньої третини огинає край щелепно-під'язикового м'яза, прилягає до його верхньої поверхні, слідуючи майже паралельно повздовжній вісі тіла нижньої щелепи. На своєму шляху (у середній третині всієї довжини) піднижньощелепна протока заходить медіальніше зачатка під'язикової залози та прилягає до його медіальної поверхні (див. рис. 58). На рівні передньої і середньої третин зачатка під'язикової залози, від його верхньомедіальної поверхні, відходить велика під'язикова протока, що в більшості спостережень зливається з піднижньощелепною протокою, утворивши спільну вивідну протоку. Останні відкриваються в ділянці під'язикового м'яся по обидва боки від вуздечки язика, де формуються сосочки язика. Дистальний відділ піднижньощелепної протоки та спільна (з великою під'язиковою) вивідна протока теж повністю відновили просвіти (відбулась вторинна реканалізація).

На даному етапі ВУР залоза знаходиться в надпід'язиковій ділянці

та займає частину піднижньощелепного трикутника. Піднижньощелепна залоза розміщена в „ложі”, яке обмежене з трьох сторін різними структурами (рис. 90).

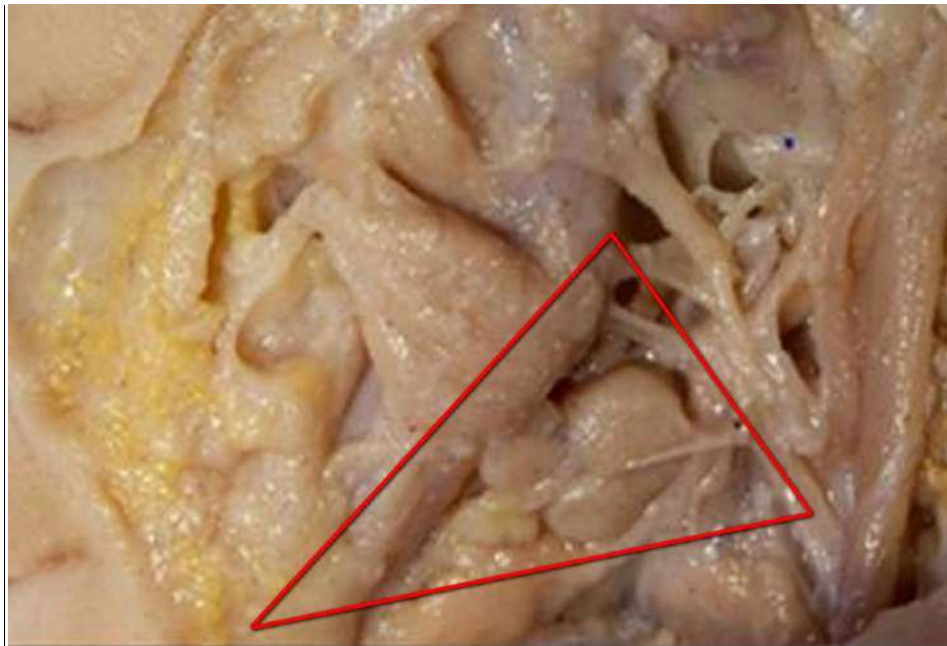


Рис. 90. Макропрепарат лівої піднижньощелепної залози плода людини 275,0 мм ТКД (8-й місяць ВУР). Орієнтирам меж ложа піднижньощелепної залози відповідає червоний трикутник. Привушну залозу видалено. Макрофотографія. Збільшення 4,0^x.

Із внутрішньої (медіальної) сторони „ложе” обмежено: спереду – щелепно-під'язиковим, а позаду – під'язиково-язиковим м'язами. Зовнішня (латеральна) сторона „ложа” піднижньощелепної залози обмежена внутрішньою поверхнею тіла нижньої щелепи. Знизу – переднім і заднім черевцем двочеревцевого м'яза та його проміжним сухожиллям. Із медіальної та латеральної сторін „ложе” піднижньощелепної залози вистилають, відповідно, медіальний і латеральний листки другої фасції шиї, яка формує навколо залоз вільну капсулу з тонкими, проникаючими всередину залози, перегородками, що пухко з'єднані із залозою. Під час

препарування піднижньощелепна залоза без особливих зусиль може бути видалена з цієї капсули.

Для піднижньощелепної залози вже можна описати: три поверхні – верхню, нижню (або латеральну) і медіальну; три краї – верхній, зовнішній та нижній; дві основи, або кінці – передній і задній. Верхня поверхня піднижньощелепної залози своєю верхньою частиною прилягає до внутрішньої поверхні тіла нижньої щелепи (див. рис. 59). У цій ділянці на залозі наявна незначна випуклість – відповідно чому на нижній щелепі міститься незначне заглиблення. Нижньою частиною верхньої поверхні залоза прилягає до шило-глоткового м'язу. Відповідно цьому м'язу на залозі наявне вдавлення (див. рис. 60; рис. 61). Нижня (або латеральна) поверхня піднижньощелепної залози злегка опукла, вкрита латеральним листком другої фасції шиї (тобто поверхневим листком власної фасції шиї), підшкірним м'язом, підшкірною жировою клітковиною та шкірою. Більш складним є взаємне відношення піднижньощелепної залози із прилеглими структурами зі сторони медіальної (внутрішньої) поверхні. Спереду вона прилягає до нижньої поверхні та заднього краю щелепно-під'язикового м'язу, відповідно яким на залозі наявне заглиблення; ззаду і зверху залоза прилягає до під'язиково-язикового м'язу, якому теж відповідає невелике заглиблення. Ззаду і знизу медіальна поверхня залози контактує із заднім черевцем двочеревцевого м'язу та шило-під'язиковим м'язом, завдяки яким на залозі утворюється овальне заглиблення двочеревцевого м'язу (див.рис. 62–63).

Верхній край піднижньощелепної залози, утворений на місці з'єднання верхньої та нижньої (латеральної) поверхонь, знаходиться у проміжку між тілом нижньої щелепи та початком щелепно-під'язикового м'язу. Зовнішній край залози теж утворений на місці з'єднання верхньої та

нижньої (латеральної) поверхонь, тягнеться вздовж нижнього краю тіла нижньої щелепи в супроводі артерії та вени. Нижній край знаходиться там, де сходяться медіальна (внутрішня) та нижня (латеральна) поверхні, йде дугоподібно (випуклістю вниз) вздовж великих рогів під'язикової кістки (див. рис. 62). У місці, де цей край торкається проміжного сухожилля двочеревцевого м'яза, на ньому наявна добре виражена вирізка. Передній і задній кінці піднижньощелепної залози заокруглені. Передній кінець торкається переднього черевця двочеревцевого м'яза. Задній кінець доходить до нижньої частини привушної залози та відділений від неї сполучнотканиним тяжем. Слід зазначити, що на форму піднижньощелепної залози впливає наявність додаткових часточок залози (див. рис. 64).

На 21 препараті плодів людини 271,0–375,0 мм ТКД досліджено морфогенез піднижньощелепної залози наприкінці плодового періоду (8–10 місяців ВУР). Упродовж 8–9 місяців розвитку кількість ацинусів піднижньощелепної залози продовжує зростати, але ступінь активності зростання, порівняно з попереднім етапом розвитку, знизилась. Кількість вставних та посмугованих проток стабілізувалась. Секреторні продукти зникли із апікальних відділів ацинарних клітин та просвіту піднижньощелепних вивідних проток. Слід зазначити, що до кінця плодового періоду (10 місяць ВУР) візуально (світлооптично) секреторні продукти не виявляються в жодній із вивідних проток піднижньощелепної залози. У цей же відрізок часу ВУР ацинуси залози вже представлені пірамідними клітинами, які практично не забарвлюються альціановим голубим, окрім пограничної межі з просвітом вивідних проток, яка ще позитивно сприймає барвник.

Спрямування ходу піднижньощелепної протоки подібне плодам попередньої групи ВУР. Спрямування загальної вивідної протоки залоз у цей період розвитку теж косе, спереду назад, зверху вниз, зсередини

назовні. Тільки в одному випадку із 21 досліджених препаратів плодів людини (див. рис. 67) даної вікової групи (плоди 315,0 мм ТКД; 9 місяць ВУР) було виявлено самостійне відкриття правої піднижньощелепної протоки в ротовій порожнині на під'язиковому м'ящі. Піднижньощелепна протока відкривалась дещо медіальніше й позаду від місця розміщення гирла великої під'язикової протоки. У цього ж плода людини, зліва від вуздечки язика, обидві вивідні протоки піднижньощелепної та під'язикової залоз відкривалися спільною вивідною протокою.

Дослідженням відзначено, що піднижньощелепні залози у межах піднижньощелепного трикутника можуть розташовуватись по-різному. У більшості вони локалізуються в задньо-центральної чи задньо-верхньої частині трикутника. В окремих випадках піднижньощелепні залози розміщуються в нижньому куті піднижньощелепного трикутника, прилягаючи своєю нижньою поверхнею на проміжне сухожилля двочеревцевого м'яза.

У плодів людини 271,0–375,0 мм ТКД (8–10 місяців ВУР) форма піднижньощелепної залози переважно подібна до тристоронньої призми (див. рис. 68) із заокругленими кутами. Умовно повздовжню вісь піднижньощелепної залози можна провести зверху-вниз, спереду-назад, зсередини-назовні. Вона умовно відповідає осі гілки нижньої щелепи. Для плодів 4–10 місяців ВУР характерною є асиметрія форми ліво- і правобічно розміщених залоз у одних і тих же плодів; органометричні ж характеристики піднижньощелепної залози трактуються доволі звужено.

Середні антропометричні характеристики (довжина, висота, товщина) піднижньощелепної залози людини у плодів 4–10 місяців ВУР (81,0–375,0 мм ТКД) представлено нами в табл. 17.

Частоту ж варіантів форми піднижньощелепної протоки, визначену за допомогою комплексу методів (макроскопії, мікроскопії, графічного та

Таблиця 17

**Антропометричні характеристики піднижньощелепної залози людини
($M \pm m$) у плодів 4–10 місяців ВУР (81,0 – 375,0 мм ТКД)**

Вік плодів, місяці	ТКД, мм ($M \pm m$)	Піднижньощелепна залоза		
		довжина, мм ($M \pm m$)	висота, мм ($M \pm m$)	товщина, мм ($M \pm m$)
4 місяць	97,80 ± 8,50	6,75 ± 0,25	4,96 ± 0,06	4,74 ± 0,12
5 місяць	162,90 ± 6,54	7,83 ± 0,13	5,56 ± 0,17	5,27 ± 0,24
6 місяць	201,40 ± 6,03	9,45 ± 0,33	7,47 ± 0,29	6,91 ± 0,17
7 місяць	228,30 ± 4,08	9,97 ± 0,08	7,57 ± 0,14	7,47 ± 0,13
8 місяць	296,00 ± 4,88	11,01 ± 0,21	8,75 ± 0,15	8,49 ± 0,11
9 місяць	326,10 ± 4,70	12,78 ± 0,15	9,72 ± 0,12	9,23 ± 0,05
10 місяць	356,30 ± 4,32	13,80 ± 0,19	10,53 ± 0,29	10,02 ± 0,29

пластичного реконструювання, тонкого препарування під контролем бінокулярної лупи, морфометрії), у плодів людини 4–10 місяців ВУР подано в табл. 18. Встановлено, що у плодів людини 4–10 місяців ВУР абсолютну більшість (70,59 %) становить пряма форма піднижньощелепної протоки. У силу анатомічної мінливості дугоподібна та S-подібна форми піднижньощелепної протоки виявлені в меншій частині випадків досліджених піднижньощелепних залоз (21,57 % та 7,84 % відповідно).

Дослідженням мінливості варіантів форми піднижньощелепних проток та їх частоти виявлення в передплодів та плодів людини (сумарно) на 111 об'єктах спостережень встановлено, що: найчастіше (76 випадків, або 68,47 %) наявною є пряма форма піднижньощелепних проток (див. рис. 71 А); майже в три рази рідше (26 випадків, або 23,42 %) має місце дугоподібний варіант форми піднижньощелепних проток (див. рис. 71 Б); як

Таблиця 18

**Частота варіантів форми піднижньощелепної протоки
плодів людини 4–10 місяців ВУР (81,0 – 375,0 мм ТКД)**

Вік (місяці) Варіанти форми проток	4-й місяць	5-й місяць	6-й місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	10-й місяць	Всього
Пряма	6	7	6	6	5	4	2	36
Дугоподібна	-	2	-	1	2	3	3	11
S-подібна	-	-	1	1	1	-	1	4
Всього (спостережень за віковими групами)	6	9	7	8	8	7	6	51

варіант форми – S-подібну форму піднижньощелепних проток (див. рис. 71 В) – спостерігали ще рідше (9 випадків, або 8,11 %). Гістологічно піднижньощелепна залоза на етапі завершення плодового періоду розвитку ще відрізняється від гістологічної картини залози у дорослих. До найбільш визначальних відмінностей належать: менша кількість ацинусів з відносно великою кількістю проміжної сполучної тканини, відсутністю мукозних ацинусів та жирових клітин. Піднижньощелепна залоза людини до моменту народження представлена лише серозними ацинусами.

На наш погляд так і залишаються дискусійними питання визначення вірогідних причин виникнення деяких вад розвитку, а проведене дослідження пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози на жаль не дало вичерпної відповіді на це запитання. Отримані нами дані про повторне закриття просвіту піднижньощелепної протоки „епітеліальним корком” за рахунок розвитку відомого феномена фізіологічної атрезії

(фетальної оклюзії) у передплодів та інволюції фетальної оклюзії (реканалізації) піднижньощелепної протоки у плодів дозволяють гіпотетично допустити, що причиною виникнення таких аномалій розвитку як аплазія залози і атрезія її піднижньощелепної протоки виступає порушення або затримка розсмоктування „епітеліального корка”. Спираючись на проведені дослідження можливо вказати і наближений час виникнення останніх – 12–15-й тижні ВУР, або кінець передплодового – початок плодового періоду пренатального онтогенезу. Цей же віковий період у внутрішньоутробному розвитку піднижньощелепної залози можна позначити як критичний період другого і третього триместрів розвитку. При цьому ми поділяємо думку авторів [224], що більшість аномалій виникає впродовж перших двох місяців ембріогенезу, оскільки цей період характеризується інтенсивним формуванням всіх органів та систем, ембріон найбільш чутливий до різноманітних шкідливих впливів. Вважаємо, що аномалії розвитку, вади виникають тоді, коли, закладки органів найбільш активно розвиваються при виникненні їх із групи малоспеціалізованих клітин, установлюється їх форма, співвідношення частин. Передумовами і причиною їх виникнення є результат відхилення від нормального органогенезу. Беручи до уваги окремі повідомлення [220, 221], ми дійшли висновку про зростання цінності інвазивних методів перинатальної діагностики, які дають змогу виявити вроджену патологію плодів (хромосомні порушення) в 100 % випадків та неінвазивних методів (ультразвуковий скринінг), які дозволяють виявити природжену патологію плода у 67, 5 %.

Поява закладки піднижньощелепної залози із зануренням у зародків 9,5–12,8 мм ТКД клітин епітелію ділянок щічно-альвеолярних кишень у прилеглу мезенхіму та перетворення їх в епітеліальні тяжі пов'язано з

накопиченням сіалованих глікополімерів (N-ацетилнейрамінової кислоти), N-ацетил-D-глюкозаміну – специфічних до лектинів зав'язі пшениці (WGA) і бузини чорної (SNA); N-ацетил-2-дезоксигалактози та α -L-фукози – специфічних відповідно до лектинів виноградного слимака (HPA), кліщовини (RCA) та кори золотого дощу (LABA). Ці глікополімери присутні впродовж перших 12-ти тижнів як на цитолемі клітин епітелію закладки піднижньощелепної залози, так і в їх цитоплазмі. Накопичення рецепторів до даних лектинів на базальній мембрані епітеліального зачатка упродовж раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози носить змінний характер. Упродовж всього досліджуваного періоду на поверхні епітеліальних клітин (цитолемі) зачатка піднижньощелепної залози виявлено динамічне зростання наявності глікополімерів з кінцевими нередукованими залишками β -D-галактози, специфічної до лектину арахісу (PNA); α -D-маннози, специфічної до лектину сочевиці (LCA) та N-ацетил-хітотріозаміну, специфічного до лектину бульб картоплі (STA). Базальна мембрана і цитоплазма на взаємодію з даними лектинами дає слабо позитивну і помірно позитивну реакції. Прилегла до епітеліального зачатка піднижньощелепної залози мезенхіма (як на цитолемі, так і в цитоплазмі клітин) упродовж раннього пренатального онтогенезу проявляє переважно помірно позитивний тип реакції з лектинами зав'язі пшениці (WGA), бузини чорної (SNA), кліщовини (RCA) та арахісу (PNA). Розвиток піднижньощелепної залози кінця 7-го–8-го тижнів характеризується короткочасною появою у периепітеліальній мезенхімі рецепторів до лектину сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками α -D-маннози (передплоти 23,0–27,0 мм ТКД); лектину бульб картоплі (STA) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-хітотріозаміну (передплоти 23,0 мм

ТКД), лектину виноградного слимака (НРА) з нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксигалактозаміно-2-аміно-Д-глюкопіранози (передплоти 23,0 мм ТКД).

Міграція клітин у ході дихотомічного галуження епітеліальних тяжів зачатків проток піднижньощелепної залози пов'язана з накопиченням сіалованих глікополімерів на апікальній і базальній поверхнях, а також і в цитоплазмі епітеліальних клітин. У великих (головних) вивідних протоках епітеліоцити, що диференціюються, зберігають ці сполуки тільки на апікальній поверхні. Наприкінці принципового галуження (дихотомічних поділів зачатка піднижньощелепної залози) – до 12-го тижня ембріогенезу, рецептори лектину піддаються редукції та нещільно містяться тільки у цитоплазмі клітин.

Таким чином, наше лектиногістохімічне дослідження піднижньощелепної залози в ембріональному періоді сукупно з проведенням Л. П. Лаврів (2013) [290] лектиногістохімічним дослідженням пренатального морфогенезу привушної залози людини сприяє вирішенню поставлених Ю. Т. Ахтемійчуком, І. Ю. Олійником (2009) [5] завдань щодо розробки і формування єдиних нормативних характеристик великих слинних залоз для різних методів досліджень, згідно даних ембріологічних досліджень та вивчення їх нормальної анатомії.

Нами зіставлено локалізацію та перерозподіл глікополімерів – рецепторів лектинів в епітеліальних і мезенхімних зачатках піднижньощелепної залози і ротової порожнини з її похідними на ранніх стадіях онтогенезу. Проведене дослідження лектиногістохімічних закономірностей диференціювання піднижньощелепної залози у ранньому пренатальному онтогенезі людини дає основу стверджувати, що в порівняльному аспекті хід морфогенезу піднижньощелепної залози людини упродовж досліджуваного періоду характеризується закономірною гістотопографічною змі-

ною вуглеводного складу тканин епітеліальних зачатків органів та прилеглої до неї мезенхіми. За характером закономірностей зміни вуглеводного складу епітеліального і мезенхімного зачатків піднижньощелепної залози простежується часова (вікова) і гістотопографічна тотожність із характером закономірностей зміни вуглеводного складу епітеліальних і мезенхімних зачатків ротової порожнини та її похідних, які мають ектодермальне походження. Все це, на наш погляд, дозволяє стверджувати, що піднижньощелепна залоза людини має ектодермальне походження.

Отже, за результатами нашого дослідження щодо вивчення топічного перерозподілу глікополімерів – рецепторів лектинів у епітеліальних і мезенхімних зачатках піднижньощелепної залози людини у процесі гісто-, органогенезу та її формотворення при взаємодії з суміжними органами та структурами упродовж пренатального періоду онтогенезу дають підстави сформулювати наступні висновки:

1. Закладка піднижньощелепної залози вперше з'являється наприкінці зародкового періоду в зародка 9,5 мм тім'яно-куприкової довжини (37 діб) як потовщення епітелію ділянки язиково-коміркових (паралінгвальних) борозен по обидва боки від зачатка язика з формуванням так званої „епітеліальної пластинки”. Зачаток піднижньощелепної залози утворюється внаслідок занурення (випинання) епітелію первинної ротової порожнини язиково-коміркових борозен у прилеглу мезенхіму (зародки 9,5-12,8 мм тім'яно-куприкової довжини) із подальшим спрямуванням його росту вглибину, вентро-дорсально і медіально.

2. Формування і занурення зачатків залози у прилеглу мезенхіму та перетворення їх в епітеліальні тяжі пов'язано з накопиченням сіалованих глікополімерів (N-ацетилнейрамінової кислоти), N-ацетил-D-глюкозаміну – специфічних до лектину зав'язі пшениці (WGA) і лектину бузини чорної

(SNA); N-ацетил-2-дезоксигалактозаміно-2-аміно-D-глюкопіранози, екранованої сіаловою кислотою β -D-галактози та α -L-фукози – специфічних відповідно до лектинів виноградного слимака (HPA), кліщовини (RCA) та кори золотого дощу (LABA). Ці глікополімери присутні впродовж перших 12 тижнів ембріогенезу як на цитолемі клітин епітеліального зачатка піднижньощелепної залози, так і в їхній цитоплазмі. Накопичення рецепторів до даних лектинів на базальній мембрані епітеліального зачатка впродовж раннього пренатального онтогенезу піднижньощелепної залози носить змінний характер.

3. Кількість і послідовність біосинтезу глікогену і глікопротеїнів епітеліальних зачатків піднижньощелепної залози впродовж перших 12 тижнів пренатального розвитку тотожні аналогічним параметрам зачатків структур ротової порожнини, епітелій яких має доказово ектодермальний характер походження. Структурні перетворення тканинних компонентів у процесі становлення піднижньощелепної залози людини і динаміка епітеліо-мезенхімних взаємодій у них супроводжуються закономірним поетапним ускладненням синтезу енергетичних і пластичних біополімерів (глікогену, глікопротеїнів, ШИК-позитивних сполук тощо) та зміною каріометричних показників, що в сукупності відображає якісний і кількісний характер морфогенетичних перебудов у пренатальному періоді онтогенезу.

4. Відгалуження від первинного зачатка епітеліальних тяжів II порядку відбувається на 47–48 доби в передплідів 18,0–19,0 мм тім'янокуприкової довжини. Інтенсивні процеси галуження вторинних епітеліальних тяжів на тяжі III і IV порядків відбуваються упродовж передплодового і першої половини плодового періоду розвитку, при цьому епітеліальний зачаток залози в дистальному відділі стає деревоподібно розгалуженим.

5. Запропоновано систематику варіантів форми піднижньощелепної

протоки передплодів та плодів людини як: пряма, дугоподібна та S-подібна. Дослідженням мінливості варіантів форми піднижньощелепних проток та їх частоти виявлення в передплодів та плодів людини (сумарно на 111 об'єктах спостережень) встановлено, що: частіше (76 випадків, або 68,47 %) наявна пряма форма піднижньощелепних проток; майже в три рази рідше (26 випадків, або 23,42 %) має місце дугоподібний варіант форми піднижньощелепних проток; S-подібну форму піднижньощелепних проток спостерігали ще рідше (9 випадків, або 8,11 %).

6. Індивідуальність розвитку піднижньощелепної залози у плодів людини 4–10 місяців гестації (81,0–375,0 мм тім'яно-куприкової довжини) полягає у генетичній здатності індивідуума до формування додаткових та самостійних часточок. Їх кількість та розташування відносно основного зачатка залози зумовлюють появу варіантів її форми у передплодів і плодів та випадки асиметрії правої та лівої залоз у плодів одного віку. Додаткові часточки піднижньощелепної залози мають сформовані вивідні протоки, які анатомічно зливаються з піднижньощелепною протокою. Самостійні залозисті часточки піднижньощелепної ділянки формують власні вивідні протоки, що проникають через щелепно-під'язиковий м'яз та самостійно відкриваються на поверхні слизової оболонки дна ротової порожнини.

7. У третьому триместрі внутрішньоутробного розвитку анатомічна мінливість піднижньощелепної залози виражається кулясто-овальним, еліпсоподібним, підковоподібним та трикутним варіантами зовнішньої форми залози, мінливістю розташування та синтопії. Водночас, за наслідками комп'ютерного тривимірного (3-D) реконструювання піднижньощелепних залоз 5–9-го місяців розвитку, наприкінці плодового періоду найбільш практичним нам бачиться її об'ємний опис як тристоронньої призми із заокругленими кутами. Повздожню вісь залози, яка умовно

відповідає осі гілки нижньої щелепи, можна провести зверху-вниз, спереду-назад, зсередини-назовні.

8. На основі комплексу морфологічних, лектиногістохімічних, каріометричних методів і статистичного аналізу вперше отримані дані, які дозволили встановити основні етапи морфогенезу піднижньощелепної залози: виокремлення закладки залози (6-й тиждень ембріогенезу), галуження епітеліального зачатка залози з наступним формуванням просвіту в головному епітеліальному тяжі (8–9-й тижні), фетальна оклюзія просвіту піднижньощелепної протоки з наступною її реканалізацією (12–15-й тижні), що дозволяє розглядати вказані періоди як критичні у плані формування можливих аномалій розвитку піднижньощелепної залози людини.

Автори наукового дослідження притримуються думки, що отримані результати доцільно використовувати як анатомічну базу для дослідження патологічно змінених піднижньощелепних залоз, а також для вивчення їх розвитку в екологічно несприятливих регіонах; можуть бути застосовані в лабораторіях скринінгу морфологічного матеріалу для оцінки ступеня дозрівання піднижньощелепної залози та прогнозування життєздатності організму, діагностики відхилень від нормального розвитку та їх корекції. Інформацію щодо хронологічної послідовності зміни топографоанатомічних взаємовідношень піднижньощелепної залози, анатомічної мінливості, періодів інтенсивного й сповільненого росту та обґрунтування джерела походження її епітеліального зачатка слід використовувати в освітньому процесі кафедр морфологічного профілю, стоматології, дитячої хірургії, а також при написанні монографій та навчальних посібників. Морфометричні показники, наведені в монографії, доцільно включити у програму пренатального ультразвукового обстеження з метою розширеної біометрії піднижньощелепних залоз плода.

SUMMARY

The monograph "Lectinohistochemical patterns of differentiation of the submandibular gland in prenatal human ontogeny" is devoted to elucidating the patterns and features of the development and formation of topographic-and-anatomical relations of the submandibular gland in the prenatal period of human ontogeny. The research has been conducted on 140 corpses of human embryos, pre-fetuses and fetuses whose death was not related to diseases of human submandibular gland and developed in the uterus without the influence of expressed harmful factors of the external and internal environment. Collecting the material for the research has been conducted in the obstetric departments of Chernivtsi regional medical establishments. The fetuses weighing 500,0 grams and more have been studied in the Chernivtsi regional municipal health care facility "Department of morbid anatomy".

A set of morphological methods that included macroscopy; simple and delicate dissection under control of a binocular loupe; morphometry; production and microscopy of series of sequent histological and topographical-anatomical sections; production of plastic, graphical and computer 3-D reconstruction models; lectin-histochemical and histochemical methods; photo documents have been used.

It has been established that primarily the germ of human submandibular gland arises at the end of the embryonic period in the embryos with 9,5–12,8 mm of crown-rump length (CRL) on both sides of the lingual germs. Microscopically, the local epithelial thickening of the primary oral cavity in the form of so-called "epithelial plates" has been first discovered. Human submandibular gland germ appearing in human embryos with 9,5–12,8 mm of CRL followed by the immersion of epithelial cells in the alveolar pockets into

adjacent mesenchyma and their conversion in epithelial bands is associated with the accumulation of sialon glycopolymers (N-acetylneuraminic acid), N-acetyl-D-glucosamine – specific to the wheat ovary lectin (WGA) and European elder lectin (SNA); N-acetyl-2-deoxy-2-amino-D-glucopyranoses, screened with sialic acid of β -D-galactose and α -L-fucose – specific concerning the lectin of edible snail (HPA), castor-oil plant (RCA) and golden shower bark (LABA). These glycopolymers can be found during the first 12 weeks both on the cellular membrane of the epithelial germ and in their cytoplasm. The accumulation of these receptors to the lectins on the basement membrane of the epithelial germ during the early prenatal ontogenesis of human submandibular gland is variable in nature.

The study has found the features of chronological sequence of human submandibular gland development as well as the periods of intense and slow growth throughout the prenatal period of human ontogenesis. The topographic and anatomic relationship of the gland with adjacent organs and structures has been studied. During the prenatal period of the human prenatal ontogenesis the human submandibular gland germ undergoes a number of regular sequent changes: development of numerous epithelial strands of the II, III and IV order as dichotomous branching from the primary (main) epithelial germ; formation of a cavity (canal) in the main epithelial germ and its branching of the II–IV orders; concentration of the cells of mesenchyma that surrounds epithelial strands (formation of mesenchymal part of human submandibular gland) with its clear demarcation from the neighboring tissues.

The study provides a basis to assert that in the fetal period of human prenatal ontogenesis of submandibular gland morphological and anthropometric age features are a manifestation of genetic (hereditary) ability of the individual to form additional and independent particles of the gland.

Based on the results of the study, the systemic variants of the submandibular duct shapes in human fetuses by defining its shape (straight, arcuate and S-shaped) have been proposed for the first time. The topography of submandibular ducts in the human prenatal ontogenesis is usually characterized by the predominant anatomic association of the latter with the distal part of the large sublingual duct resulting in the formation of the common excretory duct of both salivary glands with the mouth which is located on the floor of the oral cavity in the area of caruncula sublingualis.

It has been established that the fetuses aged 4–10 months (81,0–375,0 mm CRL) for human submandibular gland there is a significant anatomical variability of its shape (ellipse-like, horseshoe-shaped, triangular, etc.). It is easier to understand and assess the shape of human submandibular gland in the late gestational period of prenatal ontogenesis using the method of its three-dimensional computer (3-D) reconstruction, which clearly shows that in the fetus aged 8–10 months human submandibular gland looks mostly like a trilateral prism with rounded corners.

Using a set of morphological, lectin-histochemical, karyometric methods and statistical analysis, common features of the prenatal development of human submandibular gland have been first discovered.

Key words: submandibular gland, prenatal ontogeny, embryo topography, lectin histochemistry, morphogenesis, human being.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ахтемійчук Ю. Т. Актуальність наукових досліджень у галузі перинатальної анатомії. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2012, 2.1(3): 15–21.
2. Школьніков В. С. Сучасний стан розвитку досліджень ембріо– та органогенезу людини в Україні. *Вісник морфології*. 2012, 18.2: 426–430.
3. Redshaw J., Ganea P. A. Thinking about possibilities: mechanisms, ontogeny, functions and phylogeny. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2022, 377(1866), 20210333.
4. Нариси перинатальної анатомії / за ред. Ю. Т. Ахтемійчука. Чернівці: БДМУ, 2011: 9–14.
5. Ахтемійчук Ю. Т., Олійник І. Ю. Клініко-морфологічні аспекти дослідження великих слинних залоз. *Клін. анат. та операт. Хірургія*, 2009, 8.3: 76–80.
6. Maani Amr. et al. Medical Embryology and its Importance in the 21st Century Curriculum: A mini review. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 2021, 125.1: 95–102.
7. Hand A. R. Salivary glands. *Dental Science for the Medical Professional: An Evidence-Based Approach*, 2023: 49–66. DOI: 10.1007/978-3-031-38567-4_6
8. Слободян О. та ін. Дослідження ембріонального гістогенезу привушної залози. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2020, 19. 3: 53–58.
9. Carlson E. R., Ord R. A. Salivary gland pathology: diagnosis and management. John Wiley & Sons, 2021. 672 p. ISBN-10: 111973018X
10. Fradet L., Clark J. R. Parotid. *Head and Neck Surgery for General Surgeons*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2024: 59–72.
11. Rao Yu. et al. Value of magnetic resonance imaging and sialography of the parotid gland for diagnosis of primary Sjögren syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2023, 26.3: 454–463.
12. Ogle O. E. Salivary gland diseases. *Dental Clinics*, 2020, 64.1: 87–104.
13. Jimson S. Residual deformities of the maxillofacial region. *Oral and maxillofacial surgery for the clinician*. 2021: 1303–1339.
14. Помилки в діагностиці запальних захворювань великих слинних залоз / О. В. Рибалов та ін. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку*

- хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-ій річниці з дня народження одного з фундаторів хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії України професора Рибалова Олега Васильовича, м. Полтава, 7 травня 2021 р. Полтава, 2021: 125–127.
15. Abert O. A. Xerostomia. Causes and effect. *J. Prosthet. Dent*, 2006, 84.1: 77–81.
16. A comparative study of three-dimensional cone-beam CT sialography and MR sialography for the detection of non-tumorous salivary pathologies / H. Bertin et al. *BMC Oral Health*, 2023, 23.1: 463.
17. Steblovskyi D. V. Diagnosis and treatment of odontogenic phlegmons of the oral floor and neck. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 2023, 23.2.1: 144–147.
18. Juramuratovich H. S. Modern methods of diagnosis of salivary gland diseases. *Academicia Globe*, 2021, 2.7: 34–40.
19. Baqer M.M. Superficial Parotidectomy: Anterograde Compared with Modified Retrograde Dissection of the Facial Nerve in Benign Parotid Tumors. *University of Thi-Qar Journal Of Medicine*. 2018, 16.2: 30–45.
20. Ciofu M.-L. et al. A shift in the classic management of parotidectomy – the facelift approach. *Romanian Journal of Rhinology*. 2020, 10.38: 51–55.
21. Huang Zh. et al. Epithelial-mesenchymal transition: The history, regulatory mechanism, and cancer therapeutic opportunities. *MedComm*. 2022, 3.2: e144.
22. Герасимюк І. Клінічна анатомія слинних залоз щура. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2020, 19.4: 37–42.
23. Harada K. et al. Lectin histochemistry of posterior lingual glands of developing rats. *Scientific Reports*, 2023, 13.1: 10365.
24. Uzun G. B. et al. Anatomy of parotid gland and its secretory ducts in sheep. *Folia Morphologica*, 2022, 81.3: 679–684.
25. Abou-foul A. K. Surgical anatomy of the lymphatic drainage of the salivary glands: a systematic review. *The Journal of Laryngology & Otology*, 2020, 134.10: 856–862.
26. Shahbazi M. N. Mechanisms of human embryo development: from cell fate to tissue shape and back. *Development*, 2020, 147.14: dev190629.

27. Maya S. et al. Lectin histochemical studies on chicken embryos. 2021: 112–118.
28. Lakhtin M. V. et al. The Potential of Lectins and Their Recognized Glycoconjugates in the Human Body. *Biology Bulletin Reviews*, 2024, 14.2: 141–159.
29. Скорук А. Г. Лектин-вуглеводні взаємодії в ембріотопографічних перетвореннях загруднинної залози людини. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 2014, 14.3 (47): 247–251.
30. Brooks S. An. Lectin Histochemistry: Historical perspectives, state of the art, and future directions. *Histochemistry of single molecules*, 2023: 65–84.
31. Лаврів Л. П., Столяр Д. Б. Лектиногістохімічне дослідження привушної залози в зародків і передплodів людини. *Прикладні питання сучасної морфології*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю від дня народження професорки Вікторії Антонівни Малішевської. Чернівці, 23–24 березня 2022 р. Чернівці: Медуніверситет, 2022: 28–30.
32. Лаврів Л. П., Олійник І. Ю. Зміна вуглеводних детермінант тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу привушної слинної залози людини. *Таврич.мед.-біол.вісник*, 2013, 16.1.2(61): 110–114.
33. Лаврів Л. П., Олійник І. Ю. Лектиногістохімічні закономірності диференціювання епітеліальних зачатків привушної слинної залози людини та ротової порожнини з її похідними. *Вісн. проблем біол. і мед*, 2013, 1.2 (99): 231–235.
34. Насадюк С. М. та ін. Лектиноцитохімічне дослідження слизової оболонки шлунка щурів за умов блокування циклооксигенази-1/-2 та попередньої обробки Н-GLU-ASP-GLU-ОН. *Ukr Biochem J.*, 2020, 92 (2): 33–43.
35. Гринь В. Г. Морфофункціональна характеристика окремих органів травної системи людини. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6, № 5 (33). С. 9–15.
36. Shao Y. F. Synthetic human embryology: towards a quantitative future. *Current opinion in genetics & development*, 2020, 63: 30–35.
37. Шерстюк О. О., Білаш В. П. Визначення експресії глікополімерів на структурних елементах піднижньощелепних слинних залоз людини та

- деяких лабораторних тварин. Прикладні аспекти морфології: матеріали наук.-практ. конф. (м. Вінниця, 21–22 вересня 2017 р.). Вінниця: ВНМУ, 2017. С. 180–182.
38. Bianconi F., Kather J. N.; Reyes-Aldasoro C. C. Experimental assessment of color deconvolution and color normalization for automated classification of histology images stained with hematoxylin and eosin. *Cancers*, 2020, 12.11: 3337.
39. Луцик А. Д. Фундаментальна та прикладна лектинологія: внесок львівських науковців (1972–2017) (75-річчю засновника львівської наукової школи лектинології професора Максима Дмитровича Луцика присвячується). *Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки*. 2017. Т. 50, № 2. С. 10–22.
40. Фізико-хімічні та цитотоксичні властивості позаклітинного лектину *B. subtilis* IMB B-7724 / Н. І. Федосова та ін. *Мікробіол. журн.* 2021. Т. 83, № 1. DOI: <https://doi.org/10.15407/microbiolj83.01.039>
41. Brooks S. Ann. Lectins as versatile tools to explore cellular glycosylation. *European Journal of Histochemistry: EJH*, 2024, 68.1.
42. Перспективи використання лектинів для діагностики і лікування злоякісних новоутворень / О.М. Караман та ін. *Онкологія*. 2018. Т. 20, № 1. С. 10–16.
43. Nickolls A. R., Bönnemann C. G. The roles of dystroglycan in the nervous system: insights from animal models of muscular dystrophy. *Disease Models & Mechanisms*, 2018, 11.12: dmm035931.
44. Glycosylation and Its Role in Immune Checkpoint Proteins: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications / J. Liu et al. *Biomedicines*, 2024, 12.7: 1446.
45. Plant lectins and their many roles: Carbohydrate-binding and beyond / S. Naithani et al. *Journal of Plant Physiology*, 2021, 266: 153531.
46. Classification of lectins / A. Radhakrishnan et al. In: *Lectins: Innate immune defense and Therapeutics*. Singapore: Springer Singapore, 2022. 51–72.
47. Hrinivetska N., Hryhorieva O. Dynamics of distribution WGA+ receptors in pancreas in norm and after intranatal action of antigens. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 2019, 23.1: 94–97.
48. Луцик С. О. Вплив експериментального гіпо- та гіпертирозу материнського організму на лектиновий профіль надниркових залоз потомства.

- Вісник наукових досліджень*, 2018, 4: 168–174.
49. Шегедін А. Ю., Ященко А. М., Луцик О. Д. Експонування глікокон'югатів у постнатальному морфогенезі яєчка щура за даними ras-реакції та лектинової гістохімії. *Мир медицини и биологии*, 2017, 13.2 (60): 174–178.
50. Експонування рецепторів лектинів у структурних компонентах шкіри потомства щурів у пренатальному та ранньому постнатальному періодах на тлі гіпотирозу материнського організму / А. М. Ященко та ін. *Світ медицини та біології*. 2013, 3(39).1: 58–61.
51. Білаш С. М. Особливості лектиноспецифічності структурних компонентів кардіальної частини шлунку після введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального запалення. *Світ медицини та біології*, 2014, 10.2 (44): 97–100.
52. Petrova T. V., Koh G. Y. Organ-specific lymphatic vasculature: from development to pathophysiology. *Journal of Experimental Medicine*, 2018, 215.1: 35–49.
53. Gu X., Li Shu-Yun, Defalco T. Immune and vascular contributions to organogenesis of the testis and ovary. *The FEBS journal*, 2022, 289.9: 2386–2408.
54. Miyake Y., Yamasaki S. Immune recognition of pathogen-derived glycolipids through Mincle. *Lectin in Host Defense Against Microbial Infections*, 2020, 31–56.
55. Kim Ch.-Ho. C-Type Lectin (C-Type Lectin Receptor). In: *Glycobiology of Innate Immunology*. Singapore: Springer Singapore, 2022. P. 497–555.
56. Tepary bean (*Phaseolus acutifolius*) lectins induce apoptosis and cell arrest in G0/G1 by P53 (Ser46) phosphorylation in colon cancer cells / U. Moreno-Celis et al. *Molecules*, 2020, 25.5: 1021.
57. SRL lectin induced apoptosis of human colon cancer cells: identification of pathways leading to cell death / N. Guha et al. *FASEB Journal*. 2014. Vol. 28, № 1. Suppl. 589.1.
58. Le Tran N., Wang Ya., Nie G. Podocalyxin in normal tissue and epithelial cancer. *Cancers*, 2021, 13.12: 2863.
59. Hendrickson O. D., Zherdev A. V. Analytical application of lectins. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2018, 48.4: 279–292.
60. Mishra A. et al. Structure-function and application of plant lectins in disease

- biology and immunity / A. Mishra et al. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, 134: 110827.
61. Hashim O. H., Jayapalan J. J., Lee Ch.-S. Lectins: an effective tool for screening of potential cancer biomarkers. *Peer J.*, 2017, 5: e3784.
62. Lectins: Biological significance to biotechnological application / D. Chettri et al. *Carbohydrate Research*, 2021, 506: 108367.
63. Katoch R., Tripathi A. Research advances and prospects of legume lectins. *Journal of biosciences*, 2021, 46.4: 104.
64. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease / A. Akhmedov et al. *European heart journal*, 2021, 42.18: 1797–1807.
65. Glycomimetics for the inhibition and modulation of lectins / S. Leusmann et al. *Chemical Society Reviews*, 2023, 52.11: 3663–3740.
66. Martínez-Bailén M., Rojo J., Ramos-Soriano J. Multivalent glycosystems for human lectins. *Chemical Society Reviews*, 2023, 52.2: 536–572.
67. Верещагіна Т. В. Сучасний погляд на діагностику гіперпластичних процесів ендометрія: огляд літератури. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2020, 1: 6–13.
68. Мальцев Д. В. Класифікація, клінічні прояви, діагностика і лікування первинних мінорних імунodefіцитів людини. *Nucleus*, 2021, 50: 65.
69. Rosenstock Ph., Kaufmann Th. Sialic acids and their influence on human NK cell function. *Cells*, 2021, 10.2: 263.
70. Cedzyński M., Świerzko A. S. Components of the lectin pathway of complement in haematologic malignancies. *Cancers*, 2020, 12.7: 1792.
71. Шалай О. О., Логінський В. Є. Порівняльна оцінка лектинового профілю мембрани лімфоїдних клітин при В-клітинних лімфомах низького та високого ступеня злоякісності. *Практична медицина*, 2008, 14.3: 183–188.
72. Immunohistochemical Evaluation of Galectin-3 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Leukoplakia and Normal Mucosa / F. M. Selvaraj et al. *Indian Journal of Dental Research*, 2022, 33.3: 282–286.
73. Salunkhe V. et al. Galectin-1 expression in oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 2020, 24.1: 186.
74. Yossef M. M. Effect of Silver Nanoparticles on the Treatment of Odonto-

- genic-Induced Oro-facial Infection in Rats (Histological and Immunohistochemical Study). *Egyptian Dental Journal*, 2020, 66.2–April (Oral Medicine, X-Ray, Oral Biology & Oral Pathology): 1111–1121.
75. Nakayama Y. et al. Histopathological and Immunohistochemical Study of Peri-Implant Epithelium. *Open Journal of Stomatology*, 2023, 13.9: 309–321.
76. Li Mao et al. TIM-3/Galectin-9 and CD160 expression in salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Diseases*, 2024, 30.4: 2262–2274.
77. Araújo J. R. et al. Animal galectins and plant lectins as tools for studies in neurosciences. *Current neuropharmacology*, 2020, 18.3: 202–215.
78. Voelker M. Th. et al. Role of the lectin-like domain of thrombomodulin in septic cardiomyopathy. *Life Sciences*, 2022, 306: 120830.
79. Noguchi A. et al. Lectin histochemistry of the normal feline kidney. *Veterinary Sciences*, 2022, 10.1: 26.
80. Ogawa R. et al. Changes in Gastric Mucosal Glycosylation Before and After Helicobacter pylori Eradication Using Lectin Microarray Analysis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 2022, 33.2: 88.
81. Barranco R., VENTURA F. Immunohistochemistry in the postmortem diagnosis of sepsis: A systematic review. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2020, 28.8: 571–578.
82. Lim A. et al. Lectins in Cervical Screening. *Cancers*, 2020, 12.7: 1928.
83. Pallar R. M. et al. Lectin: A Molecular Tool in Cancer Diagnosis and Therapy with Special Reference to Reproductive Cancers. *Molecular Biotechnology*, 2024, 1–13.
84. Mansour H. A. Infertility diagnosis and management. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 2023, 12.1: 81.
85. McClure Sh. F., McClure J. Study of the glycome of synovial mast cells in normal tissues, osteoarthritis and rheumatoid arthritis reveals MGAT5 activity in these and endochondral cells. *BioRxiv*, 2022, 2022.05. 19.492654.
86. Allen K. et al. The effects of age on the severity of joint damage and intra-articular inflammation following a simulated medial meniscus injury in 3, 6 and 9 month old male rats. *Connective tissue research*, 2020, 61.1: 82–94.
87. Коваленко О. В., Єрошенко Г. А., Костенко В. О. Морфофункціональні зміни піднижньощелепної слинної залози щурів за умов хронічного травматичного сіалоаденіту та введення L-селенометіоніну. *Світ*

- медицини та біології, 2012, 1(37).1: 125–129.
88. Welch I. D., Cowan B. O., Beier F. The retinoic acid binding protein CRABP2 is increased in murine models of degenerative joint diseases. *Arthritis research and therapy*, 2009, 11: 1186–1194.
89. De Coninck T., Van Damme Els JM. The multiple roles of plant lectins. *Plant Science*, 2021, 313: 111096.
90. Lu-Culligan A., Iwasaki A. The role of immune factors in shaping fetal neurodevelopment. *Annual review of cell and developmental biology*, 2020, 36.1: 441–468.
91. Akamatsu T. et al. Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1–Related Microglial Activation in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Morphologic Consideration. *The American Journal of Pathology*, 2021, 191.7: 1303–1313.
92. Fanni D. et al. Stem/progenitor cells in fetuses and newborns: overview of immunohistochemical markers. *Cell Regeneration*, 2021, 10: 1–12.
93. Itakura Yo., Sasaki N., Toyoda M. Glycan characteristics of human heart constituent cells maintaining organ function: relatively stable glycan profiles in cellular senescence. *Biogerontology*, 2021, 22.6: 623–637.
94. Шаповалова О. Ю. Органні особливості раннього гістогенезу похідних різних зародкових листків у людини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: 14.03.09 „Гістологія”. Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. Київ, 2003. 33 с.
95. Олійник І. Ю. Рецептори лектину зав'язі пшениці (WGA) та арахісу (PNA) в пренатальному онтогенезі за груднинної залози людини. *Динаміка наукових досліджень – 2006*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. Дніпропетровськ, 17–28 червня 2006 р. Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. Т. 5 "Медицина". С. 44–47.
96. Олійник І. Ю., Ахтемійчук Ю. Т. Цитотопографія рецепторів лектинів у процесі раннього ембріонального гістогенезу при щитоподібних залоз людини. *Медицина сьогодні і завтра*, 2006, 3–4: 37–41.
97. Олійник І. Ю. Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень щитоподібної залози людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2006, 5.3: 64–68.
98. Олійник І. Ю. Закономірності пренатального морфогенезу і становлення будови бронхіогенної групи залоз: автореф. дис. на здобуття наук.

- ступеня доктора мед. наук: 14.03.01 „нормальна анатомія”. Тернопіль, 2008. 32 с.
99. Pasmatzis E. et al. The expression pattern of galectins during human epidermal morphogenesis. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2020, 29: 93–99.
100. Машталір М. А. Вплив етанолу та ретиноевої кислоти на лектин-гістохімічні властивості клітинної поверхні в серці мишачих зародків. *Вісн. пробл. біол. та медицини*, 2005, 4: 147–150.
101. Лектини у дослідженні морфології та функції серця / Б. О. Надрага. *Світ медицини і біології*, 2018, 1 (63): 140–145.
102. Oshurko A. P., Oliinyk I. Yu. Morphogenetic transformations of the upper jaw rudiment and the structures of the maxillofacial region in human pre-fetuses aged 10-12 weeks of prenatal ontogenesis. *Morphologia*, 2017, 11.3: 13–20.
103. Антонюк В. О., Ященко А. М., Луцик О. Д. Лектини золотого дощу звичайного (*laburnum anagyroides medik*) у зв'язуванні вуглеводів та в гістохімічних дослідженнях. *Львів. мед. часопис*, 2004, 10.3–4: 54–59.
104. Chibly A. M. et al. Salivary gland function, development, and regeneration. *Physiological reviews*, 2022, 102.3: 1495–1552.
105. Saitou M. et al. Functional specialization of human salivary glands and origins of proteins intrinsic to human saliva. *Cell reports*, 2020, 33.7.
106. Proctor G. B., Shaalan A. M. Disease-induced changes in salivary gland function and the composition of saliva. *Journal of dental research*, 2021, 100.11: 1201–1209.
107. Fouani M. et al. Salivary gland proteins alterations in the diabetic milieu. *Journal of molecular histology*, 2021, 52: 893–904.
108. Pedrosa M. S., Sipert C. R., Nogueira F. N. Salivary glands, saliva and oral findings in COVID-19 infection. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 2020, 20: 0104.
109. Mandel L. Salivary gland disease in children. In: *Clinical Management of Salivary Gland Disorders*. Cham: Springer International Publishing, 2024. P. 199–216.
110. Martina E. et al. Saliva and oral diseases. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9.2: 466.
111. Koch M. et al. Ultrasound in inflammatory and obstructive salivary gland

- diseases: own experiences and a review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10.16: 3547.
112. Melguizo-Rodríguez L. et al. Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21.14: 5173.
113. Pappa E. et al. Proteomic advances in salivary diagnostics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 2020, 1868.11: 140494.
114. Топчій Т. В., Топчій Д. В. Променеві методи діагностики захворювань слинних залоз. *Медична наука України*, 2017, 13.1–2: 113–121.
115. Kandula S., Nagi R., Nagaraju R. Sialography: a pictorial review. *Oral Radiology*, 2023, 39.2: 225–234.
116. Żurek M. et al. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2023, 280.11: 4739–4750.
117. Чеботар О. Сучасні уявлення про виникнення уражень та частоту проявів сіалозу у пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози. *Grail of Science*, 2023, 26: 500–505.
118. Ver Berne J. et al. Non-neoplastic salivary gland diseases in children: a 10-year review at a tertiary center. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2023, 27.4: 693–697.
119. Mckenzie J. et al. Salivary gland tumours: an epidemiological review of non-neoplastic and neoplastic pathology. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2023, 61.1: 12–18.
120. Чумакова Ю. Г., Чернець В. С. Клініко-топографічна характеристика доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворень ротової порожнини. *Вісник стоматології*, 2023, 123.2: 59–66.
121. Dos Santos E. S. et al. Impact of tumor site on the prognosis of salivary gland neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2021, 162: 103352.
122. Skálová A., Hyrcza M. D., Leivo I. Update from the 5th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: salivary glands. *Head and neck pathology*, 2022, 16.1: 40–53.
123. Yatsenko P. I. et al. The role of minimally invasive cytological studies in the diagnosis and treatment of salivary gland injuries. *Art of Medicine*, 2024, 184–187.

124. Kiranatli M. et al. Evaluation of major salivary glands with ultrasonography in multiple sclerosis patients. *BMC Oral Health*, 2024, 24.1: 245.
125. Nieto-González J. C., Benavente B. S., Collada J. M. Salivary gland ultrasound: Update. *Medicina Clínica (English Edition)*, 2021, 156.2: 81–87.
126. Onda K. et al. Impact of screening for salivary gland by ultrasonography. *Yonago Acta Medica*, 2020, 63.1: 42–46.
127. Hoffman H. T. et al. Proposal for standardized ultrasound analysis of the salivary glands: Part 1 submandibular gland. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 2024, 9.1: 1224.
128. Vamesu S. et al. A retrospective study of nonneoplastic and neoplastic disorders of the salivary glands. *Medicine*, 2023, 102.42: e35751.
129. Бродецький І. С. Клініко-анамнестичні та гендерно-вікові особливості доброякісних новоутворень великих слинних залоз. *Клінічна Стоматологія*, 3: 49–54.
130. Сухомлин А. А., Гордієнко Л. П., Сухомлин Т. А. Патологічні процеси у органах порожнини рота та їх корекція пробіотиками та меланіном (огляд літератури). *Медичний форум*, 2022, 25: 57–61.
131. Lorenzon M. Et al. Salivary gland ultrasound in primary Sjögren's syndrome: current and future perspectives. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 2022, 147–160.
132. Lo Wu-Chia et al. A novel sonographic scoring model in the prediction of major salivary gland tumors. *The Laryngoscope*, 2021, 131.1: E157–E162.
133. El-Rasheedy Abd El-latif I. et al. The role of ultrasound in evaluating salivary glands swellings. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 2021, 37: 1–6.
134. Maseer S. K., Al-Aswad F. D. Ultrasound Evaluations of Major Salivary Gland Pathology. *Tikrit Journal for Dental Sciences*, 2024, 12.1: 239–253.
135. Ward M. C. et al. Planned dental extractions after radiation therapy. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 2024, 150(10): 851–858. doi:10.1001/jamaoto.2024.2353
136. Reda R. et al. Ultrasound imaging in dentistry: a literature overview. *Journal of Imaging*, 2021, 7.11: 238.
137. Ma S., Liu Y. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in sublingual and submandibular salivary gland tumors. *Molecular and Clinical Oncology*,

- 2020, 13.4: 1–1.
138. Delantoni A. Sonographic Anatomy and Pathology Salivary Glands. *Ultrasonography in Dentomaxillofacial Diagnostics*, 2021, 109–124.
139. Manojlovic-Kolarski M., Eviston T. Submandibular and Sublingual Gland. In: *Head and Neck Surgery for General Surgeons*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2024. p. 73–80
140. Friedman E., Cai Yu., Chen Bo. Imaging of major salivary gland lesions and disease. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2023, 35.3: 435–449.
141. Nagarkar N. M., Rao K. N., Dange P. S. Salivary Glands. In: *Atlas of Head Neck and Skull-base Surgery*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. P. 45–64.
142. Nadler Ch. Standardization of terminology, imaging features, and interpretation of CBCT sialography of major salivary glands: A clinical review. *Quintessence Int*, 2021, 52.8: 728.
143. Ito K. et al. Quantitative assessment of normal submandibular glands and submandibular sialadenitis using CT texture analysis: a retrospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2021, 132.1: 112–117.
144. Maraghelli D. et al. Magnetic resonance imaging of salivary gland tumours: key findings for imaging characterisation. *European Journal of Radiology*, 2021, 139: 109716.
145. Бродецький І. С., Маланчук В. О., Ребенков С. О. МРТ-діагностика плеоморфних аденом слинних залоз. Нові розширені критерії оцінки. 2021. *Клінічна стоматологія*, 2021, 2: 4–14;
146. Benito D. A. et al. Recommended imaging for salivary gland disorders. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 2020, 8: 311–320.
147. Lazor J. W., Garratt J. M. Imaging of the Salivary Glands. In: *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology*. Cham: Springer International Publishing, 2023. P. 191–216.
148. Ахтемійчук Ю. Т. Перинатальна анатомія як напрям наукових досліджень. *Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: 2-й Наук. симпозіум, 20–21 травня 2010 р. : матер. симпозіуму за ред. проф. Ю.Т. Ахтемійчука*. Чернівці: БДМУ, 2010. С. 5–7.
149. Nedunchezhiyan S. Variations in the Histogenesis and Morphometry of Human Fetal Submandibular Salivary Gland. *Journal of Pharmaceutical*

- Research International*, 2021, 33.49B: 290–293.
150. Бернік Н. В., Олійник І. Ю., Яковець К. І. Діагностичне значення методів дослідження для вивчення морфологічної перебудови під'язикової слинної залози. *Бук. мед. вісник.*, 2010, 14.4(56): 144–149.
151. Oshurko A. P.; Oliinyk I. Yu. Морфогенетичні перетворення зачатка верхньої щелепи та структур щелепно-лицевої ділянки передплодів людини 10-12 тижнів розвитку. *Morphologia*, 2017, 11.3: 13–20.
152. Цигикало О. et al. Peculiarities of development of the human facial region of skull. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2023, 13.2 (48): 107–113.
153. Sengupta Sh., Parent C. A., Bear J. E. The principles of directed cell migration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22.8: 529–547.
154. Олійник І. Ю. Морфометричний аналіз міжтканинних взаємовідношень " епітелій-мезенхіма" ротової порожнини людини в ранньому пренатальному періоді онтогенезу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2004, 3.4: 83–86.
155. Котик Т. Л., Попович Ю. І., Юрах О. М. Будова паренхіми піднижньощелепної та під'язикової слинних залоз і морфометрична характеристика їх ациноцитів з використанням факторних моделей. *Галицький лікарський вісник*, 2014, 21.1: 33–36.
156. Селькіна А. Б. et al. Каріометрична характеристика епітелію спинки язика. *Світ медицини та біології*, 2010, 7.1: 050–052.
157. Прилуцький О. К. Загальна анатомія органів порожнини рота. *Світ медицини та біології*. 2013, 4: 129–133.
158. Макар Б. Г., Гузік Н. М., Решетілова Н. Б. Особливості формоутворення деяких кісток черепа в зародковому і передплодовому періодах онтогенезу людини. *Вісн. пробл. біології і медицини*, 2011, 2.2: 174–175.
159. Герасим Л. М. Спосіб анатомічного дослідження судинно-нервового пучка шиї у плодів. *Хист. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*. 2012, 14: 149.
160. Варіантна анатомія яремних вен у плода 6 місяців / А. В. Андрійчук та ін. *Хист. Всеукр. мед. ж. молод. Вчених*, 2012, 14: 147.
161. Лаврів Л. П. Морфогенез привушної слинної залози у зародковому і передплодовому періодах онтогенезу людини. *Хист. Всеукр. мед. ж. молод. Вчених*, 2012, 14: 156–157.

162. Lavriv L. P., Olijnyk I. Yu. Forming of the topography of the parotid salivary glands in fetuses of the second trimester of the intrauterine development. *Вплив медичної науки на розвиток медицини: міжнар. наук.-практ. конф. (м. Львів, 18-19 травня 2012 р.): матеріали конф.* Львів: ГО “Львівська медична спільнота”, 2012. С. 85–87.
163. Морозов С. А. Морфологічна характеристика привушної слинної залози плода людини в пізні терміни фізіологічної гестації. *Український морфологічний альманах*, 2012, 10.4: 78–81.
164. Бернік Н. В., Олійник І. Ю. Морфогенез під’язикової слинної залози в ранньому періоді пренатального онтогенезу людини. *Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів і молодих вчених, присв. 135-річчю з дня народж. М.Д. Стражеско (м. Одеса, 28-29 квітня 2011 р.)* : матеріали конф. Одеса: ОДМУ, 2011. С. 23.
165. Лаврів Л. П., Олійник І. Ю. Топографія привушних слинних залоз із суміжними структурами у восьмимісячних плодів людини. *Актуальні питання сучасної перинатології: наук.-практ. інтернет-конференція з міжнар. участю (м. Чернівці, 4–5 квітня 2013 р.): матеріали конф.* Чернівці: Медуніверситет, 2013. С. 27–31.
166. Лаврів Л. П. Топографоанатомічні взаємовідношення привушної слинної залози з прилеглими органами і структурами у 10-місячних плодів людини. *Світ медицини та біології*, 2012, 3: 40–43.
167. Слободян О. М., Лаврів Л. П. Фетальний морфогенез привушної залози та привушної протоки. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2015, 14.4: 104–106.
168. Бернік Н. В. Морфологічна та антропометрична характеристика під’язикових слинних залоз у плодовому періоді пренатального онтогенезу людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2014, 13.3(49): 48–53.
169. Олійник Д. І., Лаврів Л. П. Варіантна анатомія та топографо-анатомічні особливості привушної залози людини, привушної протоки та жирового тіла щоки у плодів. *Науковий вісник міжнародного гуманітарного університету*, 2013, 4: 20–24.
170. Бернік Н. В., Олійник І. Ю. Мінливість форми великих під’язикових проток людини у передплодів та плодів. *Вісник проблем біології і медицини*, 2014, 4.1(113): 265–270.

171. Марценяк І. В. Сучасні уявлення про анатомію щічної ділянки людини та перспективи її дослідження. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 2012, 2(19): 278–281.
172. Гевкалюк Н. О., Гайсюк П. А. Утворення первинних вивідних проток слинних залоз у ході другого етапу ембріогенезу. *Клінічна та експериментальна патологія*, 2013, 12.2 (44): 57–59.
173. Олійник І. Ю., Марценяк І. В., Лаврів Л. П. Варіантна анатомія жирового тіла щоки у плодів людини. *Вісник проблем біології та медицини*, 2013, 4.2(105): 205–208.
174. Лаврів Л. П. 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.
175. Олійник Д. І., Лаврів Л. П. Морфологічна характеристика нижньої щелепи та елементів скронево-нижньощелепного суглоба людини, як складових ложа привушної залози у плодів. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*, 2013, 6: 95–100.
176. Столяр Д. Б. Морфометрія та анатомічні особливості скронево-нижньощелепного суглоба у другому триместрі внутрішньоутробного розвитку. *Вісник проблем біології і медицини*, 2011, 2.2: 260–261.
177. Столяр Д. Б., Дундюк С. І., Татарин У. Г. Топографоанатомічні особливості скронево-нижньощелепного суглоба наприкінці перинатального періоду. *Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів (м. Харків, 17–18 січня 2012 р.)* : збірник тез конф. Харків, 2012: 37.
178. Sui Yi. et al. Generation of functional salivary gland tissue from human submandibular gland stem/progenitor cells. *Stem cell research & therapy*, 2020, 11: 1–13.
179. Sinha S., Miall L., Jardine L. Essential neonatal medicine. 2017: John Wiley & Sons. 352 p.
180. Гевкалюк Н. О., Гасюк П. А. Перший етап ембріогенезу слинних залоз людини. *Інтегративна антропологія*, 2013, 1: 48–50.
181. Єрошенко Г. А. et al. Структурно-функціональні особливості слинних залоз змішаної секреції. *Вісник проблем біології і медицини*, 2019, 2.1 (149): 30–33.

182. Bowers L. M., Vissink A., Brennan M. T. Salivary gland diseases. *Burket's Oral Medicine*, 2021, 281–347.
183. Pringle S. et al. Human salivary gland stem cells functionally restore radiation damaged salivary glands. *Stem cells*, 2016, 34.3: 640–652.
184. Suzuki A., Ogata K., Iwata J. Cell signaling regulation in salivary gland development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021, 78: 3299–3315.
185. Rocchi C., Barazzuol L., Coppes R. P. The evolving definition of salivary gland stem cells. *NPJ Regenerative medicine*, 2021, 6.1: 4.
186. Marinkovic M. et al. Autologous mesenchymal stem cells offer a new paradigm for salivary gland regeneration. *International Journal of Oral Science*, 2023, 15.1: 18.
187. Tanaka J., Mishima K. Application of regenerative medicine to salivary gland hypofunction. *Japanese Dental Science Review*, 2021, 57: 54–59.
188. Minarbe M. Regeneration of the rat submandibular glands after duct ligation. *Kanagawa Shigaku*, 1989, 24 (3): 484–500.
189. Dardick I. R., Byard W., Carnegia J. A. A review of the proliferative capacity of major salivary glands and the relationship to current concepts of neoplasia in salivary glands. *Oral Surg., Oral Med., Oral. Pathol.*, 1990, 69(1): 53–67.
190. Early markers of regeneration following ductal ligation in rat submandibular gland. / E. Cotroneo et al. *Cell Tissue Res.*, 2008, 332(2): 227–235.
191. Intercalated duct cells in the rat parotid gland may behave as tissue stem cells / O. Katsumata et al. *Anat. Sci. Int.* 2009, 84 (3): 148–154.
192. Dispersed donor salivary gland cells are widely distributed in the recipient gland when infused up the ductal tree / R. S. Redman et al. *Biotech. Histochem*, 2009, 84 (6): 253–260.
193. Wang B. et al. Duct ligation/de-ligation model: exploring mechanisms for salivary gland injury and regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024, 12: 1399934.
194. He R., Xu H., Akio T. Observation of proliferative capacity of rat Salivary gland cells. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 1996, 31 (2): 67–70.
195. Denny P. C., Denny P. A. Dynamics of parenchymal cell division, differentiation, and apoptosis in the young adult female mouse submandibular gland. *Anat. Rec*, 1999, 254 (3): 408–417.
196. Contributions of intercalated duct to the normal parenchyma of

- submandibular glands of adult rats / Y. Y. Man et al. *Anat. Rec.*, 2001, 263(2): 202–214.
197. A morphogenetic concept of salivary duct regeneration and metaplasia / S. Ihrler et al. *Virchows Arch.*, 2002, 440 (5): 519–526.
198. Proctor G. B., Carpenter G. H. Regeneration of acinar cells following ligation of rat submandibular gland retraces the embryonic-perinatal pathway of cytodifferentiation. *Differentiation*, 2010, 79 (2): 120–130.
199. Carpenter G. H., Cotroneo E. Salivary gland regeneration. *Front. Oral Biol.*, 2010, 14: 107–128.
200. Kwak M., Alston N., Ghazizadeh S. Identification of stem cells in the secretory complex of salivary glands. *Journal of dental research*, 2016, 95.7: 776–783.
201. Gao Xin et al. Transcriptional profiling reveals gland-specific differential expression in the three major salivary glands of the adult mouse. *Physiological genomics*, 2018, 50.4: 263–271.
202. Rugel-stahl A., Elliott M. E., Ovitt C. E. Ascl3 marks adult progenitor cells of the mouse salivary gland. *Stem cell research*, 2012, 8.3: 379–387.
203. Clonal proliferation of multipotent stem/progenitor cells in the neonatal and adult salivary glands / T. Kishi et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, 340 (2): 544–552.
204. Tatsuishi Y. Human salivary gland stem/progenitor cells remain dormant even after irradiation. *Int. J. Mol. Med.*, 2009, 24 (3): 361–366.
205. Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands / A. Vissink et al. *Oral diseases*, 2015, 21.1: e1-e10.
206. Regeneration of irradiated salivary glands with stem cell marker expressing cells / L. S. Nandry et al. *Radiother. Oncol.*, 2011, 99 (3): 367–372.
207. Isolation and characterization of human salivary gland cells for stem cell transplantation to reduce radiation-induced hyposalivation / J. Feng et al. *Radiother. Oncol.*, 2009, 92 (3): 466–471.
208. Rocchi C., Emmerson E. Mouth-watering results: Clinical need, current approaches, and future directions for salivary gland regeneration. *Trends in molecular medicine*, 2020, 26.7: 649–669.
209. Reconstruction of necrotic submandibular salivary gland using mesenchymal stem cells / Najafi Sh. et al. *Heliyon*, 2020, 6.10.
210. Yi T. Gh. et al. Single cell clones purified from human parotid glands

- display features of multipotent epitheliomesenchymal stem cells. *Scientific reports*, 2016, 6.1: 36303.
211. Sato A. Isolation, tissue localization, and cellular characterization of progenitors derived from adult human salivary glands. *Cloning Stem Cells*, 2007, 9 (2): 191–205.
212. Salivary gland progenitor cells induced by duct ligation differentiated into hepatic and pancreatic lineages / K. Okumura et al. *Hepatology*, 2003, 38(1): 104–113.
213. Isolation of tissue progenitor cells from duct-ligated salivary glands of swine / S. Matsumoto et al. *Cloning Stem Cells*, 2007, 9(2): 176–190.
214. Towards a pragmatic strategy for regenerating infarcted myocardium with glandular stem cells / A. Maass et al. *Ann. Anat.*, 2009, 191(1): 51–61.
215. Cell therapy for salivary gland regeneration / C. Y. Lin et al. *J. Dent. Res.*, 2011, 90 (3): 341–346.
216. Bone marrow-derived cells rescue salivary gland function in mice with head and neck irradiation / Y. Sumita et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2011, 43(1): 80–87.
217. Friedmacher F., Jesudason E. C. The Epidemiology of Birth Defects. In: *Pediatric Surgery: Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing, 2023: 3–11.
218. Приймак С. Г. Використання методів профілактики вроджених вад розвитку плода. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2013, 3.4: 89–91.
219. Сучасні методи дослідження та оцінки фізичного розвитку дітей і підлітків / Ю. Ю. Козар та ін. *Україна. Здоров'я нації*, 2024, 1: 17–21.
220. Процюк О. В., Линчак О. В., Поканевич Т. М. Поширеність в Україні вроджених вад розвитку серед живо-, мертвонароджених і плодів (результати 15-річного дослідження). *Акушерство. Гінекологія. Генетика*, 2018, 4.1: 32–38.
221. Кодрул В. Просторове поширення захворюваності дітей на вроджені вади розвитку в умовах території України. *Наукові записки [Кіровоградського державного педагогічного університету імені Володимира Винниченка]. Серія: Педагогічні науки*, 2012, 109: 80–87.
222. Сучасні уявлення про патогенез природжених вад лица (огляд літератури / О. В. Цигикало та ін. *Буковинський медичний вісник*, 2017, 21.1:

- 230–234.
223. Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з вродженими вадами щелепно-лицевої ділянки / М. С. Дрогомирецька та ін. *Вісник проблем біології і медицини*, 2015, 2.2: 73–79.
224. Sensitive periods in human ontogenesis / Yu. M. Kabanov та ін. *Theory and Practice of Physical Culture*, 2019, 12: 4–4.
225. Механізми дизрегуляції системи крові та імунітету в перинатальний період при внутрішньоутробних інфекціях / В. Ф. Мислицький та ін. *Клінічна та експериментальна патологія*, 2017, 16.1: 173–176.
226. Mezu-Ndubuisi O., Maheshwari A. Role of macrophages in fetal development and perinatal disorders. *Pediatric research*, 2021, 90.3: 513–523.
227. Porcheri C., Mitsiadis T. A. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells*, 2019, 8(9): 976.
228. Toper M. H., Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Advances in anatomic pathology*, 2021, 28.2: 81–93.
229. Bilateral parotid glands aplasia: a case report and literature review / H. Kuralt et al. *Oral Radiology*, 2022, 38.3: 423–429.
230. Aplasia of the Major and Minor Salivary Glands: Report of a Rare Case / E. Papadopoulou et al. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 2022, 13.4: 1–6.
231. Salivary Gland Heterotopia, a Clinical and Pathological TNM Staging Challenge-Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma Arising in a Parotid Lymph node / Tz. Neuman et al. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2021, 28: 100435.
232. Epidemiologic, radiologic, and sialendoscopic aspects in chronic obstructive sialadenitis / Á. Sánchez Barrueco et al. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2022, 279.12: 5813–5820.
233. Гузік Н. М., Федонюк Я. І. Сучасні дослідження морфогенезу лицевих структур та їх зв'язок із краніометричними показниками. *Бук. мед. вісник*, 2008, 12.8: 163–165.
234. Rogers P., Perry M. Embryology of the Head and Neck: An Aid to Understanding Our Complex Anatomy and Some Interesting Anomalies. *Diseases and Injuries to the Head, Face and Neck: A Guide to Diagnosis and Management*, 2021, 1–55.

235. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Проблеми гістологічної ембріології та стоматологія. *Медицина наука – 2010: Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Полтава, 16-17 грудня 2010 р.): матеріали конф.* Полтава: ВДНЗУ „УМСА”, 2010: 128–129.
236. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Оцінка інформативності методів діагностики при дослідженні морфогенезу піднижньощелепної слинної залози. *Клін. та експерим. патологія*, 2010, 9.3 (33): 148–152.
237. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю., Лаврів Л. П. Лектиногістохімічні дослідження та ембріогенез. *Клін. анат. та операт. Хірургія*, 2010, 9.3 (33): 95–100.
238. Олійник І. Ю. Ідеї інтеграції у вивченні раннього пренатального онтогенезу щитоподібної залози. *Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи: Всеукр. науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження проф. Н. М. Шінкєрмана (м. Чернівці, 21-22 травня 2007 р.): матер. конф., Чернівці*, 2007: 130–135.
239. Вовк Ю. М. Значення ідей М. І. Пирогова для викладання питань індивідуальної анатомічної мінливості. *Клін. анат. та операт. хірургія*, 2004, 3.4: 99–101.
240. Anatomical normality and variability: Historical perspective and methodological considerations / Żytkowski A. et al. *Translational Research in Anatomy*, 2021, 23: 100105.
241. Мішалов В. Д., Твердохліб І. В., Юрченко В. Т. Правове та законодавче обґрунтування порядку вилучення біологічних об’єктів від трупа людини для наукових досліджень з анатомії, гістології, цитології. *Морфологія*, 2016, 10.1: 107-111.
<http://morphology.dma.dp.ua/article/view/138591/135528>
242. Олійник І. Ю., Ахтемійчук Ю. Т., Філіпова Л. О. Порівняльна оцінка періодизації ембріонального матеріалу за темпами його диференціювання на основі каріометричних даних ембріогенезу бронхіогенної групи залоз людини. *Вісн. морфології*, 2007, 13.2: 323–327.
243. Ахтемійчук Ю. Т., Цигикало О. В., Скорейко П. М. Методика фіксації препаратів плодів людини для комплексного морфологічного дослідження. *Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини: матер. Міжнародної наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та*

- викладачів. Суми, 2005: С. 42.
244. Методичні основи дослідження індивідуальної анатомічної мінливості органів, систем та тканин людини / Ю. М. Вовк та ін. *Укр. мед. альманах*, 2004, 7.5: 34–37.
245. Цигикало О. В., Олійник І. Ю., Кашперук-Карпюк І. С. Застосування тривимірного комп'ютерного реконструювання в морфології. *Галицький лікарський вісник*, 2015, 22.4 (2): 113–115.
246. Application of histochemical stains in anatomical research: A brief overview of the methods / Golberg M. et al. *Translational Research in Anatomy*, 2024, 100294.
247. Keklikoglou K. et al. Micro-CT for biological and biomedical studies: a comparison of imaging techniques. *Journal of imaging*, 2021, 7.9: 172.
248. Tabachniuk N. Changes in the morphological and anthropometric characteristics of the submandibular salivary glands of human fetuses. *The recommended citation for this publication is: Kilmukhametova Yu. H., Condition of periodontal tissues in patients with urolithiasis//Man and environment, trends and prospects*, 2020, 10: 281.
249. Ахтемійчук Ю. Т., Цигикало О. В. Фотодокументування морфологічних досліджень. *Вісн. морфології*, 2000, 6.2: 327–329.
250. Спосіб виготовлення пластин реконструювання : пат. 35527 А Україна : МПК (2001) G09B23/28, A61B10/10. № 2003 1110095 ; заявл. 10.11.2003 ; опубл. 16.08.2004, Бюл. № 8. 3 с.
251. Камера для виготовлення воскових пластин, які використовуються при створенні реконструкційних моделей : пат. 68842 А Україна : МПК (2003) A61B10/00, G09B23/28. № 2000074509 ; заявл. 27.07.2000 ; опубл. 15.03.2001, Бюл. № 2. 2 с.
252. Спосіб побудови тривимірного зображення анатомічних органів та структур шляхом застосування комп'ютерної 3-D реконструкції / І. Ю. Олійник та ін. *Клін. анат. та операт. хірургія*, 2011, 10.1(35): 97–100.
253. Ахтемійчук Ю. Т., Цигикало О. В., Лівак Д. М. Спосіб тривимірного реконструювання мікроскопічних анатомічних структур. *Праці Кримського держ. мед. ун-та ім. С.І.Георгієвського*, 2006, 142.1: 128.
254. Ахтемійчук Ю. Т., Цигикало О. В. Підготовка серій цифрових зображень для тривимірного комп'ютерного реконструювання анато-

- мічних структур. *Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології : наук.-практ. конф., присвяченої 30-річчю науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку (м. Вінниця, 20–21 травня 2009 р.)*: матер. конф. Вінниця, 2009. С. 23.
255. Цигикало О. В. Метод контрастного епіскопичного тривимірного реконструювання мікроскопічних анатомічних структур. *Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології : 3-й Науков. симпозіум (м. Чернівці, 10 квітня 2012 р.)*: матер. симпозіуму. Чернівці: БДМУ, 2012. С. 52–53.
256. Пристрій для фотографування макроскопічних зрізів анатомічних об'єктів для 3-D реконструкції : пат. на корисну модель № 62645 Україна : МПК (2011.01) G03B 15/00. № заявки u2011 00769 ; заявл. 24.01.2011 ; опубл. 12.09.2011, Бюл. № 17. 4 с.
257. Спосіб 3-D реконструкції анатомічних об'єктів за макрофотографіями їх анатомічних зрізів : пат. на корисну модель № 62646 Україна : МПК (2011.01) A61B 5/00. № заявки u 2011 00851 ; заявл. 26.01.2011 ; опубл. 12.09.2011, Бюл. № 17. 4 с.
258. Пристрій для фотографування макроскопічних зрізів анатомічних об'єктів для 3-D реконструкції: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / [Олійник І. Ю., Колесник В. В., Табачнюк Н. В. та ін.]. К.: Укрмедпатентінформ, 2012. Вип. 1 з пробл. “Морфологія людини”. № 21–2012. 6 с.
259. Спосіб 3-D реконструкції анатомічних об'єктів за макрофотографіями їх анатомічних зрізів: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / [Олійник І. Ю., Табачнюк Н. В., Колесник В. В. та ін.]. К.: Укрмедпатентінформ, 2012. Вип. 2 з пробл. “Морфологія людини”. № 20–2012. 7 с.
260. Олійник І. Ю., Табачнюк Н. В. Просторова реконструкція піднижньощелепної слинної залози зародків і передплідів людини із застосуванням сучасних 3-D технологій. *93-я підсумк. наук. конф. проф.-виклад. персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 14, 15, 20 лютого 2012 р.)*: матеріали конф. Чернівці: БДМУ, 2012. С. 33.
261. Sadler T. W. Langman's Medical Embryology, 11-th Edition. Phila-

- delphia, Baltimore, New York, Toronto: Lippincott Williams and Wilkins, 2009. 385 p.
262. Табачнюк Н. В. Морфогістогенез суміжних із зачатком піднижньощелепної слинної залози структур у ранньому пренатальному онтогенезі. *Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конф. студентів та молодих вчених (м. Харків, 17-18 січня 2012 р.)*: матеріали конф. Харків: ХНМУ, 2012. С. 37–38.
263. Табачнюк Н. В. Міжтканинні співвідношення у ранньому пренатальному гістогенезі піднижньощелепної слинної залози. *XVI Міжнар. мед. конгр. студ. та молод. вчених, присв. 55-річчю ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2012 р.)*. Секція: *Морфол. в нормі та при патології*: матер. конгресу. Тернопіль, 2012. С. 240.
264. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Морфогенез піднижньощелепної слинної залози в зародків і передплодів людини. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 2014, 14.3 (47): 258–261.
265. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Формування секреторної частини піднижньощелепної слинної залози у передплодів людини. *Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів і молодих вчених, присв. 135-річчю з дня народж. М. Д. Стражеско (м. Одеса, 28-29 квітня 2011 р.)*: матеріали конф. Одеса: ОДМУ, 2011: 29.
266. Табачнюк Н. В. Джерела формування вивідних проток піднижньощелепної слинної залози у передплодовому періоді пренатального онтогенезу. *Хист. Всеукр. мед. ж. молод. вчених: IX міжнар. мед.-фарм. конф. студ. і молодих вчених (м. Чернівці, 4-6 квітня 2012 р.)*: матеріали конф. Чернівці: БДМУ, 2012, 14: 245–246.
267. Табачнюк Н. В. Морфогенез варіантів форми піднижньощелепної протоки передплодів та плодів людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 2014, 13.3 (49): 61–65.
268. Табачнюк Н. В. Морфогенез піднижньощелепної слинної залози в ранньому періоді пренатального онтогенезу людини. *Хист. Всеукр. мед. ж. молод. вчених : VIII міжнар. мед.-фарм. конф. студ. і молодих вчених (м. Чернівці, 29-31 березня 2011 р.)*: матеріали конф. Чернівці, 2011, 13: 213–214.
269. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Морфологічні ознаки секретоутворен-

- ня піднижньощелепних слинних залоз у ранньому періоді онтогенезу людини. *XV Міжнар. мед. конгр. студ. та молод. вчених: Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 27-29 квітня 2011 р.). Секція: Морфол. в нормі та патол.: матер. конф.* Тернопіль, 2011. С. 308.
270. Табачнюк Н. В. Морфологічні ознаки секретотворення піднижньощелепних слинних залоз у другому триместрі пренатального розвитку. *Місце та роль медицини в XXI столітті: міжнар. наук.-практ. конф. (м. Одеса, 30-31 березня 2012 р.): матер. конференції.* Одеса: ГО „Південна фундація медицини”, 2012. С. 72–73.
271. Табачнюк Н. В. Фізіологічна атрезія як ключовий момент у формуванні піднижньощелепної слинної залози людини. *XIV конгрес СФУЛТ, 04–06 жовтня 2012 р.: матеріали конгресу.* Донецьк-Київ-Чікаго, 2012. С. 408.
272. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Особливості раннього пренатального морфогенезу піднижньощелепної слинної залози людини. *96-а підсумк. наук. конф. проф.-виклад. персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 16, 18, 23 лютого 2015 р.)* : матеріали конф. Чернівці: Медуніверситет, 2015. С. 240–241.
273. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Зміна морфологічних та антропометричних характеристик піднижньощелепних слинних залоз плодів людини. *Вісник проблем біології і медицини*, 2014, 4.1 (113): 296–301.
274. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Динаміка мінливості піднижньощелепної слинної залози у плодовому періоді онтогенезу людини. *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави: міжнар. наук.-практ. конф. (м. Одеса, 27-28 квітня 2012 р.): матеріали конф.* Одеса: ГО „Південна фундація медицини”, 2012: 82–84.
275. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Особливості антропометричних характеристик піднижньощелепної слинної залози у плодів третього триместру розвитку. *Природничі читання : наук.-практ. конф., присвячена 70-річчю БДМУ (Чернівці, 16-19 травня 2014 р.)* : матеріали конф. Чернівці: Медуніверситет, 2014: 44–45.
276. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Варіантна анатомія піднижньощелепної протоки у плодів людини. *Природничі читання : II-а науково-практична конференція БДМУ з міжнар. уч. (Чернівці, 14-17 травня*

- 2015 р.) : матеріали конф. Чернівці: Медуніверситет, 2015: 152–153.
277. Streeter G. L. Developmental horizons in human embryos. Washington: Carnegie Institution of Washington, 1951. 210 p.
278. Dicaglio S. Staging embryos: Pregnancy, temporality and the history of the Carnegie stages of embryo development. *Body & Society*, 2017, 23.2: 3–24.
279. Табачнюк Н. В., Олійник І. Ю. Лектиногістохімічна характеристика раннього ембріонального гістогенезу піднижньощелепної слинної залози людини. *95-а підсумк. наук. конф. проф.-виклад. персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяч. 70-річчю БДМУ (м. Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 р.)* : матеріали конф. Чернівці: Медуніверситет, 2014: 208–209.
280. Олійник І. Ю., Табачнюк Н. В. Експресія лектинів на поверхні та в цитоплазмі клітин зачатків піднижньощелепної слинної залози людини в ранньому пренатальному періоді. *Природничі читання : II-а науково-практична конференція БДМУ з міжнар. уч. (Чернівці, 14-17 травня 2015 р.)* : матеріали конф. Чернівці: Медуніверситет, 2015: 135–136.
281. Imaging fetal anatomy / Dawood Y. et al. In: *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2022 : 78–92.
282. Олійник І. Ю. Розвиток і становлення топографії під'язикових і піднижньощелепних слинних залоз в ранньому періоді онтогенезу людини : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.02; 14.00.23. Чернівці, 1992. 257 с.
283. Гузік Н. М. Розвиток і становлення структур ротової ділянки в ранньому періоді онтогенезу людини: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01. Чернівці, 2007. 159 с.
284. Famuyide A., Massoud Tarik F.; Moonis Gul. Oral cavity and salivary glands anatomy. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 2022, 32.4: 777–790.
285. Histo-ontogenetic study of the major salivary glands and Chievitz's organ / G. Martinez et al. *Stomatologia Mediterranea*, 1991, 11.1: 33–37.
286. Lonai P. Mammalian development. *Overseas Publishers Association: Amsterdam B.V.; Published in The Netherlands by Harwood Academic Publishers GmbH*, 1996. 389 p.
287. Лаврів Л. П., Олійник І. Ю. Морфогенез привушної слинної залози людини на ранній стадії розвитку. *Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. студентів і молодих вчених, присв. 135-річчю з дня*

- народж. М. Д. Стражеско (м. Одеса, 28–29 квітня 2011 р.) : матеріали конф. Одеса: ОДМУ, 2011. С. 25.
288. Лаврів Л. П., Олійник І. Ю. Особливості морфогенезу привушної слинної залози у зародковому періоді пренатального онтогенезу людини. *Медична наука – 2011: Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Полтава, 29-30 листопада 2011 р.). Секція: Експериментальна медицина та морфол.*: матеріали конф. Полтава, 2011. С. 63.
289. Development of the human submandibular salivary gland / J. A. Marida-Velasco et al. *J. of Dental Research*, Aug. 1993, 72.81: 1227–1232.
290. Лаврів Л. П. Лектиногістохімічне дослідження пренатального морфогенезу привушної слинної залози людини: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.01. Івано-Франківськ, 2013. 20 с.
291. Sivakumar M., Sud M., Vathsala V. Histogenesis and morphometric study of human fetal submandibular salivary gland. *J. Anat. Soc. India*, 2003, 52.1: 3–6.
292. El-Mohandes E. A., Botros K. G., Bondok A. A. Prenatal development of the human submandibular gland. *Acta Anatomica*, 1987, 139.3: 213–218.