

О.В. Цигикало
Р.Р. Дмитренко

Заклад вищої освіти Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна

Надійшла: 10.12.2023

Прийнята: 22.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.4.49-59>

УДК 611.714/.716.068.013

ОСОБЛИВОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЛЮДИНИ

Tsyhykalo O.V.  , Dmytrenko R.R.  Peculiarities of the prenatal development of the human maxilla. Institution of higher education Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine.


ABSTRACT. Background. The study of the sources of rudiments, age-specific anatomy and topographic-anatomical transformations of the bones of the facial part of the skull during the early stages of human intrauterine development (IUD) is an urgent task of modern morphology, surgical dentistry and maxillofacial surgery, the solution of which will create a theoretical basis for improving diagnostic methods and surgical correction of congenital defects of the maxillofacial area. **Objective:** to clarify the sources of the rudiments, to find out the peculiarities of morphogenesis and the age-specific dynamics of topographical and anatomical changes of the maxilla in the prenatal period of human ontogenesis. **Methods.** 45 series of histological sections of human embryos and fetuses aged 4-12 weeks IUD (4.0-80.0 mm parietal-coccygeal length (PCL)) were studied. A complex of morphological research methods was applied, which included the creation of a series of consecutive histological sections, their microscopy, morphometry and three-dimensional reconstruction. **The results.** On the 7th week of IUD (fetuses 14.0-20.0 mm TCL), maximum convergence of the maxillary processes with the middle and lateral nasals occurs, which in fetuses 20.0 mm PCL grow with the frontal process, forming the maxilla and upper lip. During the 8th week of IUD (fetuses 21.0-30.0 mm PCL), the bone base of the jaws is modeled as a result of the increase in the size of the osteogenic islands and their fusion, alveolar processes are formed. The palatal plates, in which osteogenic formations are determined, begin to change their position to a horizontal one. During the 9th-10th weeks of IUD (fetuses 31.0-52.0 mm PCL), the primary palate is formed, the separation of the oral and nasal cavities begins, the nasal septum is formed, which comes into contact with the lateral palatal plates. At the 11th week of IUD (fetuses 54.0-65.0 mm PCL), the bone tissue models both jaws, and the face acquires definitive anthropomorphic features. **Conclusion.** The main stages of morphogenesis of the human maxilla are: separation of the branchial apparatus (4th week of IUD), convergence and fusion of maxillary processes (5-8th weeks of IUD), formation of tooth buds (7-8th weeks of IUD), which allows considering the indicated periods as critical in the formation of possible congenital abnormalities of the facial skull.


Key words: maxilla, prenatal development, congenital abnormalities, human.


Citation:

Tsyhykalo OV, Dmytrenko RR. [Peculiarities of the prenatal development of the human maxilla]. Morphologia. 2023;17(4):49-59. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.4.49-59>

 Tsyhykalo O.V. 0000-0003-2302-426X

 Dmytrenko R.R. 0000-0002-1657-0927

 tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Дослідження джерел закладки, вікової анатомії та топографо-анатомічних перетворень кісток лицевого відділу черепа на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини є актуальним завданням сучасної морфології, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Уроджені вади посідають перші місця у структурі етіопатогенезу дитячої смертності та інвалідності [1-3]. Серед цих вад розвитку – розтвір верхньої губи та/або піднебіння – найпоши-

реніший краніофасціальний уроджений дефект організму людини, який виникає раз на 500-2500 випадків живонароджених у всьому світі, або приблизно у 10% усіх уроджених вад людини [4, 5]. Щорічно в Україні народжуються від 420 до 450 дітей з розтвором верхньої губи. Більше 300 синдромів Менделя включають розтвір верхньої губи як частину фенотипу [6, 7]. Найвищий ризик смертності мають діти зі складними уродженими вадами, які вражають декілька систем органів [8]. Деякі з синдромів можуть вимагати

пожиттєвого лікування пацієнтів у дорослому віці, що погіршує якість життя. Дітей із постнатально діагностованою гіпоплазією нижньої чи верхньої щелеп тяжкого ступеня лікують автотрансплантатом клубової кістки або реберно-хрящовим фрагментом, що супроводжується distraкційним остеогенезом [9]. Уроджені інтраназальні енцефалоцеле – це вади кісток черепа, асоційовані зі складними генетичними синдромами або супутніми дисморфізмами, які сьогодні лікуються за допомогою трансназального ендоскопічного методу [10, 11].

Верхня щелепа формується шляхом злиття лицевих відростків за участі багатьох генетичних факторів і чинників зовнішнього середовища [6, 12]. У сучасній науковій літературі існує невизначеність щодо часової послідовності морфологічних процесів і механізмів, які ведуть до утворення нормальної будови верхньої щелепи, топографічних відносин структур середньої частини лица людини в онтогенезі, формування вад розвитку лица.

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

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

Мета дослідження: уточнити джерела закладки, з'ясувати особливості морфогенезу та вікову динаміку топографо-анатомічних змін верхньої щелепи у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Матеріал і методи

Досліджено 45 серій гістологічних зрізів зародків та передплідів людини віком 4-12 тижнів ВУР (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)). Періоди ВУР визначали за ТКД згідно класифікації Хватова Б.П. і Шаповалова Ю.Н. [13]. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включав виготовлення серій послідовних гістологічних зрізів, їх мікроскопію, морфометрію та тривимірне реконструювання [14]. 3D комп'ютерне реконструювання морфометрію здійснювали із серій послідовних гістологічних зрізів шляхом ручного трасування контурів вивчаємих анатомічних структур на їх мікрофотографіях з наступним рендерінгом у програмі 3D-Doctor 4.0 (Able Software Corp.).

Дослідження проводилося відповідно до основних положень ICH GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС

№609 (1986), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 [15-18].

Результати та їх обговорення

Під час вивчення серії гістологічних зрізів зародків людини 3,5-4,5 мм ТКД (кінець 3-го – початок 4-го тижнів ВУР) виявлено три пари зябрових дуг. Разом з лобовим відростком перша пара (нижньощелепна зяброва дуга) обмежує білатерально вхід у первинну ротову порожнину (стомодеум), яка вистелена одношаровим кубічним епітелієм ектодермального походження. Каудально вона межує з краніальним кінцем передньої кишки. Між первинної ротовою порожниною і передньою кишкою на цій стадії розвитку знаходиться глоткова перетинка, яка з боку кишкової трубки також вистелена одношаровим кубічним епітелієм ендодермального походження. Серед зябрових дуг найбільшими є нижньощелепні, а III дуги менш виражені. Зяброві дуги розмежовані між собою з кожної сторони зябровими щілинами, з яких найглибшими є перші. У товщі мезенхіми нижньощелепної та під'язикової зябрових дуг визначаються зяброві артерії у вигляді трубчастих порожнистих утворень з форменими елементами крові, та гілки трійчастого та лицевого нервів.

У 4-місячних зародків людини (4,5-5,0 мм ТКД) у складі парних зачатків нижньощелепної зябрової дуги виявлено відособлення верхньо- та нижньощелепних відростків (рис. 1).

На 5-му тижні ВУР (зародки 6,0-7,0 мм ТКД) мезенхімні зачатки усіх 4-х зябрових дуг вкриті кубічним епітелієм, який походить з ектодерми. У деяких місцях визначаються ознаки базальної мембрани. Первинна ротова порожнина вистелена одношаровим однорядним епітелієм. У зародків цієї вікової групи глибина зябрових щілин і кишень досягає максимуму, внаслідок чого їх ектодермальні та ендодермальні епітеліальні вистилання вступають у безпосередній контакт між собою, а прошарок мезенхіми між ними не простежується.

Наприкінці 5-го тижня ВУР (зародки 7,5-8,0 мм ТКД) білатерально розташовані нижньощелепні зачатки першої зябрової дуги максимально зближуються між собою. Зачатки верхньощелепних відростків, які спрямовані краніально по відношенню до нижньощелепних відростків I зябрової дуги, стають більш помітними.

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

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

Зокрема, це проявляється тим, що на даному етапі ВУР у верхньощелепних відростках нами не виявлено виразних ділянок ущільнень мезенхіми,

які б свідчили про появу джерел сполучнотканинних структур органа.

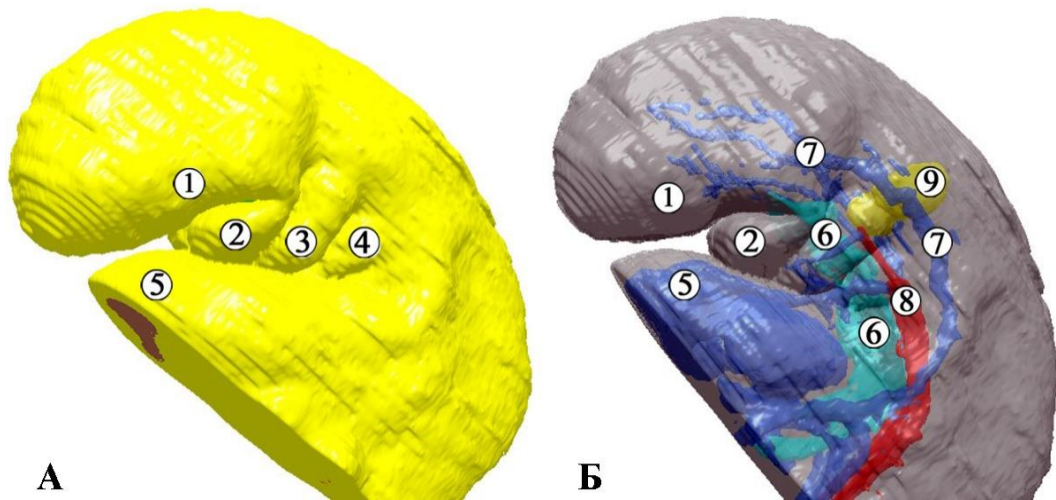


Рис. 1. Тривимірна комп'ютерна реконструкційна модель верхньої половини зародка людини 4,5 мм ТКД (4-й тиждень ВУР). Ліва бічна проекція. А – зовнішні покриви, Б – внутрішні структури. ×12:

1 – лобовий відросток; 2 – верхньощелепний відросток I (нижньощелепної) зябрової дуги; 3 – нижньощелепний відросток I зябрової дуги; 4 – II (під'язикова) зяброва дуга; 5 – серцевий горб; 6 – внутрішні контури передньої кишки; 7 – кардинальні вени; 8 – дорсальні аорти.

У кінці 5-го тижня ВУР (зародки 8,0-8,5 мм ТКД) як у нижньо-, так і у верхньощелепних зачатках визначаються сформовані первинні гемокapіляри та їх закладки у вигляді щілиноподібних утворень. У цих осередках внутрішньоорганного судиноутворення ще відсутні формені елементи крові. Разом з цим, виявляються також кров'яні острівці у вигляді скупчень мегалобластів, навколо яких помітні клітини, що трансформуються в ендотеліоцити.

У зародків 9,0-12,0 мм ТКД (початок 6-го тижня ВУР) щелепно-лицевий апарат людини лише віддалено нагадує антропоморфні риси лица, оскільки в цей період носові відростки, що зближуються між собою та з верхньощелепними відростками, ще тільки починають формувати верхню щелепу. До кінця 6-го тижня ВУР (зародки 12,0-13,5 мм ТКД) вентральні відростки нижньощелепної зябрової дуги зближуються та починають зливатися між собою, формують юючи нижню щелепу.

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

На тривимірних реконструкціях серійних зрізів препаратів 7-тижневих передплідів людини чіткіше визначаються зовнішні ознаки формування вісцелярного відділу голови, внаслідок чого набуваються дефінітивні риси лица (рис. 2). На гістологічних препаратах передплідів 16,0-17,0 мм ТКД у складі епітелію, що вистилає нижню і верхню щелепі з боку первинної ротової порожнини, виявляються невеликі потовщення, занурені в підлеглу мезенхіму, які є зачатками вестибулярних пластинок (рис. 3).

Кінець 7-го тижня ВУР (передпліди 19,0-20,0 мм ТКД) характеризується морфологічними перетвореннями зачатка верхньої щелепи – верхньощелепний, бічний і присередній носові відростки вступають у контакт між собою, внаслідок чого можна говорити про ознаки завершення формування органа. У порівнянні з темпами морфогенезу нижньої щелепи, у верхньощелепних закладках остеогенні острівці менш виражені, а хрящові зачатки відсутні. Зачатки структур щелепно-лицевого апарата покриті епітелієм, будова якого зовні та зі сторони ротової порожнини різна. Так, шкірна поверхня губ і щоки вистелена одним-двома шарами епітелію, а у місці переходу на майбутню облямівку губ кількість шарів епітеліоцитів зростає. Слизова оболонка ротової порожнини також вистелена багатшаровим незроговілим епітелієм. Між мезенхімною основою губ і щік, з одного боку, і яснами з іншого, завдяки інтенсивним проліферативним процесам епітелій утворює суцільні тяжі, що заповнюють весь губо- і щічно-ясенний простір як згори, так і знизу. У результаті цього вестибу-

лярні пластинки стають більш вираженими. Їх епітеліальна вистилка утворює невеликі заглиблення, які відмежовують губи і щоки від ясен. В епітелії визначаються поверхневий, надбазальний і базальний шари. Форма клітин повер-

хневого шару сплюснена, у надбазальному шарі клітини полігональні з відростками, а в базальному шарі – кубічна. Базальна мембрана чітко контурує.

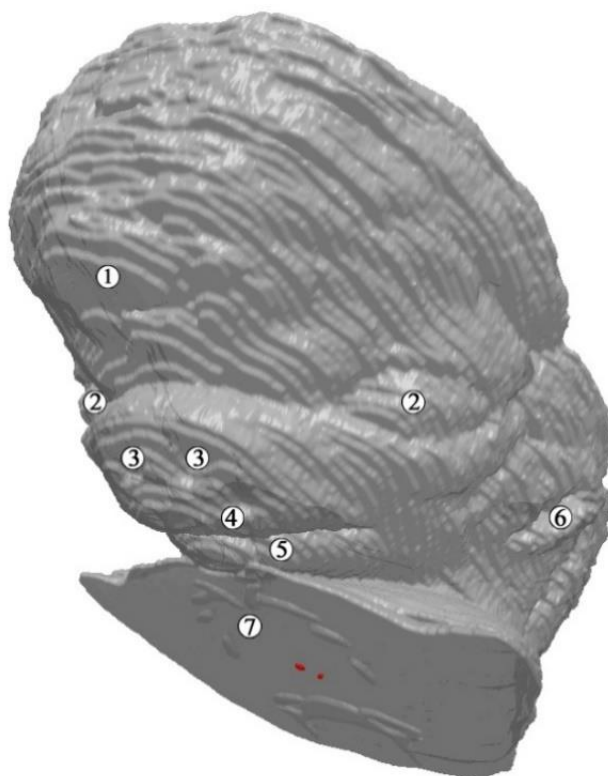


Рис. 2. Тривимірна реконструкційна модель верхньої частини 7-тижневого передплота людини 15,0 мм ТКД. Ліва передньо-бічна проекція. $\times 15$:

1 – лобовий відросток; 2 – зачаток ока; 3 – зачаток зовнішнього носу; 4 – зачаток верхньої щелепи; 5 – зачаток нижньої щелепи; 6 – вушна плакода; 7 – серцевий горб.

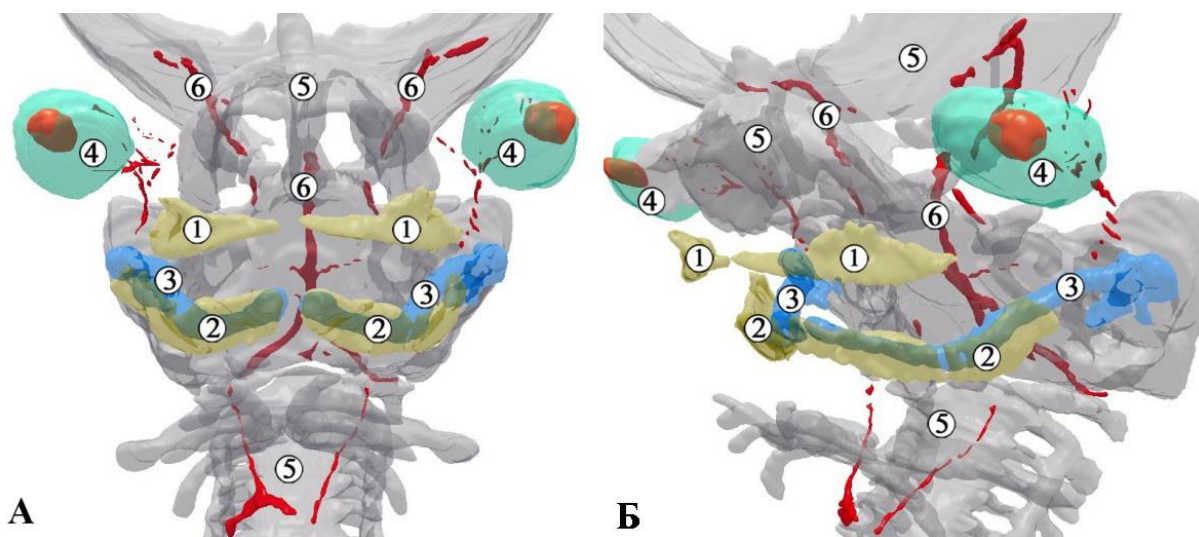


Рис. 3. Тривимірна реконструкційна модель верхньої частини зародка людини 17,0 мм ТКД. А – передня проекція, В – ліва передньо-бічна проекція. $\times 12$:

1 – верхньощелепні вестибулярні пластинки; 2 – нижньощелепні вестибулярні пластинки; 3 – хрящ Меккеля; 4 – очні яблука; 5 – хрящові зачатки кісток; 6 – кровonosні судини.

До кінця 7-го тижня ВУР в зачатку нижньої щелепи та верхньощелепних відростках I зябрової дуги, які наближаються один до одного, спостерігається поява зубних пластинок, які на зрізах мають вигляд суцільних епітеліальних тяжів, що складаються з щільно упакованих клітин, занурених у ясна з боку їх дистальних кінців. Новою ознакою, що характеризує прогресивні перетворення в щелепно-лицевому апараті людини впродовж 7-го тижня ВУР, є початок формування мимічної і жувальної мускулатури, яка представлена міобластами, а також посилення васкулогенезу.

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

Наприкінці 2-го місяця (8-й тиждень ВУР) спостерігаються прискорені темпи морфогенезу, які характеризуються помітними якісними і кількісними перетвореннями в зачатках щелепно-лицевого апарату. Аналіз 3D-реконструкцій, виготовлених із серій мікропрепаратів 8-тижневих передплідів, показав морфологічні зміни на органному рівні. Зокрема, внаслідок зближення відростків I зябрової дуги – зачатків верхньої щелепи, завершується формоутворення верхньої губи, а в нижній щелепі триває зближення вентральних кінців хряща Меккеля. Білатерально від язика чітко спостерігаються піднебінні пластинки, які набувають горизонтального положення. У них визначаються остеогенні структури. Між присередніми краями піднебінних пластинок знаходиться носова перегородка, в якій також виявляються осередки остеогенезу. Зміни на тканинному рівні проявляються в будові присінка ротової порожнини. Вестибулярні пластинки, утворені багат шаровим епітелієм, у вигляді поздовжніх паралельних тяжів відокремлюють губи і щоки від ясен. У них спостерігаються неглибокі борозни, що є ознакою відособлення ясенної поверхні губ і, відповідно, губної поверхні ясен, які вистелені багат шаровим епітелієм.

У зачатках обох щелеп на серійних зрізах та тривимірних реконструкціях чітко видно зубні пластинки, які занурені в мезенхіму ясен у вигляді тяжів, а на зовнішній поверхні них помітні зубні зачатки (рис. 4).

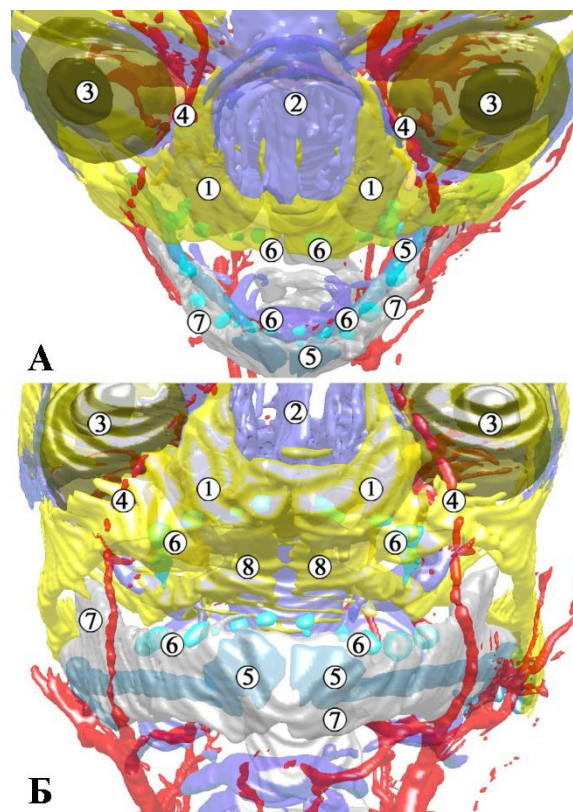


Рис. 4. 3D-реконструкція верхньої частини 8-тижневого передпліда людини 22,0 мм ТҚД. А – передня проекція, Б – передньо-нижня проекція. $\times 10$:

1 – зачаток верхньої щелепи; 2 – хрящова носова капсула; 3 – очні яблука; 4 – кровоносні судини (лицева артерія); 5 – хрящ Меккеля; 6 – зубні бруньки; 7 – нижня щелепа.

У верхній щелепі візуалізуються оксифільно забарвлені осередки остеогенезу різного розміру, по їх периферії знаходяться остеобласти, а в центрі – нечисленні остеоцити, оточені міжклітинною речовиною. Окремі остеогенні осередки представлені остеїдними масами, оточеними клітинами остеоцитарного диферону. Слід підкреслити, що оксифілія в осередках остеогенезу верхньощелепних зачатків менш виражена, ніж в таких нижньої щелепи. Отже, морфологічні особливості і тинкторіальні властивості міжклітинної речовини остеогенних зачатків свідчать про гетерохронність остеогенезу в нижній і верхній щелепах.

Зачатки губ, щік та ясен, які локалізуються навколо зачатків обох щелеп, представлені мезенхімоцитами, що диференціюються в різних напрямках, тому в різних зонах мезенхіми їх морфологія, а також щільність розподілу неоднакові. Частина мезенхімоцитів трансформується в резидентні клітини пухкої сполучної тканини, інші – беруть участь у васкулогенезі, про що свідчить виникнення примордіальних гемокапілярів, кров'яних острівців та судин складнішої будови.

Наприкінці 8-го тижня ВУР (передпліди 26,0-30,0 ТҚД) відособлюються зачатки щічного, щелепно-під'язикового м'яза і м'язів язика.

Отже, до кінця 2-го місяця ВУР морфогенез щелепно-лицевого апарату характеризується подальшими перетвореннями, в результаті яких формується тверда основа щелеп, а суміжні м'які тканини втрачають ознаки, характерні для мезенхіми, і трансформуються у пухку сполучну і м'язову тканини. Морфологічні зміни спостерігаються не тільки в похідних мезенхіми зябрового апарату, але й в диференціації його ектодерми, яка бере участь в утворенні присінка ротової порожнини та зубних зачатків.

Упродовж 9-го тижня ВУР (передплідди 31,0-41,0 мм ТКД) спостерігається формування твердого піднебіння завдяки зрощенню бічних

піднебінних відростків. Процес їх злиття відбувається у напрямку спереду назад, у результаті їх консолідації носова порожнина відокремлюється від ротової. Носова перегородка починає зрощуватись з бічними піднебінними пластинками, що відходять від верхньощелепних відростків. У місцях контактів піднебінних пластинок між собою і з носовою перегородкою спостерігаються чіткі межі. Основу носової перегородки складає гіаліновий хрящ, який дещо розширюється донизу (рис. 5). Навколо нього вузькою смужкою розташовуються остеогенні утворення, оточені ущільненою молодого сполучною тканиною.



Рис. 5. Фронтальний зріз голови 8-тижневого передпліддя 30,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксином і еозином. Мікропрепарат. $\times 80$:

1 – зачаток головного мозку; 2 – хрящовий зачаток клиноподібної кістки; 3 – осередки скостеніння верхньої щелепи; 4 – середня носова раковина; 5 – носова порожнина; 6 – носова перегородка.

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

Структури м'яких тканин, що формуються навколо твердої основи щелеп, беруть участь в утворенні ясен, губ і щік. Зовні губи і щоки покриті багат шаровим епітелієм ектодермального походження, кількість шарів клітин в якому досягає 3-4. Епітеліальне вистилання бічних підне-

бінних відростків з боку ротової порожнини представлене одним шаром кубічних клітин з кулястими ядрами, а під час переходу його на внутрішню поверхню ясен стає двошаровим.

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

На 10-му тижні ВУР розділення первинної ротової порожнини, що почалося у кінці 2-го місяця ВУР, на ротову і носову, майже завершується, і лише краї обох половинок м'якого підне-

біння в дорсальному відділі ще знаходяться один від одного на деякій відстані. Носова перегородка на більшій дистанції зростається по середній лінії з піднебінними відростками. У дистальній частині поверхня носової перегородки, що контактує з піднебінними відростками, все ще залишається повністю покритою багатошаровим незроговілим епітелієм.

Верхня щелепа моделюється острівцями кісткової тканини, що зливаються між собою (рис. 6), а тверду основу нижньої щелепи, разом з кістковою тканиною, продовжує складати хрящ Меккеля. Кісткові закладки обох щелеп мають типову будову, характерну для грубоволокнистої кісткової тканини. Місцями по їх периферії ви-

являються ознаки утворення окістя, в якому можна констатувати наявність зовнішнього і внутрішнього шарів. У зовнішньому шарі виявляються фуксинофільно забарвлені колагенові волокна, а у внутрішньому локалізуються остеобласти.

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

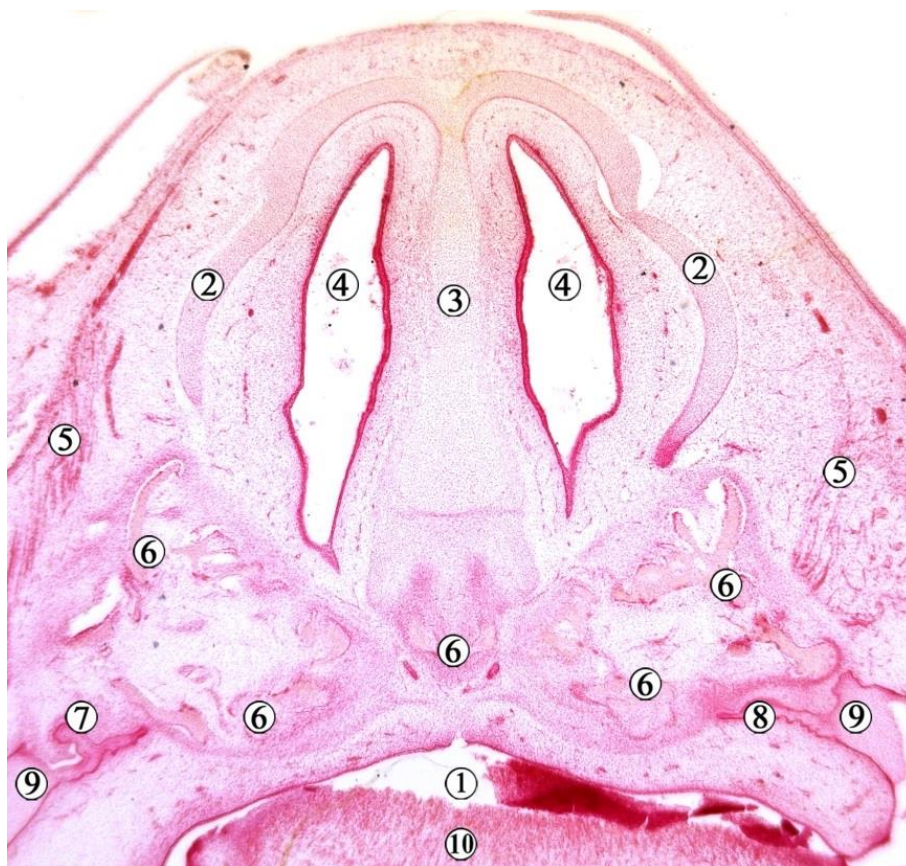


Рис. 6. Горизонтальний зріз голови 10-тижневого передплда людини 53,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. $\times 70$:

1 – ротова порожнина; 2 – хрящова носова капсула; 3 – носова перегородка; 4 – носова порожнина; 5 – зачатки мімічних м'язів; 6 – осередки скостеніння верхньої щелепи; 7 – зубний зачаток; 8 – вестибулярна пластинка; 9 – багатошаровий незроговілий епітелій ротової порожнини; 10 – язик.

Отже, впродовж 10-го тижня ВУР людини у складі м'яких тканин щелепно-лищевого апарату триває становлення сполучнотканинних структур, диференціюється мімічна і жувальна мускулатура.

Упродовж 11-12-го тижнів ВУР відбувається повне розділення ротової і носової порожнин внаслідок завершення утворення м'якого піднебіння, присінок ротової порожнини набуває дифінітивних рис будови, внаслідок чого щоки і губи відділяються від ясен глибокою борозною,

дно якої вистелене багатошаровим епітелієм. Верхня щелепа представлена кістковими перекладками, які об'єднуються між собою (рис. 7).

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



Рис. 7. Фронтальний зріз голови 11-тижневого передплода людини 56,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксином і еозином. Мікропрепарат. $\times 70$:

1 – ротова порожнина; 2 – хрящова носова капсула; 3 – носова перегородка; 4 – носові раковини; 5 – око; 6 – осередки скостеніння верхньої щелепи; 7 – зубні зачатки; 8 – багат шаровий незроговілий епітелій ротової порожнини; 9 – язик; 10 – головний мозок.

У 4-тижневих ембріонів виразно візуалізується стомодеальна западина, а на 5-му тижні добре визначаються структурні компоненти, що беруть участь у формуванні щелепно-лицевого апарату [19-21]. Так, констатується, що на 33-36-ю добу (зародки 7,0-9,0 мм ТКД) визначаються закладки обох щелеп [12]. Проте, згідно з іншими даними, наявність нижньо- та верхньощелепного відростків візуалізується раніше, на 25-26-ю добу, коли у зародків налічується від 14 [22] до 20 [23] пар сомітів, і навіть ще раніше – у 21-добових зародків [24].

На нашому матеріалі встановлено, що розділення дистальних відділів нижньощелепної дуги на парні дорзальний (верхньощелепний) і вентральний (нижньощелепний) відростки відбувається у зародків 4,5 мм ТКД. При цьому перебіг становлення структур відростків спочатку асинхронний. Це проявляється різницею їх розмірів і зумовлено, на нашу думку, швидшими темпами тканинної проліферації та диференціації в нижньощелепних зачатках, ніж у верхньощелепних, тому останні відстають у рості і на подальших етапах ембріогенезу, що проявляється запізнюванням їх зближення між собою порівняно з нижньощелепними відростками.

За нашими даними, впродовж 5-го тижня ВУР (зародки 7,0 мм ТКД) нижньощелепні відростки максимально зближуються між собою, тоді як верхньощелепні ще знаходяться один від одного на достатній відстані. Їх зближення з но-

совими відростками відбувається у зародків 19,0 мм ТКД і тільки до кінця 8-го тижня (зародки 26,0 мм ТКД) можна вести мову про завершення формування верхньої щелепи.

У міру формування лицевого відділу голови в закладах щелепно-лицевого апарату відбуваються прогресивні морфогенетичні перетворення, коли, здавалося б, спочатку однорідна мезенхіма під впливом різних індукторів і умов [25], піддається дивергентному диференціюванню, в результаті якого вона трансформується в різні види сполучної тканини органа [26]. В основі перетворення мезенхіми в сполучну тканину – філо- і онтогенетична детерміація, тобто програмування шляху клітинного диференціювання, характерною особливістю якого є широка міра її діапазону. При цьому «головною загальною особливістю клітинного диференціювання похідних мезенхіми, на відміну від клітин інших тканинних типів, є висока здатність утворювати міжклітинну речовину» [27, 28].

У верхній щелепі осередки прямого (перетинчастого) остеогенезу з'являються наприкінці 6-го тижня ВУР, тобто тижнем пізніше, ніж у нижній щелепі, після злиття верхньощелепний відростків з носовими і серединним лобовим відростком. Як зазначається дослідниками цього питання, острівці первинного скостеніння в щелепах чітко спостерігаються на забарвлених алізарином препаратах 8-тижневих передплодів (23,5 мм ТКД) [29-31]. Стверджується, що у вер-

хній щелепі є декілька центрів осифікації, які розвиваються нерівномірно. Зокрема, джерелом різцевої частина верхньої щелепи є присередні носові відростки, а гілки щелепи походять з верхньощелепних валиків I зябрової дуги. У подальшому в кістковій тканині гілок вперше починається звапнення, тоді як в її різцевому відділі – дещо пізніше.

Згідно з даними дослідників М.С. Meikle [30], J.E. Fitchett et al. [33], у передплідів людини 12,5-13,0 мм ТКД вже спостерігається первинне піднебіння як результат відособлення та злиття дистальних кінців піднебінних відростків. Але за даними інших дослідників, цей процес спостерігається дещо пізніше, на 7-му тижні ВУР (передплідди 15,0-18,0 мм ТКД) [34, 35], завдяки чому формується також центральна частина верхньої губи [36]. За іншими відомостями [37], цей процес відбувається на 8-му тижні ВУР. З 9-тижневого віку триває зближення проксимальних відділів піднебінних відростків, а їх зрощення на більшому протязі завершується у кінці 9-го тижня ВУР (передплідди 33,0 мм ТКД), внаслідок чого формується вторинне піднебіння. У деяких джерелах констатується, що цей процес на 7-8-му тижнях ВУР тільки починається, а завершується на 10-му тижні ембріогенезу [38, 39]. Дослідники акцентують увагу на тому, що саме в періоди відособлення певних ембріональних зачатків існує небезпека виникнення аномалій розвитку, зумовлених як спадковими чинниками, так і несприятливими факторами довкілля [37, 39].

Згідно з даними досліджень P.Thorogood et al. [38], на 9-му тижні ВУР спостерігається диференціювання та виокремлення зачатків верхньощелепних пазух у вигляді невеликих порожнистих структур. У верхній щелепі процес утворення коміркового жолобка дещо відстає за часом, порівняно з нижньою щелепою.

На 10-му тижні ВУР у верхній щелепі продовжують консолидуватися остеогенні острівці, які поступово поширюються в піднебінні відростки, і в ділянці твердого піднебіння зростаються на усьому протязі, але в ділянці формування м'якого піднебіння між ними ще залишається невеликий щілиноподібний просвіт.

У 6-тижневих зародків завершується формування нижньої губи, а утворення верхньої губи відбувається впродовж 7-8-го тижнів ВУР в результаті максимального зближення і зрощення максиллярних відростків з медіальними носовими відростками лобового горба. При цьому, якщо нижня губа цілкомовито походить з нижньощелепної дуги, то верхня губа утворюється з кількох джерел: бічні її частини формуються верхньощелепними відростками, а середина – присередніми носовими відростками [40]. Одночасно формуються щоки і коміркові відростки обох щелеп, при цьому власна пластинка слизової обо-

лонки ротової порожнини утворюється з ектомезенхіми [28].

У ділянці ротового отвору в результаті складних реципрокних взаємодій між епітелієм і мезенхімою відбувається утворення верхньо- і нижньощелепних вестибулярних пластинок, що відділяють зачатки губ і щік від ясен, внаслідок чого починається формування присінка ротової порожнини. За нашими даними, в його утворенні провідна роль належить епітелію, який активно проліферує і поступово занурюється в підлеглу мезенхіму. Одночасно з цим відбувається закладка епітеліальних зубних пластинок, які врастають у вигляді суцільних тяжів у коміркові відростки, на зовнішній поверхні яких впродовж 7-8-го тижнів ВУР утворюються зубні бруньки, а до кінця 8-го тижня спостерігається вrostання в них мезенхіми у вигляді невеликих сосочків, внаслідок чого формуються емалеві органи. На 9-му тижні ВУР вони починають набувати форми «ковпачка», на що вказується також в інших роботах [30, 35, 41].

Висновки

1. Основними етапами морфогенезу верхньої щелепи людини є: відособлення зябрового апарату (4-й тиждень ВУР), зближення і зрощення щелепних відростків (5-8-і тижні ВУР), утворення зубних зачатків (7-8-і тижнів ВУР), що дозволяє розглядати вказані періоди як критичні у формування можливих уроджених вад лицевого черепа.

2. Для морфологічних перетворень в нижній і верхній щелепах характерна гетерохронність. На 6-му тижні ВУР (зародки 9,0-13,0 мм ТКД) вентральні відростки нижньощелепної дуги з'єднуються по середній лінії, формуючи нижню щелепу, а впродовж 7-го тижня ВУР (передплідди 14,0-20,0 мм ТКД) відбувається максимальне зближення верхньощелепних відростків з присередніми і бічними носовими, які у передпліддів 20,0 мм ТКД зростаються з лобовим горбом, утворюючи верхню щелепу і губу.

3. Упродовж 8-го тижня ВУР (передплідди 21,0-30,0 мм ТКД) моделюється кісткова основа щелеп у результаті збільшення розмірів остеогенних острівців і їх злиття, утворюються коміркові відростки. Піднебінні пластинки, в яких визначаються остеогенні утворення, починають змінювати своє положення на горизонтальне.

4. Упродовж 9-10-го тижнів ВУР (передплідди 31,0-52,0 мм ТКД) утворюється первинне піднебіння, починається відособлення ротової і носової порожнин, формується носова перегородка, яка вступає в контакт з бічними піднебінними пластинками.

5. На 11-му тижні ВУР (передплідди 54,0-65,0 мм ТКД) кісткова тканина моделює обидві щелепи, а лице набуває дефінітивних антроморфних рис.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком морфологічного подальшого дослідження вважаємо з'ясування особливостей онтогенетичних перетворень верхньої щелепи у плодовому періоді онтогенезу людини.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публі-

кації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статево-вікової та порівняльної морфології людини» (номер державної реєстрації 0121U110121).

Літературні джерела References

1. Loane M, Dolk H, Kelly A. EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology. 2011;91(1):31-43.
2. Hall BK, Precious DS. Cleft lip, nose, and palate: the nasal septum as the pacemaker for midfacial growth. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2013;115(4):442-447.
3. Siismets EM, Hatch NE. Cranial neural crest cells and their role in the pathogenesis of craniofacial anomalies and coronal craniosynostosis. Journal of Developmental Biology. 2020;8(3):18.
4. Gil OG, Cambra-Moo O, Gil JA, Nacarino-Meneses C, Barbero. Investigating histomorphological variations in human cranial bones through ontogeny. Comptes Rendus Palevol. 2016;15(5):527-535.
5. Romero-Reverón R, Arráez-Aybar LA. Sural bones: a literature review. Anatomy. 2019;13(1):61-65.
6. O'Rahilly R. Early human development and the chief sources of information on staged human embryos. Eur. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1979;9(4):273-280.
7. Magden O, Edizer M, Atabey A, Tayfur V, Ergür I. Cadaveric study of the arterial anatomy of the upper lip. Plastic and reconstructive surgery. 2004;114(2):355-359.
8. Huang B, Wang W, Li Q, Wang Z, Yan B. Osteoblasts secrete Cxcl9 to regulate angiogenesis in bone. Nat Commun. 2016;7:13885.
9. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. Journal Clin Investig. 2016;126(2):509-526.
10. Ruggiero J, Zocchi J, Gallo S, Pietsch G, De Bernardi F. Congenital anterior skull base encephaloceles: long-term outcomes after transnasal endoscopic reconstruction. World Neurosurgery. 2020;143:324-333.
11. Xu J, Liu W, Deng X, Yang D, Li B, Chen K. Effects of mandibular distraction osteogenesis on anesthetic implications in children with hemifacial microsomia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2022;66(7):823-832.
12. Chai Y, Maxson Jr RF. Recent advances in craniofacial morphogenesis. Dev Dyn. 2006;235:2353-2375.
13. Khvatov BP, Shapovalov YN, authors. Ranniy embriogenez cheloveka i mlekopitayuschih: rukovodstvo po mikroskopicheskoy tehnike [Early embryogenesis of humans and mammals: a manual on microscopic technology]. Simferopol: Crimean State Med. Univ.; 1969. 183 p. Russian.
14. Tsyhykalo OV, Oliynyk IYU, Kashperuk-Karpyuk IS. [Application of three-dimensional computer reconstruction in morphology]. Galician medical journal. 2015;22(4(2)):113-115. Ukrainian.
15. Dent NJ. Good Clinical Practice and ICH—A Global Investment – The European Union Contribution. The Quality Assurance Journal. 1996;1(1):23-28.
16. Lenoir N. Universal declaration on the human genome and human rights: the first legal and ethical framework at the global level. Colum. Hum. Rts. L. Rev. 1998;30:537.
17. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Alternatives to Laboratory Animals. 2002;30(2):217-219.
18. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 23.09. 2009 № 690 "Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya klinichnykh vyprobuvan' likars'kykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprobuvan' i Typovoho polozhennya pro komisiyi z pytan' etyky" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23. 2009 No. 690 "On the approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Standard Regulation on ethics commissions"]. Electronic resource. – Access mode: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090923690.html.
19. Offiah CE, Day E. The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma. Insights into imaging. 2017;8(1): 29-47.
20. Sadler TW, author. Langman's Medical Embryology. Lippincott: Williams & Wilkins; 2018. 363 p.
21. Shoja MM, Ramdhan R, Jensen CJ, Chern JJ, Oakes WJ, Tubbs RS. Embryology of the craniocervical junction and posterior cranial fossa, part I: development of the upper vertebrae and skull. Clin-

cal Anatomy. 2018;31(4):466-487.

22. Bellairs R. Somites in developing embryos. Springer Science & Business Media. 2013;1:20-56.

23. West CM. A human embryo of twenty-five somites. Journal of Anatomy. 1937;71(2):169.

24. Noyes FB, author. Oral histology and embryology. Philadelphia: Lea – Febiger; 1955. 244 p.

25. Berkovitz BK, Holland GR, Moxham BJ. Oral anatomy, histology and embryology E-book. Elsevier Health Sciences. 2017;1:398.

26. Patten BM. Human embryology. Journal of Nervous and Mental Disease. 1954;119(5):463.

27. Johnston MC, Malcom C, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: New insights on normal and abnormal mechanisms. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1995;6(4):368-422.

28. Graham A, Morriss-Kay G. The evolution of developmental mechanisms. Journal of Anatomy. 2001;199:1-229.

29. Fitchett JE, Hay ED. Medial edge epithelium transforms to mesenchyme after embryonic palatal shelves fuse. Dev Biol. 1989;131:455-474.

30. Meikle MC. Craniofacial development, growth and evolution. Bateson Publishing. 2002;1:360-363.

31. Evans DJR, Francis-West P. Craniofacial development: making faces. Journal of Anatomy. 2005;207:435-683.

32. Radlanski RJ, Emmerich S, Renz H. Prenatal morphogenesis of the human incisive canal. Anatomy and embryology. 2004;208:265-271.

33. Fitchett JE, Hay ED. Medial edge epithelium transforms to mesenchyme after embryonic palatal shelves fuse. Developmental Biology. 1989;131:455-474.

34. Ferguson MWJ. Palate development. Craniofacial development. Development. 1988;103(1):41-60.

35. Kerrigan JJ, Mansell JP, Sengupta A, Brown N, Sandy JR. Palatogenesis and potential mechanisms for clefting. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh. 2000;45:351-358.

36. Sperber GH, author. Craniofacial development, 4th enl. Ontario: Hamilton; 2001. 271 p.

37. Laure B, Louisy A, Joly A, Travers N, Listrat A, Pare A. Virtual 3D planning of osteotomies for craniosynostoses and complex craniofacial malformations. Neurochirurgie. 2019;65(5):269-278.

38. Thorogood P, Ferretti P. Craniofacial development. Clinical oral science. 1998;1:38-48.

39. Kerrigan JJ, Mansell JP, Sengupta A, Brown N, Sandy JR. Palatogenesis and potential mechanisms for clefting. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh. 2000;45:351-358.

40. Tsyhykalo OV, Kuzniak NB, Popova IS, Olijnyk IY, Dmytrenko RR, Perebyinis PP, Horytskyi YV. Peculiarities of the upper lip morphogenesis and its relation to facial development. Galician medical journal. 2017;24(2):81-83.

41. Yu T, Klein OD. Molecular and cellular mechanisms of tooth development, homeostasis and repair. Development. 2020;147(2):184754.

Цигикало О.В., Дмитренко Р.Р. Особливості пренатального розвитку верхньої щелепи людини.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Дослідження джерел закладки, вікової анатомії та топографо-анатомічних перетворень кісток лицевого відділу черепа на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини є актуальним завданням сучасної морфології, хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії, вирішення якого дозволить створити теоретичне підґрунтя для удосконалення методів діагностики та хірургічної корекції вроджених вад зубо-щелепної ділянки. **Мета:** уточнити джерела закладки, з'ясувати особливості морфогенезу та вікову динаміку топографо-анатомічних змін верхньої щелепи у пренатальному періоді онтогенезу людини. **Методи.** Досліджено 45 серій гістологічних зрізів зародків та передплідів людини віком 4-12 тижнів ВУР (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)). Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включав виготовлення серій послідовних гістологічних зрізів, їх мікроскопію, морфометрію та тривимірне реконструювання. **Результати.** На 7-му тижні ВУР (передплід 14,0-20,0 мм ТКД) відбувається максимальне зближення верхньощелепних відростків з присередніми і бічними носовими, які у передплідів 20,0 мм ТКД зростаються з лобовим горбом, утворюючи верхню щелепу і губу. Упродовж 8-го тижня ВУР (передплід 21,0-30,0 мм ТКД) моделюється кісткова основа щелеп у результаті збільшення розмірів остеогенних острівців і їх злиття, утворюються коміркові відростки. Піднебінні пластинки, в яких визначаються остеогенні утворення, починають змінювати своє положення на горизонтальне. Упродовж 9-10-го тижнів ВУР (передплід 31,0-52,0 мм ТКД) утворюється первинне піднебіння, починається відособлення ротової і носової порожнин, формується носова перегородка, яка вступає в контакт з бічними піднебінними пластинками. На 11-му тижні ВУР (передплід 54,0-65,0 мм ТКД) кісткова тканина моделює обидві щелепи, а лице набуває сфінітичних антроморфних рис. **Висновки.** Основними етапами морфогенезу верхньої щелепи людини є: відособлення зябрового апарату (4-й тиждень ВУР), зближення і зрощення щелепних відростків (5-8-і тижні ВУР), утворення зубних зачатків (7-8 тижнів ВУР), що дозволяє розглядати вказані періоди як критичні у формування можливих уроджених вад лицевого черепа.

Ключові слова: верхня щелепа, пренатальний розвиток, уроджені вади, людина.