

- pathogenetic factors /M. Bernardi, S. Calandra, A. Colantoni [et al.] // Hepatology.- 1998.- Vol.27.- P.28-34.
- QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt / F. Trevisani, M. Merli, F. Savelli [et al.] // J. Hepatol.- 2003.- Vol.38.- P.461-467.
- Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats /S. Gaskari, H. Liu, L. Moezi [et al.] // Br. J. Pharmacol.- 2005.- Vol.146.- P.315-323.
- Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography /S. Nagueh, C. Appleton, T. Gillebert [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr.- 2009.- Vol.22.- P.107-133
- Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites /F. Salerno, M. Merli, O. Riggio [et al.] // Hepatology.- 2004.- Vol.40.- P.629-635.
- The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care / A. Figueiredo, F. Romero-Bermejo, R. Perdigoto [et al.] // Crit. Care Res. Pract.- 2012.- Vol.5.- P.39-412.
- The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites /A. Sanyal, C. Genning, K. Reddy [et al.] // Gastroenterology.- 2003.- Vol.124.- P.634-641.
- The role of angiotensin II endothelin-1 and transforming growth factor-beta as autocrine / paracrine mediators of stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy /A. van Wamel, C. Ruwhof, L. van der Valk-Kokshoorn [et al.] // Mol. Cell. Biochem.- 2001.- Vol.218.- P.113-124.
- Yoshimoto T. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone / T. Yoshimoto, Y. Hirata // Endocr. J.- 2007.- Vol.54.- P.359-370.

Ткаченко Т.В.

ЦИРРОТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Резюме. В настоящее время недостаточно изученными являются патогенез, диагностические критерии и принципы терапии цирротической кардиомиопатии. Увеличение сердечного выброса из-за гипердинамической циркуляции считается основным патофизиологическим признаком болезни. Клиническими признаками цирротической кардиомиопатии являются недостаточное повышение сердечного выброса в ответ на провокационные факторы, диастолическая дисфункция, электрофизиологические аномалии проводимости и хронотропная недостаточность. В данном обзоре рассмотрены патофизиологические и клинические особенности цирротической кардиомиопатии, обсуждены основные терапевтические подходы, влияние ортотопической трансплантации и трансюгулярного порто-системного шунтирования на течение и прогноз сердечно-сосудистых нарушений при циррозе печени.

Ключевые слова: цирротическая кардиомиопатия, патогенез, гипердинамическая циркуляция, диастолическая дисфункция.

Tkachenko T.V.

CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL COURSE AND TREATMENT

Summary. At present the pathogenesis, diagnostic criteria and therapeutic principles in treatment of cirrhotic cardiomyopathy are not adequately studied. Increase of cardiac output due to hyperdynamic circulation is considered to be the major pathophysiologic sign of the disease. The main clinical signs of cirrhotic cardiomyopathy are inadequate increase of cardiac output as a response to provocative factors, diastolic dysfunction, electric and physiologic anomalies of conduction and chronotropic insufficiency. This review will focus on pathophysiologic and clinical features of cirrhotic cardiomyopathy, discussing the main therapeutic approaches, as well as the influence of orthotopic transplantation and transjugular portosystemic shunt on the course and prognosis of cardio-vascular disorders in liver cirrhosis.

Key words: cirrhosis, cardiomyopathy, pathogenesis, hyperdynamic circulation, diastolic dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2014

Ткаченко Тетяна Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пироговател; +38 0432 57-08-24; tatiana.tkachenko88@gmail.com

© Школьніков В.С., Стельмашук П.О.

УДК: 611.018:611.813-053.13

Школьніков В.С., Стельмашук П.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра нормальної анатомії (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ФОРМОУТВОРЕННЯ ТА ЦИТОАРХІТЕКТОНІКУ СТРУКТУР КІНЦЕВОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

Резюме. В результаті проведеного науково-теоретичного аналізу джерел літератури висвітлений стан досліджень, які стосуються морфогенезу, гістогенезу та топографії структур кінцевого мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини, а також окреслені шляхи подальших досліджень.

Ключові слова: головний мозок, кінцевий мозок, пренатальний період.

У періоді ембріогенезу у плода відбувається формування структурно-функціональних характеристик, котрі можуть бути причиною формування різних патологічних станів, у тому числі і нервово-психічних розладів,

які можуть проявитися після народження.

Згідно даних ВООЗ та МОЗ України у світі народжуються діти, у котрих виражені ознаки порушення як розвитку організму в цілому, так і порушення розвитку

нервової системи. Це могло слугувати причиною для пренатальної смертності і збільшення народження дітей з вадами розвитку [Врожденные пороки ..., 2009].

Рання діагностика та прогнози вроджених аномалій розвитку центральної нервової системи у дітей - важлива проблема нейрофізіології, генетики, і перинатології [Стеценко, 2007].

Під час внутрішньоутробного розвитку плода, ріст та диференціювання тканин відбувається надзвичайно активно і може бути причиною великих відхилень від норми, тому можливо є причиною всебічного вивчення. У ХХ столітті було проведено вивчення трансплантації тканин ембріонів дорослим з різними патологіями. Так, при синдромі Паркінсона проводили пересадку ембріональних клітин чорної речовини у піддослідних тварин: при цьому зменшувалися симптоми паркінсонізму, рухові функції нормалізувалися. Пересадка тканин ембріонів у мозок зрілих ссавців показала, що молода нервова тканина прижилась і росла до 7 місяців. Таку методику застосовували для оперативного лікування різних захворювань, як дитячий центральний параліч, сирингомієлія, шизофренія, синдром Дауна [Цимбалюк, 1995; 2005].

О.А.Лапогонов зі співавторами [2003] вводили ембріональні тканини ентеротоксичним методом в мигдалеподібне ядро, хвостате ядро, кору головного мозку 38 хворим на епілепсію і отримали у результаті припинення припадків у 50% хворих та зменшення частоти у 41%. Крім ембріональних тканин автори використовували абортивний матеріал [Лапогонов, Костюк, 2003].

В наш час активізувався новий метод в хірургії, як фетальна хірургія. Оперативні втручання у плода були ефективними при лікуванні непрохідності нижніх відділів сечовивідних шляхів, алоїмунної гемолітичної анемії, обструктивної гідроцефалії.

Таким чином, враховуючи високі показники перинатальної смертності у зв'язку з вродженими та набутими вадами розвитку кінцевого мозку, виникає необхідність дослідження структури півкуль головного мозку, розробки та удосконалення існуючих методів оперативного втручання в пренатальному періоді онтогенезу, узагальнення та структуризація даних про морфогенез структур головного мозку у плода в різні терміни гестації, а також встановлення їх топографо-анатомічних взаємовідношень.

Метою дослідження було проаналізувати науково-теоретичний матеріал з питань морфогенезу, гістогенезу та ембріотопографії структур головного мозку людини та визначити перспективи подальшого дослідження.

Годовалова О.С. зі співавторами [2008] спробувала провести визначення терміну гестації плоду людини за рельєфом півкуль головного мозку. У внутрішньоутробному періоді формування борозен починається з первинних непостійних борозен та їх зачатків, які служать розміткою для постійних борозен. У першій поло-

вині внутрішньоутробного періоду найбільш характерна поява зачатків верхньої лобової й верхньої скроневої борозен, набагато рідше зустрічаються зачатки інших борозен. Після 26 тижнів спостерігається інтенсивний розвиток практично всіх борозен цієї поверхні, виняток становлять середня і нижня скронева борозни, а ступінь їх вираженості дещо відстає від інших борозен. У 28-33 тижні на препаратах, крім макулярної борозни, зустрічається поперечна потилична борозна, що є відгалуженням міжтім'яної борозни. Слід відзначити, що до народження спостерігається зникнення макулярної борозни. У першій половині внутрішньоутробного періоду для медіальної поверхні найбільш постійними є нюхова, шпорна і тім'яно-потилічна борозни. Спостерігається короточасне зникнення тім'яно-потилічної борозни в період з 18 до 21 тижня і шпорної борозни в період 22-24 тижня. Раніше вважалося, що шпорна борозна зберігається протягом всього внутрішньоутробного періоду. Зачаток поясної борозни з'являється рано, її наявність досить постійна, але активний розвиток поясної борозни починається після 30 тижнів. Розвиток вторинних борозен пов'язаний в основному з двома останніми місяцями внутрішньоутробного періоду [Годовалова и др., 2008].

Павлюк О.В. [2003] проводила вивчення розвитку та диференціації бокових шлуночків кінцевого мозку. Згідно проведених досліджень було встановлено потиличне формування порожнин шлуночків. На 3 тижні головний мозок представлений у вигляді 3 міхурів, а вже на 5 тижні гестації розпочинається формування бічних шлуночків. Збільшення міхурів у краніо-дорсальному напрямку спостерігається наприкінці зародкового періоду і початку передплодового періоду розвитку (6-7-й тижні), а починаючи з 10-го тижня і в задньо-нижньому напрямку, внаслідок чого порожнини бічних шлуночків спочатку витягнутої форми, а згодом - форми дуги. Наприкінці 12 тижня чітко відмічається утворення лобового, тім'яного та потиличного рогу. Формування стінок шлуночків залежить від розвитку прилеглих структур півкуль, а саме: мозолисте тіло формує лише задню частину верхньої стінки переднього рога, центральну частину бічного шлуночка зверху формує мозкова речовина, а знизу - верхня поверхня таламуса. Більш інтенсивний розвиток тім'яної та потиличної часток спонукає до активного процесу формування мозолистого тіла, про що свідчить формування верхньої стінки нижнього рога частиною покриву мозолистого тіла. Збільшення порожнини шлуночків відбувається паралельно збільшенню загальної маси мозку. Отже, становлення, формування та ріст бічних шлуночків знаходиться у тісному морфофункціональному та корелятивному відношенні з поступовим ростом відділів кінцевого мозку, завдяки чому змінюється конфігурація і будова стінок шлуночків [Павлюк, 2003].

Колесник В.В. зі співавторами [2011] звертають особливу увагу на методику проведення досліджень

структур головного мозку. Правильний забір досліджуваного матеріалу гарантує достовірність даних у процесі дослідження. Забір тканин головного мозку для гістологічних досліджень слід проводити в анатомічних відділах головного мозку з урахуванням проєкції на елементи вентрикулярної системи. Переднім рогам бічних шлуночків відповідає латеральний фрагмент середньої третини верхньої лобової звивини; тілам - медіальний фрагмент задньої третини вказаної звивини; заднім рогам - ділянка нижньої тім'яної частки, яка обмежується верхнім відділом постцентральної та переднім відділом внутрішньотім'яної борозни; нижнім рогам - центральний відділ середньої скроневої звивини, обмежений верхньою і середньою скроневидами щілинами. Доступ до III шлуночка, розташованого в серединній сагітальній площині й обмеженого медіальними поверхнями таламусів, здійснюється під візуальним контролем після попереднього виконання горизонтального зрізу головного мозку на рівні спайки склепіння. Сільвіїв водопровід легкодоступний для візуалізації та дослідження на поперечних серійних зрізах ніжок мозку, IV шлуночок - на сагітально-серединному зрізі довгастого мозку [Колесник та ін., 2011].

Комшук Т.С. [2013] вивчала виникнення вроджених вад розвитку відповідно терміну гестації. Вроджені вади розвитку є наслідком порушення одного, або декількох основних процесів розвитку мозку: утворення нервової трубки, розділення її краніального відділу на парні утворення, міграції і диференціації клітин. Найбільша частота патологій припадає на час проходження критичних періодів розвитку структур кінцевого мозку. Найчастіше аномалії діагностовано в терміні до 22 тижнів вагітності - у 58,3%.

Туркевичем М.Г. [1963] було показано, що в залежності від ТКД деякі органи закладаються при ТКД у 100мм, а деякі досягають певного розвитку при ТКД у 200-250. Прекомісуральний орган знаходиться на бічній стінці III шлуночка біля входу в надепіфізарний карман, інший знаходиться в IV шлуночку. Ці органи є похідними епендими. Закладка їх відбувається одночасно і обидва в постембріональному періоді мають зворотній розвиток.

Цинда М.І. [1966] вивчав розвиток кори лімбічної ділянки мозку людини в пренатальному онтогенезі. Ним були виявлені різні темпи розвитку і ступінь диференціації нейронів різних полів кори лімбічної ділянки мозку. Він також встановив, що розвиток кіркових зон аналізаторів було випереджаючим перед корою лімбічної ділянки, яка також мала швидкі темпи розвитку і раннє дозрівання. Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю - частий наслідок перинатальної, переважно ішемічної патології мозку. Коморбідний стан, що розвивається до пубертатного віку, також зрозумілий з позицій його перинатальної обумовленості. Неонатальні судоми можуть бути єдиним симптомом ураження мозку в періоді новонародженості, вони можуть призвести до формування стійкого неврологічного дефіциту та епілепсії.

Сьогодні немає алгоритму ведення дитини з неонатальними судомами. Не проводять необхідні інструментальні досліджування, що дозволяють здійснити топічну діагностику пошкодження нервової системи. Адекватна терапія у період новонародженості дозволить попередити небажаних пізніх неврологічних ускладнень [Цинда, 1966].

Савельєв С.В. [2012] встановив механізм кодування позиційної інформації та його роль в ранній регуляції процесів проліферації, міграції, зростання і диференціації мозку. Визначена природа походження позиційних сигналів в нейроепітеліальних клітинах мозку, що розвиваються. За допомогою рентгенівської мікроспектрометрії в поєднанні з молекулярно-генетичними методами було показано, що існує зв'язок між позиційними сигналами нейробластів та регіональною специфічністю генетичної активності. Для зміни форми мозку повинен відбутися ряд подій, опосередкованих спрямованою експресією генів, що регулюються позиційними сигналами нейробластів. На підставі цих даних запропоновано концепцію, згідно з якою ембріональний морфогенез мозку побудований на механохімічних і гістогенетичних процесах взаємодії за принципом зворотнього зв'язку. Практична перевірка гіпотези на патологічних моделях показала, що хімічна вразливість і неспецифічність механізмів зчитування позиційного сигналу на ранніх стадіях розвитку і є основна причина морфогенетичних помилок розвитку, що призводять до загибелі ембріонів. Ці дані дозволили сформулювати і експериментально підтвердити позиційно-морфогенетичну гіпотезу порушень розвитку мозку людини. Патологічні зміни в розвитку мозку людини можуть викликатися будь-якими речовинами і подіями, здатними короткочасно змінювати рецепцію позиційного сигналу, що призводить до нехарактерної для даної стадії експресії генома і порушення морфогенезу нервової системи [Савельєв, 2012].

Цимбалюк В.І. зі співавторами у 2003 році отримав дані, що в досліджуваній період нейроонтогенеза людини в ембріональному головному мозку експресуються лише три з досліджених факторів: BKNF (Brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (Neurotrophin-3), NT-4/5, причому BKNF демонстрував більш високий рівень експресії, ніж NT-3 і NT-4/5. Крім того, до 7-го тижня ембріогенезу спостерігали тенденцію до збільшення синтезу мРНК даного нейротрофіну. Аналогічну динаміку визначали також при вивченні експресії нейротрофічних факторів в нейроонтогенезі птахів. Згідно результатам цей білок не демонструє стабільну експресію в ембріональному мозку людини в досліджуваній період. Подібні розбіжності, можливо, пов'язані з видовими особливостями формування ЦНС. У будь-якому випадку присутність мРНК цих споріднених білків у мозку, який розвивається обумовлено виконуваними ними функціями. Так, *in vitro* було показано роль BKNF в диференціюванні клітин попередників, отриманих з емб-

ріонального стріатума, в бік мультиполярних, а NT-3 - в бік біполярних нейронів Крім того, на культурі нейронів гіпокампу був продемонстрований їх стимулюючий ефект. Відсутність експресії тканиною ембріонального головного мозку 5-9 тиж. GKNF, NGF, CNTF може свідчити, або про незатребуваність даних факторів на етапі проліферації, диференціювання та міграції клітин попередників нейронів, або про переважне значення в цей період даних ростових агентів екзогенного походження. Таким чином, отримані дані підтверджують існування ендогенного синтезу BKNF, NT-3, NT-4/5 і розвиваються головним мозком людини в 5-9 тижнів гестації, що ще раз підкреслює участь цих факторів у процесі диференціювання нервової тканини [Цимбалюк та ін., 2003].

Згідно даних Бубнової І.В. [1992], що погоджуються з літературними, морфогенез гіпофіза є як нерівномірний процес, у ході котрого закладки гіпофіза набувають послідовно 3 анатомічних форми: кишеню Ратке, відкриту до порожнини стомодеума (4-й тиждень, коли стомодеальний епітелій випинається в мезенхіму у напрямку до стінки мозкового міхура); гіпофізарний пухирець, що втратив зв'язок зі стомодеальною порожниною (7 тиждень - закладка гіпофіза відокремлюється від вихідного епітеліального пласта і - відділяється від стомодеума формуючись "хрящем турецького сідла"; залозистий орган, де закладка набуває трабекулярної будови (8-40 тижні - з передньої стінки гіпофізарного пухирця випинаються епітеліальні трабекули, в яких виявляються хромофільні аденоцити, розвивається судинна мережа органу) [Бубнова, 1992].

Худоерков Р.М. та Воронков Д.Н. у 2010 р. провели дослідження гістологічних зрізів головного мозку для отримання кількісної оцінки нейронів і нейроглії за допомогою комп'ютерної морфометрії. Результатом їх досліджень є створення методів комп'ютерного аналізу зображень нейрогістологічних структур, що не тільки прискорить і полегшить визначення ряду кількісних параметрів нейронів і нейроглії, а й відкриває нові можливості в отриманні морфологічних характеристик досліджуваних об'єктів. Це дозволяє підійти до кількісної оцінки морфологічних параметрів патологічного процесу і проявів компенсаторно-відновних реакцій [Худоерков, Воронков, 2010].

Сухорукова Е. Г. зі співавторами розробила добре відтворену методику виявлення мікроглії головного мозку в парафінових зрізах на основі використання сучасних методів імуногістохімії. Встановила, що поліклональні антитіла до антигену Iba1, отримані при імунізації синтетичним пептидом, відповідним амінокислотним фрагмент 81-93 білка Iba1, дають виборчу реакцію з клітинами мікроглії на парафінових зрізах головного мозку щура. Був складений докладний протокол обробки препаратів, що дозволяє найбільш повно виявляти клітини мікроглії та експресуючий білок Iba1 [Сухорукова і др., 2010].

Patel M.S. зі співавторами у 2006 році провели дослідження головного мозку плодів-сисів в терміні гестації 20, 27 і 37 тижнів з оливомостомозочковою гіпоплазією. Було відмічено дифузне зменшення об'єму мозку та затримка розвитку клітин 2 шару кори півкуль мозку і клітин Пуркін'є [Patel et al., 2006].

Tole S. зі співавторами також у 2006 році встановили, що FGF сигналізація потрібна для створення серединних структур кінцевого мозку, зокрема, септальних і гліальних клітинних типів і всіх трьох мозкових спайок. Крім того, аналіз гетерозиготного мутанта FGFR1, в яких середня лінія малюнка нормальна, але спайкові дефекти все ще мають місце, говорить про те, що принаймні два різних FGF-залежні механізми лежать в основі формування спайок головного мозку [Tole et al., 2006].

Muller F.O. та R.Rahilly у 1988 р. детально вивчили ембріони в терміні гестації 32 тиж. Характерні риси цього періоду включають формування початку майбутніх півкуль головного мозку і пластин мозочка. Вентральною межею між півкулями і проміжним мозком є преоптичне поглиблення. У мозкових міхурах починається інвагінація і формування борозни кінцевого мозку і відповідно бічних шлуночків. Починається диференціація на нюхову ділянку, майбутнє мигдалеподібне тіло і зачаток гіпокампу. Кінцевий мозок росте в довжину, і передній мозок займає майже чверть від загальної довжини головного мозку. Велика частина пластин мозочка диференціює проміжний шар клітин, і помітна майбутня ромбовидна губа [Muller, Rahilly, 1988].

Також, автором були визначені у ембріонів в терміні гестації 7 тижнів наступні особливості. Поздовжня тріщина між півкулями займає приблизно половину свого рострокаудального ступеня. Диференціація також присутня в мигдалеподібному тілі, яке має, щонайменше, чотири окремі ядра. Рухове ядро окорухового нерва формує дорзолатеральну і вентромедіальну частину. Ромбічна губа мітотично активна у всіх частинах ромбоподібного мозку та бере участь у формуванні проміжного шару мозочка і вестибулярних ядер. З'являється чутливе ядро трійчастого нерва. У мозочку розвивається шар майбутніх клітин Пуркін'є. З'являється овальні за формою ядра відвідного і під'язикового нервів та вже сформовані судинні сплетення четвертого та бічних шлуночків [Muller, Rahilly, 1990].

Проведені Жуковою Т.П. та Чернишевською І.А. [1988] гістохімічні дослідження активності ацетил і бутирилхолінестерази (AXE і BCHE) в кортикальній пластинці і в деяких підкіркових ділянках мозку людини показали, що на 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку найбільша активність спостерігається в спинці таламуса, епіталамуса та в епендимному шарі різних частин головного мозку, у тому числі переднього мозку. Отримані дані довели попередні спостереження, локалізацію AXE в проміжному шарі isocortex з 10 тижнів. У 10 тиж. плоду людини загальній високий рівень активності AXE і BCHE демонструється в різних ядрах

таламуса і в підкіркових структурах переднього мозку [Жукова, Чернышевская, 1988].

Squier W. та Jansen A. [2010] провели огляд мальформаций кори півкуль мозку людини заснованого на результатах дослідження мозку плода людини. Експертиза на ранніх стадіях ембріонального розвитку головного мозку дозволяє ідентифікувати конкретні шляхи, які призводять до виникнення вад розвитку кори головного мозку людини. Детальне вивчення мозку плода люди паралельно з вивченням генетики та досліджень на тваринах призводить до появи нових концепцій кіркових вад розвитку. Вони розглядали низку кіркових вад розвитку людини на основі простої класифікації згідно з процесом розвитку: порушення поширення нейробластів, кіркового дозрівання і деструктивних уражень [Squier, Jansen, 2010].

Kedzia A. зі співавторами у 2009 році провели імуногістохімічне дослідження по оцінці концентрації греліну і грелін-рецепторів в соматичних і в нервових клітинах мозкової тканини в процесі онтогенезу людського плода. Вивчався також взаємозв'язок між соматоліберинами і соматостатинами в гіпофізі і в нейронах ЦНС вивчених плодів. Наявність греліну, грелін-рецепторів було підтверджено в залозистій частині гіпофіза і структурах центральної нервової системи протягом усього періоду внутрішньоутробного життя. Нейрогормони в ніжці гіпофіза були виявлені у плодів з 32-го тижня вагітності, тоді як в нейронах ЦНС ці гормони можуть визначатися протягом усього періоду внутрішньоутробного життя. Отримані результати свідчать про те, що стимуляція секреції гормону росту шляхом греліну не залежить від концентрації зворотного зв'язку і ці два гормони діють як сигнали метаболічного балансу. Утворення греліну в житті плоду не залежить від соматостатину. Гіпоталамо-гіпофізарна система, яка регулює рівень соматоліберинного фактору в гіпофізі дозріває функціонально в третьому триместрі вагітності і залежить від попередньої анатомічної диференціації [Kedzia et al., 2009].

Gole R.A. [2014] встановив, що аненцефалія є серйозним дефектом нервової трубки плодів, в яких частини мозку і черепа не розвинені. Але крім цього є також комбінація з іншими вадами розвитку, які не пов'язані з розвитком нервової трубки. Дане дослідження було проведено в західному регіоні Індії. Дослідження проводилося з використанням 20 аненцефальних плодів. Майже у 80% плодів були супутні вади розвитку. Spina bifida була зафіксована в 9 плодів і вовча паща в 8. У плода жіночої статі з вовчою пащею були пов'язані вади шлунково-кишкового тракту і вади розвитку хребта. Що свідчить про пов'язані вади розвитку при випадках аненцефалії [Gole et al., 2014].

Yang P. зі співавторами [2014] провели дослідження, що було спрямоване на імуногістохімічне дослідження нейрогенезу гіпокампа людини від 9 тижнів до 32 тижнів вагітності. Виявлено, що Ki67-позитивні кліти-

ни завжди виявляються в гіпокампі від 9 тижнів до 32 тижнів, з піком у 9 тижнів у розі Амона або в 14 тижнів в зубчастій звивині. У 9 тижнів нестін експресується в клітинах по всьому гіпокампі з концентрованою імунореактивністю в проміжній зоні, маргінальній зоні, бахромки і відносно рідкісною імунореактивністю в шлуночкової зоні і пластинках гіпокампу. У 32 тижні було відносно більше нестін-позитивних клітин в зубчастій звивині, ніж в розі Амона. DCX-позитивні клітини, проявили подібний розподіл нестін-позитивних клітин (імунореактивності, зосереджених в бахромках і пластинках гіпокампу) і різке зниження оптичної щільності або кількості клітин від 9 тижнів. NeuN (Hexaribonucleotide Binding Protein) - позитивні клітини з невеликими ядрами були вперше знайдені в маргінальній зоні гіпокампу на 9 тижні. Після 14 тижнів багато NeuN-позитивних клітини збільшується в пластинках гіпокампу і щільність NeuN-позитивних клітин досягла максимуму в 22 тижні. Ця імунореактивність для NeuN була сильною і ядра були великими у 32 тижні, що вказує на те, що нейрони досягають зрілості поступово.

Колектив авторів на чолі з Iruretagoyena J.I. у 2014 році описали експресію генів головного мозку людини. В першому триместрі домінують гени, що кодують міграцію нейронів, диференціацію, програмують "клітинну смерть" та органи чуття. В другому триместрі переважає проліферація нейронів, а також розгалуження і мієлінізація їх відростків. Дане дослідження дозволить порівняти норму з патологіями в майбутніх дослідженнях [Iruretagoyena et al., 2014].

У 2009 р. автори Харламова О.С., Барабанов В.М. та Савельєв С.В. провели дослідження розвитку нюхових цибулин плоду людини. Маркером для досліджень було використано комплекси білків S-100 і SNAP-25. У нюховій цибулині плодів 28-29 тижнів розвитку, інтенсивність імуногістохімічної реакції показала топологічні відмінності. Реакція з антитілами до SNAP-25 в нюхових цибулинах доношених плодів була аналогічна реакції в нюховій цибулині дорослих людей. Результати цих досліджень вказують, що первинний нюховий центр в організмі людини починає функціонувати не раніше, ніж на 30-му тижні розвитку [Харламова и др., 2009].

M.C. Ortega зі співавторами вивчали вплив нейрогліну на міграцію олігодендроцитів у нервовій трубці. Для дослідження в якості експериментальної моделі використовували зоровий нерв для вивчення функції Nrg1 і його ERBB4 (Receptor tyrosine-protein kinase) рецептор в міграції олігодендроцитів у ембріона. Експерименти *in vitro* показали, що Nrg1 є потужним хемокіном для першої хвилі міграції олігодендроцитів, і що цей ефект опосередкований за допомогою ERBB4 рецептора. Результати досліджень визначили нову роль Nrg1/ERBB4 сигналізації в регуляції міграції олігодендроцитів на ранніх стадіях розвитку ЦНС [Ortega et al., 2012].

У 2009 р. de Nijs L. з колективом співавторів вия-

вив, що EFHC1 (EF-hand domain-containing protein 1) асоційований з мікротрубочками білок бере участь у регуляції клітинного поділу. Проведені дослідження виявили, що відсутність EFHC1 призводить до того, що кіркові клітини-попередники не в змозі вийти з циклу поділу і виникають дефектні клітини в організації радіальної глії, а також відбувається порушення міграції постмітотичних нейронів. Таким чином, EFHC1 є регулятором клітинного поділу і міграції нейронів під час розвитку кори. Порушення його функцій призводить до ідіопатичної генералізованої епілепсії [de Nijis et al., 2009].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Відсутність системних, цілісних даних про весь процес формоутворення структур півкуль головного мозку людини в пренатальному періоді внутрішньоутробного розвитку, таких, як диференціювання та мігра-

ція нейронів і клітин глії сірої речовини та топографія білої речовини надає можливість для подальших наукових досліджень.

2. Недостатньо стандартизовані нові імуногістохімічні методики, тому результати їх застосування неоднозначні, що в свою чергу, вказує на необхідність подальшого вдосконалення методів виявлення відомих нейроспецифічних білків та пошуку нових маркерів нейронального і гліального диференціювання.

3. Новітні хірургічні методики направлені на усунення вад розвитку на ранніх стадіях онтогенезу людини вимагають достовірних і чітких даних про особливості вікової топографії півкуль головного мозку та взаємвідношення його структур із оболонками та черепом.

Перспективою подальших досліджень є вивчення розвитку півкуль головного мозку людини на предмет міграції та диференціювання нервових клітин під час пренатального періоду онтогенезу ембріогенезу, встановлення послідовності виникнення центрів у кори мозку.

Список літератури

- Бубнова И.В. Эмбриональный морфогенез основных образований гипоталамо-гипофизарной системы у человека: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.02; 14.00.23 /И.В.Бубнова.- Минск, 1992.- С.17.
- Врожденные пороки развития: докл. секретариата 126-й сессии ВОЗ.- Женева, 2009.- С.9.
- Годовалова О.С. Определение возраста плодов человека по анатомическим характеристикам головного мозга / О.С.Годовалова, С.В.Савельев, Н.В.Бесова //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2008.- №4.- С.52-58.
- Жукова Т.П. Активность ацетил- и бутирилхолинэстеразы полушарий и некоторых подкорковых зон мозга человека в пренатальном онтогенезе /Т.П.Жукова, И.А.Чернышевская. //Архив анат., гистол. и эмбриол.- 1988.- Т.95, №8.- С.22-26.
- Колесник В.В. Методология морфологического дослідження головного мозку плодів і новонароджених /В.В.Колесник, І.Ю.Олійник, Ю.І.Коваль // Клін. та експерим. патологія: наук.-мед. журн.- 2011.- №3.- С.96-99.
- Комшук Т.С. Морфологічні передумови виникнення уроджених вад розвитку головного мозку /Т.С.Комшук // Клін. та експерим. патологія.- 2013.- Т.12, №4.- С.138-143.
- Лапогонов О.А. Лечение эпилепсии у детей стереотаксическими операциями /О.А.Лапогонов, К.Р.Костюк // Всеросс. конф. по детской нейрохир.- 18-20 июня 2003 г.: тез. докл. Москва, 2003.- С.183-184.
- Павлюк О.В. Развитие і становлення топографії бічних шлуночків головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 "Нормальна анатомія" /О.В.Павлюк.- Київ, 2003.- 20с.
- Савельев С.В. Патология эмбрионального морфогенеза головного мозга человека /С.В.Савельев //Вестник Росс. Академии мед. наук.- 2012.- №8.- С.40-46.
- Стеценко Т.І. Вроджені вади розвитку головного мозку як фактор виникнення епілепсії у дітей раннього віку: автореф. дис. канд. мед. наук /Т.І.Стеценко; Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім.П.Л.Шупика.- К., 2007.- 21с.
- Сухорукова Е.Г. Применение иммуногистохимического метода для выявления микроглии головного мозга в парафиновых срезах /Е.Г.Сухорукова, О.В.Кирик, Д.Э.Коржевский //Бюлл. эксперим. биол. и мед.: междунар. науч.- практ. журнал.- 2010.- Т.149, №6.- С.709-712.
- Туркевич Н.Г. Эмбриональное развитие сосудистого сплетения IV мозгового желудочка и "губчатого органа" у человека /Н.Г.Туркевич //Архив анат., гистол. и эмбриол.- Л., 1963.- Т.44, №4.- С.81-93.
- Харламова А.С. Развитие обонятельных лукович у плодов человека (иммуногистохимическое исследование) / А.С.Харламова, В.М.Барабанов, С.В.Савельев //Морфология.- 2009.- №134.- С.20-24.
- Худоерков Р.М. /Количественная оценка нейронов и нейроглии с помощью компьютерной морфометрии / Р.М.Худоерков, Д.Н.Воронков // Бюлл. эксперим. биол. и мед.: междунар. науч.- практ. журнал.- 2010.- Т.149, №1.- С.109-112.
- Цимбалюк В.І. /Трансплантація ембріональної мозкової тканини в комплексному лікуванні дитячого церебрального паралічу /В.І.Цимбалюк //Бюл. УАН.- 1995.- Вип.1.- С.23-24.
- Цинда Н.И. Развитие коры лимбической области мозга человека в пренатальном онтогенезе /Н.И.Цинда //Архив анат., гистол. и эмбриол.- Л., 1966.- Т.51, №8.- С.73-82.
- Цымбалюк В.И. /Нейротрансплантация как модель медицины будущего: морально-этические проблемы / В.И.Цымбалюк //Мистецтво лікування.- 2005.- №5.- С.23-26.
- Чернышевская И.А. Гистохимия холинэстераз коры головного мозга / И.А.Чернышевская.- М.: Наука, 1983.- С.104.
- Експресія нейротрофічних факторів в ембріональному мозгу людини 5-9 тижнів гестації /В.И.Цимбалюк, И.Г.Васильева, Н.Г.Чопик [та ін] // Укр. нейрохір. журнал.- 2003.- №3.- С.13-16.
- Development of midline cell types and commissural axon tracts requires Fgfr1 in the cerebrum /S.Toile, G.Gutin, L.Bhatnagar [et al.] //Dev. Biol.- 2006.- №289 (1).- P.141-151.
- Developmental profile of neurogenesis in prenatal human hippocampus: An immunohistochemical study /P.Yang, J.Zhang, H.Shi [et al.] //Int. J. Dev. Neurosci.- 2014.- №38.- P.1-9.
- Differential changes in gene expression in human brain during late first trimester and early second trimester of pregnancy /J.I.Irurtagoyena, W.Davis, C.Bird [et al.] //Prenat. Diagn.- 2014.- №34(5).- P.431-437.
- EFHC1 interacts with microtubules to regulate cell division and cortical

- development /L.de Nijs, C.Leon, L.Nguyen [et al.] //Nat. Neurosci.- 2009.- №12.- P. 1266-1274.
- Gole RA.. Anencephaly and its associated malformations /R.A.Gole, P.M.Meshram, S.S.Hattangdi. //J. Clin. Diagn. Res.- 2014.- №8 (9).- P.7-9.
- Kedzia A. Assessment of ghrelin, GHS-R, GH, and neurohormones in human fetal pituitary glands and central nervous system: an immunohistochemical study /A.Kedzia, A.M.Obara-Moszyńska, M.Chmielnicka-Kopaczyk //Folia Histochem. Cytobiol.- 2009.- №47 (3).- P. 505-510.
- Muller F.O. The first appearance of the future cerebral hemispheres in the human embryo at stage 14 /F.O.Muller, R.Rahilly //Anat. Embryol.- 1988.- №177 (6).- P.495-511.
- Neuregulin-1/ErbB4 signaling controls the migration of oligodendrocyte precursor cells during development /M.C.Ortega, A.Bribian, S.Peregrin [et al.] //Exp. Neurol.- 2012.- P.610-620.
- Severe, fetal-onset form of olivopontocerebellar hypoplasia in three sibs: PCH type 5 / M.S.Patel, L.E.Becker, A.Toi [et al.] // Am. J. Med. Genet. A.- 2006.- №140 (6).- P.594-603.
- Squier W. Abnormal development of the human cerebral cortex /W.Squier, A.Jansen //J. Anat.- 2010.- №217 (4).- P.312-323.
- The human brain at stages 18-20, including the choroid plexuses and the amygdaloid and septal nuclei / F.O.Muller, R.Rahilly.- 1990.- №182 (3).- P.285-306.

Школьников В.С., Стельмашук П.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ФОРМООБРАЗОВАНИИ И ЦИТОАРХИТЕКТОНИКЕ СТРУКТУР КОНЕЧНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Резюме. В результате проведенного научно-теоретического анализа литературы освещено состояние исследований, которые касаются морфогенеза, гистогенеза и топографии структур конечного мозга в пренатальном периоде онтогенеза человека, а также намечены пути дальнейших исследований.

Ключевые слова: головной мозг, конечный мозг пренатальный период.

Shkolnikov V.S., Stelmaschuk P.A.

CURRENT DATA ABOUT STRUCTURE FORMING AND CYTOARCHITECTURE OF HUMAN CEREBRUM IN THE PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS

Summary. As a result of scientific and theoretical literature review covered the status of research related to morphogenesis, histogenesis, and the topography of the final brain structures in the prenatal period of human ontogenesis, as well as ways of further research.

Key words: brain, cerebrum, prenatal period.

Стаття надійшла до редакції 24.11.2014

Школьников Владимир Семенович - к. мед. н., доцент кафедры анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 097 246-34-85

Стельмашук Павло Олегович - асистент кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-07-21