

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Залевський Леонід Леонідович

УДК616.831.38-008.811.1:611.813.11:57.017.642

ДИСЕРТАЦІЯ

**СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА МОЗОЧКА ЛЮДИНИ ПРОТЯГОМ
ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ОНТОГЕНЕЗУ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і тестів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Л.Л. Залевський

Науковий керівник: Шкільніков Володимир Семенович, доктор медичних наук,
професор.

Вінниця – 2023

АНОТАЦІЯ

Залевський Л. Л. Структурна перебудова мозочка людини протягом пренатального періоду онтогенезу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2023.

Дане дисертаційне дослідження є фрагментом планових наукових робіт кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне, імуногістохімічне дослідження)», № держ. реєстрації 0118U001043.

Щоб дослідити розвиток та морфологію структур мозочка людини в пренатальному періоді було проведено дослідження на препаратах мозочка ембріонів та плодів людини віком від 6-7 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку загальною кількістю 150 препаратів. За допомогою анатомічних, макрометричних, загальні гістологічних, нейрогістологічних, імуногістохімічних, морфометричних та статистичних методів, було встановлено морфометричні параметри та структуру мозочка.

Під час дослідження гістологічних зрізів головного мозку ембріонів 6-7 тижнів, які були виконані горизонтально посередині стику заднього та середнього відділу мозку, перешийок ромбічного мозку розташовувався між ними. Задній мозок, який у вигляді базальної пластинки, був розташований позаду перешийка, а збоку від нього була розміщена межова борозна та крилоподібна пластинка, та ромбічна губа. Середній відділ мозку був розташований попереду перешийка, був представлений базальною та крилоподібною пластинками; між ними розміщувалась межова борозна. В ділянці ромбоподібного мозку, на рівні перешийку, четвертий шлуночок

з'єднувався з порожниною середнього мозкового міхура.

У 6-7 тижнів ембріонального періоду, крилоподібна пластинка мала найбільші розміри на рівні передньої частини, де відбувалося поєднання середнього та заднього мозку. В ділянці базальної пластинки на рівні 4-го шлуночка стінка нервової трубки була товщиною $(429,8 \pm 22,3)$ мкм ($p \leq 0,05$), крилоподібна пластинка – $(486,9 \pm 23,4)$ мкм ($p \leq 0,05$), ромбічна губа – $(300,5 \pm 14,2)$ мкм ($p \leq 0,05$). Нервова трубка на межі базальної пластинки утворена такими шарами з відповідною товщиною: нейроепітеліальний – $(250,1 \pm 12,0)$ мкм ($p \leq 0,05$), мантійний – $(101,3 \pm 4,7)$ мкм ($p \leq 0,05$) та крайовий – $(70,1 \pm 3,6)$ мкм ($p \leq 0,05$).

При дослідженні плодів людини терміном гестації з 8-9 по 39-40 тиждень внутрішньоутробного розвитку спостерігалася тенденція до збільшення всіх макрометричних параметрів мозочка. Протягом плодового періоду спостерігалось збільшення поперечного розміру мозочка в 3,8 рази ($p \leq 0,05$), а також таких структур як ліва півкуля: поздовжній розмір в 3,7 рази ($p \leq 0,05$), поперечний в 4,0 рази ($p \leq 0,05$) і висота в 4,0 рази ($p \leq 0,05$); права півкуля: поздовжній розмір в 3,7 рази ($p \leq 0,05$), поперечний в 4,2 рази ($p \leq 0,05$) і висота в 4,0 рази ($p \leq 0,05$); черв'як мозочка: поздовжній розмір в 4,2 рази ($p \leq 0,05$), поперечний в 3,0 рази ($p \leq 0,05$) і висота в 5,3 рази ($p \leq 0,05$). Аналізуючи дані поперечних розмірів структур мозочка спостерігалось поступове збільшення розмірів протягом всього внутрішньоутробного розвитку.

У 13-14 тижнів спостерігали наявність первинної борозни мозочка, верхня та нижня поверхня мозочка гладенька; з 17-18 тижнів – наявність на поверхнях півкуль та черв'яку мозочка поперечних борозен, які проходили через півкулі і черв'як, утворивши листки мозочка, але ці борозни були не глибокі. За нашими даними форма зубчастого ядра у плодів 22-23 тижні наближалась до форми дорослої людини.

При дослідженні, спостерігалася чітка візуалізація гістоцитоархітектоніки півкуль та черв'яка мозочка у данному гестаційному терміні.

При дослідженні мозочка ми відмітили, що чітко візуалізувалася гісто- та

цитоархітектоніка в період внутрішньоутробного розвитку. В результаті горизонтального гістологічного зрізу мозочка форма зубчастого ядра була схожа на тонку ввігнуту стрічку, яка своєю опуклою частиною обернена латерально і дорзально. Контури зубчастого ядра у медіальному напрямку не замкнені і дане місце мало назву ворота зубчастого ядра.

Нами встановлено, що у 8-9 тижнів вентрикулярний та зовнішній зернистий шари мали більшу товщину ніж в 11-12 тижнів внутрішньоутробного життя. У 8-9 тижнів внутрішньоутробного життя зовнішній зернистий шар був представлений кулястими, недиференційованими клітинами, які мали площу – $(641,1 \pm 28,9)$ мкм², молекулярний шар представлений НСК, які мали площу – $(472,9 \pm 23,7)$ мкм², проміжний шар НСК – $(492,2 \pm 23,1)$ мкм², вентрикулярний шар представлений нейробластами – $(436,1 \pm 21,8)$ мкм². У 8-9 тижнів ще не сформований внутрішній зернистий шар, але зовнішній зернистий шар мав найбільшу щільність клітин відносно інших шарів мозочка в даному періоді, тоді як в 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку вже візуалізувався внутрішній зернистий шар. Очевидно, дане явище пов'язано з міграцією нейральних стовбурових клітин із зовнішнього зернистого шару в напрямку вентрикулярного шару для формування внутрішнього зернистого шару.

Найбільшу щільність нейральних стовбурових клітин спостерігали у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах з 8-9 по 39-40 тижні відносно інших шарів, а найменшу щільність спостерігали в молекулярному шарі.

Під час застосування білка проліферації Ki-67, у 8-9 тижнів ми відмітили те, що проліферація клітин відбувалася більш інтенсивно у вентрикулярному, зовнішньому зернистому шарах мозочка.

Експресія віментину у волокнах радіальної глії в 8-9 тижнів відмічалася помірно у проміжному шарі мозочка, а сильно у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах, в 11-12 тижнів відмічалася зменшення інтенсивності експресії віментину у зовнішньому зернистому шарі, а у вентрикулярному і проміжному шарах залишалася без змін, тобто відносно

сильною. Врахувавши результати, з 17-18 тижнів експресія віментину відмічалася у вентрикулярному та внутрішньому зернистому шарах сильніше, а відносно помірно у зовнішньому зернистому та проміжному шарах. Експресія віментину відмічалася відносно сильно у молекулярному та зовнішньому зернистому шарах, а відносно помірно – у проміжному шарі, дані результати ми відмітили в 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

Експресія синаптофізину з 8-9 по 11-12 тижні була слабо виражена у всіх шарах мозочка тоді, як з 13-14 тижня до кінця плодового періоду відмічали поступове наростання експресії синаптофізину.

Ключові слова: пренатальний період, ембріон, плод, імуногістохімія, мозковий череп, центральна нервова система, головний мозок, мозочок, черв'як мозочка, проліферація, радіальна глія, нейрон, гліоцит, нейральні стовбурові клітини.

ANNOTATION

Zalevsky L. L. Structural reorganization of the human cerebellum during the prenatal period of ontogenesis. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the speciality 222 "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

This dissertation study is a fragment of the planned scientific works of the Department of Human Anatomy of Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University "Establishment of morphological changes in the formations of the human central nervous system during the prenatal period of ontogenesis (macroscopic, histological, morphometric, immunohistochemical research)", state registration number 0118U001043.

In order to investigate the development and morphology of human cerebellum structures in the prenatal period, a study was conducted on a total of 150 preparations of the cerebellum of human embryos and fetuses aged from 6-7 to 39-40 weeks of fetal

development, using the following methods: anatomical, macrometric, general histological, neurohistological, immunohistochemical, morphometric and statistical.

During the study of histological sections of the brain of embryos of 6-7 weeks, which were made horizontally in the middle of the junction of metencephalon and mesencephalon, the isthmus of the rhombic brain was located between them. The hindbrain, which is in the form of a basal plate, was located behind the isthmus, and the border groove and pterygoid plate and the rhombic lip were located on the side of it. The mesencephalon was located in front of the isthmus, which was represented by: basal and pterygoid plates; a boundary groove was located between them. In the region of the rhomboid brain, at the level of the isthmus, the fourth ventricle was connected to the cavity of the middle cerebral bladder.

At 6-7 weeks of the embryonic period, the pterygoid plate was largest at the level of the anterior part where the fusion of the midbrain and hindbrain took place. In the area of the basal plate at the level of the fourth ventricle, the wall of the neural tube was $(429.8 \pm 22.3) \mu\text{m}$ ($p \leq 0,05$) thick, the pterygoid plate $(486.9 \pm 23.4) \mu\text{m}$ ($p \leq 0,05$), the rhombic lip $(300.5 \pm 14.2) \mu\text{m}$ ($p \leq 0,05$). The neural tube at the border of the basal plate is formed by the following layers with the appropriate thickness: the neuroepithelial layer $(250.1 \pm 12.0) \mu\text{m}$ ($p \leq 0,05$), the mantle layer $(101.3 \pm 4.7) \mu\text{m}$ ($p \leq 0,05$) and the marginal layer $(70.1 \pm 3,6) \mu\text{m}$ ($p \leq 0,05$).

While studying human fetuses with a gestational age from 8-9 to 39-40 weeks of intrauterine development, a tendency to increase all macrometric parameters of the cerebellum was observed. During the fetal period, there was an increase in the transverse size of the cerebellum by 3.8 times ($p \leq 0,05$), as well as such structures as the left hemisphere: the longitudinal size by 3.7 times ($p \leq 0,05$), the transverse size by 4.0 times ($p \leq 0,05$), and the height by 4.0 times ($p \leq 0,05$); right hemisphere: longitudinal size 3.7 times ($p \leq 0,05$), transverse 4.2 times ($p \leq 0,05$) and height 4.0 times ($p \leq 0,05$); vermis cerebelli: 4.2 times ($p \leq 0,05$) longitudinal, 3.0 time ($p \leq 0,05$)s transverse, and 5.3 times ($p \leq 0,05$) height. Analyzing the data on the transverse dimensions of the cerebellar structures, a gradual increase in size was observed during the entire intrauterine development.

At 13-14 weeks, we noted the presence of the primary cerebellar groove, the upper and lower surfaces of the cerebellum are smooth; from 17-18 weeks, we noted the presence of transverse groove on the surfaces of the cerebellar hemispheres and cerebellum, which passed through the hemispheres and cerebellum, forming the leaves of the cerebellum, but these groove were not deep. According to our data, the shape of the dentate nucleus in fetuses of 22-23 weeks. approached the form of an adult.

During the study, a clear visualization of the histocytoarchitectonics of the hemispheres and the cerebellum was observed in this gestational period.

During research the cerebellum, we noted that histo- and cytoarchitectonics were clearly visualized during intrauterine development. As a result of a horizontal histological section of the cerebellum, the shape of the dentate nucleus was similar to a thin concave band, which is turned laterally and dorsally with its convex part. The contours of the dentate nucleus in the medial direction are not closed and this place was called the gate of the dentate nucleus.

We established that at 8-9 weeks the ventricular and external granular layers had a greater thickness than at 11-12 weeks of gestation period. At 8-9 weeks of intrauterine development, the outer granular layer was represented by spherical, undifferentiated cells that had an area of $-(641.1 \pm 28.9) \mu\text{m}^2$, the molecular layer was represented by neural stem cells that had an area of $-(472.9 \pm 23, 7) \mu\text{m}^2$, intermediate layer of neural stem cells $-(492.2 \pm 23.1) \mu\text{m}^2$, ventricular layer represented by neuroblasts $-(436.1 \pm 21.8) \mu\text{m}^2$.

At 8-9 weeks, the internal granular layer has not yet formed, but the external granular layer had the highest cell density relative to other layers of the cerebellum in this period, while at 11-12 weeks of intrauterine development, the internal granular layer was already visualized. In our opinion, this is due to the migration of neural stem cells from the external granular layer towards the ventricular layer to form the internal granular layer.

The highest density of neural stem cells was observed in the ventricular and external granular layers from 8-9 to 39-40 weeks relative to other layers, and the lowest density was observed in the molecular layer.

During the application of the proliferation protein Ki-67, at 8-9 weeks, we noted that cell proliferation occurred more intensively in the ventricular, outer granular layers of the cerebellum.

The expression of vimentin in the fibers of radial glia at 8-9 weeks was noted moderately in the intermediate layer of the cerebellum, and strongly in the ventricular and outer granular layers, at 11-12 weeks there was a decrease in the intensity of vimentin expression in the outer granular layer, and it remained without in the ventricular and intermediate layers changes, that is, relatively strong. Taking into account the results, from 17-18 weeks, vimentin expression was noted more strongly in the ventricular and internal granular layers, and relatively moderately in the external granular and intermediate layers. The expression of vimentin was observed relatively strongly in the molecular and outer granular layers, and relatively moderately in the intermediate layer, we noted these results at 39-40 weeks of intrauterine development.

Synaptophysin expression from 8-9 to 11-12 weeks was weakly expressed in all layers of the cerebellum, while from 13-14 weeks to the end of the fetal period, a gradual increase in synaptophysin expression was noted.

Key words: prenatal period, embryo, fetus, immunohistochemistry, brain skull, central nervous system, brain, cerebellum, vermis cerebelli, proliferation, radial glia, neuron, gliocyte, neural stem cells.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Світ медицини та біології*, 1(59), 151-156. <https://womab.com.ua/ua/smb-2017-01/6510>

2. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 17-18 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science*

Herald, 2, 5-10. DOI:10.19221/201722

3. Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник морфології*, 2(23), 202-207. <https://www.morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/48>

4. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2018). Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Web of Scholar*, 2(20), 56-60. <https://www.researchgate.net/publication/328562854>

5. Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., Kyselova, T. M., & Gnonna, V. O. (2019). Macro-and microstructure of human fetus cerebellum at the 13-14 weeks of intrauterine development. *Світ медицини та біології*, 1(67), 203-207. DOI 10.26724/2079-8334-2019-1-67-203

6. Zalevskiy, L. L., Shkolnikov, V. S., & Prykhodko, S. O. (2019). Histostructural organization of the cerebellum of human fetuses for 8-9 weeks of prenatal development. *Reports of Morphology*, 25(3), 45-51. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(3\)-08](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(3)-08)

7. Shkolnikov, V. S., Zalevsky, L. L., & Shkolnikova, T. Yu. (2022). Morphological features of embryos' and human fetuses' cerebellum. *World of medicine and biology*, 1(79), 249-254. DOI [10.26724/2079-8334-2022-1-79-249-254](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-249-254).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2016). Стан вивчення морфології, гістогенезу та топографії структур мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини та при вадах розвитку. *Biomedical and biosocial anthropology*, 27, 199-204. http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2016_27_42

9. Патент на винахід № 117723, України, МПК G09В 23/28. Спосіб фіксації мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини для імуногістохімічного дослідження / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Тихолаз В.О., Стельмащук П.О., Залевська І.В. заявник та патентовласник Вінницький

національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2017 09901; заявл. 12.10.17; опубл. 10.09.18, Бюл. №17.

10. Патент на винахід №125315, України, МПК G01N 1/28. Спосіб визначення щільності клітин в шарах утворів центральної нервової системи у пренатальному періоді онтогенезу людини / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Тихолаз В.О., Стельмашук П.О., Приходько С.О., Грищенко Ю.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2019 11417; заявл. 25.11.19; опубл. 16.02.22, Бюл. №7.

11. Патент на корисну модель № 114998, України, МПК А61В 5/103. Спосіб визначення макрометричних параметрів структур черв'яка мозочка / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Стельмашук П.О., Тихолаз В.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2016 11195; заявл. 07.11.16; опубл. 27.03.17, Бюл. №6.

12. Патент на корисну модель № 113356, України, МПК А61В 5/107. Спосіб визначення макрометричних параметрів структур мозочка / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Стельмашук П.О., Тихолаз В.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2016 07526; заявл. 11.07.16; опубл. 25.01.17, Бюл. №2.

13. Патент на корисну модель № 115849, України, МПК А61В 17/00. Спосіб фіксації мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Стельмашук П.О., Грищенко Ю.В., Тихолаз В.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2016 12379; заявл. 05.12.16; опубл. 25.04.17, Бюл. №8.

14. Патент на корисну модель № 128134, України, МПК G01N 21/00. Спосіб визначення площі ядер мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Тихолаз В.О., Стельмашук П.О., Залевська І.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2018 01061; заявл. 05.02.18; опубл. 10.09.18, Бюл. №17.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

15. Залевський Л. Л., Школьніков В. С., Залевська І. В. Цитоархітектоніка шарів мозочку людини у другій половині пренатального періоду. International scientific and practical conference: "Ideas and innovations in natural sciences" Lublin, 12-13 March 2021. С. 134-136.
16. Залевський, Л. Л., Школьніков, В. С. Відмінності формування шарів мозочку людини в ембріональний та плодовий періоди. Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 року. С. 43-44.
17. Залевський, Л. Л., Школьніков, В. С. Характеристика щільності нейральних клітин шарів мозочка людини у пренатальному періоді. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку). м. Тернопіль, 9-11 квітня 2020 року. С. 76-77.
18. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л. Розвиток мозочка плода людини в різні терміни гестації. Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології» присвячена пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г. В., Роменського О. Ю., Когана Б. Й., Шапаренка П. П., Жученка С. П. м. Вінниця, 21-22 вересня 2017 року. С. 256-257.

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	14
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	21
1.1 Відомості про дослідження пренатального розвитку в Україні.....	21
1.2 Стан щодо морфологічного розвитку мозочка людини у пренатальному періоді онтогенезу.....	24
1.3 Наукові дослідження щодо імуногістохімічних результатів мозочка людини у пренатальному періоду онтогенезу.....	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	45
2.1 Матеріали дослідження.....	45
2.2 Методи дослідження.....	46
2.2.1 Анатомічні методи.....	46
2.2.2 Макрометричні методи.....	49
2.2.3 Загальні гістологічні методи.....	49
2.2.4 Нейрогістологічні методи.....	51
2.2.5 Імуногістохімічні методи.....	52
2.2.6 Морфометричні методи.....	54
2.2.7 Статистичні методи.....	57
РОЗДІЛ 3. МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЧКА ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 6-12 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ	58
РОЗДІЛ 4. МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЧКА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 13-21 ТИЖНІВ	

ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ	72
РОЗДІЛ 5. МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЧКА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 22-40 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ	87
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	110
ВИСНОВКИ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127
ДОДАТОК А.....	144
ДОДАТОК Б.....	148

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВР	– внутрішньоутробний розвиток
ГМ	– головний мозок
ГТ	– гестаційний термін
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
ІГХ	– імуногістохімія
НК	– нейральні комплекси
НСК	– нейральні стовбурові клітини
НТ	– нервова трубка
РГ	– радіальна глія
ТКД	– тім`яно-куприкова довжина

КНП ВОПАБ – комунальне некомерційне підприємство Вінницьке
обласне патологоанатомічне бюро

КП	– крилоподібна пластинка
ЛПМ	– ліва півкуля мозочка
ППМ	– права півкуля мозочка
ПМ	– півкулі мозочка
ТПД	– тім`яно-п`яткова довжина
PBS	– фосфатно-сольовий буфер
TBS	– тріс-сольовий буфер

ВСТУП

Актуальність теми. Досліджуючи центральну нервову систему науковці розуміють, що міграція нейронів і формування синаптичних зв'язків безпосередньо впливає на структурний та функціональний розвиток. Це наймовірно складна систематичність подій, що містить різноманітні молекулярні шляхи. Міграція нейральних стовбурових клітин є дуже важливим фактором для того, щоб відбувався нормальний розвиток, оскільки вона доставляє клітини у певні просторові ділянки для зв'язку з іншими клітинами [50, 73, 104, 116, 128].

Виявлення нейральних стовбурових клітин у ЦНС ембріонів та дорослих, створило уявлення про гнучкість центральної нервової системи. Взамін гіпотезі, що нервові клітини не мають властивості відновлюватися і ділитися, з'явилося поняття, що в організмі дорослої людини, за рахунок нейральних стовбурових клітин відбувається відновлення функції пошкоджених нейронів. Більш інтенсивно вивчалися нейральні стовбурові клітини в Україні та за її межами, на даний час вже вдосталь клінічних та експериментальних даних з їх застосуванням при різних захворюваннях, зокрема, при ішемії [43].

В останній час після удосконалення мікроскопічних оптичних приладів науковці для досліджень використовують сучасні методи, такі як імуногістохімічний, але ці дослідження не до кінця висвітлені у різних вікових групах, тому виникають актуальні питання з приводу дослідження внутрішньоутробного розвитку плодів людини, а також інтерпретації отриманих даних.

Тому, більшість країн своєчасно виконували обстеження (перш за все внутрішньоутробне), прогнозування та попередження патологій, що мало певну цілеспрямованість. Відомо, що в період життєдіяльності людини у структурі мозочка проходили зміни, як кількісні, так і якісні, що мали зацікавленість не лише з точки зору практичної медицини, а й теоретичної і були дуже цінним фактором для поняття вікової нейроморфології, або патологічних станів [8, 24,

32, 57, 58].

Для виконання точних рухів шляхом проб та помилок, мозочок виконує надважливу функцію в підготовці та налаштуванні рухових процесів (до прикладу, навчання баскетболу та іншим іграм де потрібно активний рух тіла). Мозочок приймає участь у деяких пізнавальних процесах, наприклад мова, хоч і його діяльність більше пов'язують з виконанням рухів [72, 133]. Але немає достатніх даних, щоб описати детально таку функцію мозочка, оскільки ці процеси мало вивчені. Оцінюючи результати дослідження ЦНС у плодів людини, відмічається зростання досліджень у цій галузі.

Останні роки відзначені зростаючим інтересом дослідників до вивчення ЦНС у плодів і це не без причин, так як захворюваність і летальні випадки внаслідок мальформацій мозку у наші часи займає одне з перших місць серед усіх вад розвитку в дитячому віці [60, 122]. На нашу думку, основа причин такого становища є невчасне виявлення і складність більш точної диференціальної діагностики ряду нозологічних видів вроджених вад, які розвиваються у мозку плода людини.

Оцінюється функціональна система як одиниця анатомо-фізіологічної інтеграції, що поєднує у кожній індивідуальній та конкретній ситуації різні нервові системи та динаміку нервових процесів в якусь одну пристосувальну реакцію. Оцінюючи ЦНС плодів людини відмічається характерність прикорення та вибіркового розвитку певних відділів ЦНС, а також функцій, які будуть необхідні новонародженій дитині для подальшої життєдіяльності [97, 98].

Отже, аналізуючи сучасну літературу, вона дозволяє отримати широку уяву про розвиток структур мозочка, властивості нейрона та цитоархітектоніку, але дані носять розрізнений характер. Тому виникає необхідність підсумувати та визначити закономірності проліферації нейральних стовбурових клітин та їх міграцію, а також цитоархітектонічну перебудову утворів мозочка ембріонів та плодів людини.

З'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дисертаційне дослідження є частиною цілеспрямованих наукових робіт кафедри

анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне, імуногістохімічне дослідження)», № держ. реєстрації 0118U001043. У її виконанні автору належить ідея дослідження проблеми та результати вивчення закономірностей розвитку мозочка ембріонів та плодів людини.

Тема дисертації затверджена вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол №9 від 18 травня 2017 року).

Мета дослідження: встановити особливості цитоархітектонічної перебудови структур мозочка людини протягом пренатального періоду онтогенезу.

Завдання дослідження:

1. Встановити макрометричні параметри мозочка ембріонів та плодів людини.
2. Визначити морфометричні параметри та особливості диференціювання сірої та білої речовини мозочка ембріонів та плодів людини.
3. Дослідити структурну організацію нейронних комплексів ембріонів та плодів людини.
4. Охарактеризувати експресію імуногістохімічних препаратів у структурних утворах мозочка ембріонів та плодів людини.
5. Встановити характер проліферації нейральних стовбурових клітин мозочка у період ембріонального і плодового онтогенезу людини.

Об'єкт дослідження: структурна перебудова мозочка, зміни морфометричних параметрів та цитоархітектоніки, проліферація нейральних стовбурових клітин у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Предмет дослідження: сіра та біла речовина мозочка, нейронні комплекси, радіальна глія, нейральні стовбурові клітини ембріонів та плодів людини.

Методи дослідження:

1. Анатомічні методи (пошарове препарування, мікропрепарування).
2. Загальні гістологічні методи (виготовлення серійних зрізів мозочка та забарвлення препаратів гематоксилін-еозином).
3. Нейрогістологічні (толуїдиновий синій у модифікації Ніссля, імпрегнація сріблом за Більшовським).
4. Імуногістохімічні методи (застосування моноклональних антитіл – віментин, синаптофізин, Ki-67).
5. Морфометричні методи (комп'ютерна гістометрія).
6. Статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У період дослідження встановлено хронологію змін макрометричних параметрів мозочка плодів людини в пренатальному періоді онтогенезу та встановлено періоди прискорених темпів росту мозочка у внутрішньоутробному розвитку людини.

Уперше вивчена морфологія радіальної глії мозочка з використанням сучасних морфологічних методів дослідження та встановлені особливості її вікових змін протягом пренатального періоду онтогенезу людини.

Уперше встановлено закономірності експресії імуногістохімічних маркерів синаптофізину, віментину, Ki-67 у структурах мозочка ембріонів та плодів людини віком з 6-7 по 39-40 тижні.

На основі отриманих результатів імуногістологічних досліджень уперше визначена ступінь інтенсивності проліферації нейральних стовбурових клітин в мозочку ембріонів та плодів людини. А також, уперше вивчена інтенсивність експресії білка віментину у мозочку під час дослідження радіальної глії в ембріонів та плодів людини.

Уперше виявлено щільність нейральностовбурових клітин усіх шарів мозочка у ембріонів та плодів людини віком з 6-7 по 39-40 тижні.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати досліджень поповнюють знання про розвиток мозочка людини під час розвитку внутрішньоутробного періоду онтогенезу. Порівняння диференціації

гістоархітектоніки сірої та білої речовини мозочка плодів людини із вродженими аномаліями, а також може слугувати основою у прогнозуванні та попередженні патологічних станів мозочка. Результати наукової роботи можуть слугувати основою для подальшого дослідження морфогенезу мозочка на певних матеріалах, які спеціально відібрано від матерів з клінічною патологією, а також критерієм для вивчення розвитку мозочка в несприятливо екологічних регіонах.

Основні дані дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу і навчальний процес кафедри анатомії людини, гістології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; Буковинського державного медичного університету кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії; Буковинського державного медичного університету кафедри гістології, цитології та ембріології; Одеського національного медичного університету кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії; Національного університету біоресурсів і природокористування України, кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В.Г. Касьяненка.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведений поглиблений аналіз сучасної наукової літератури за тематикою наукового дослідження, визначені основні завдання дослідження. Автор проводив самостійно відбір препаратів у рамках загально-університетської наукової тематики та обрано сучасні методики дослідження. Самостійно написано розділи «Огляд літератури», «Матеріали та методи досліджень», а також усі розділи власних досліджень, оформлені додатки. Разом з науковим керівником проведено дослідження та узагальнення отриманих результатів і сформульовані висновки.

В опублікованих з науковим керівником і колегами публікаціях, дисертанту належать основні ідеї щодо встановлення макро-, морфометричних параметрів мозочка, особливостей диференціювання сірої та білої речовини мозочка, дослідження структурної організації нейронних комплексів, характеристики експресії імуногістохімічних препаратів у структурних утворах мозочка, встановлення характеру проліферації нейральних стовбурових клітин,

формулювання висновків згідно результатів дослідження. Робота виконана на базі кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І. Пирогова – атестат акредитації: КДЛ №050/15, 02.03.2015 – 01.03.2020р. та свідоцтво про технічну компетентність № 119/21, 03.09.2021 – 02.09.2026р.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи оприлюднювалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю International scientific and practical conference: “Ideas and innovations in natural sciences” (Lublin, 2021); п’ятій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро 2021); Всеукраїнській конференції з міжнародною участю “Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров’я людини” (Тернопіль, 2020); IV International Scientific and Practical Conference “The Goals of the World Science 2018” (Dubai, 2018), науково-практичній конференції “Прикладні аспекти морфології” (Вінниця, 2017).

Публікації. За матеріалами проведеного дисертаційного дослідження опубліковано 18 наукових праць. В наукових фахових журналах України опубліковано 6 статей (з них 3 відносяться до міжнародної наукометричної бази Web of Science) та 2 статті опубліковані у закордонних виданнях. У матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій опубліковано 4 тез. За результатами дослідження отримано 2 патенти України на винахід та 4 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Матеріал дисертації надруковані українською мовою на 153 сторінках і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, розділу аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, з яких 69 викладені кирилицею і 73 – латиницею, а також додатків. Дисертація ілюстрована 66 рисунками та 1 таблицею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Відомості про дослідження пренатального розвитку в Україні

В Україні стрімко набирає обертів розвиток ембріології, відбувається постійне впровадження та вдосконалення методів дослідження, про це свідчать розширені наукові статті, в яких використовуються новітні дослідження [11, 13, 21]. У Національній академії медичних наук України в 2011 році відбулися зібрання, які були акцентовані на темі: «Проблеми стовбурових клітин і регенеративна медицина – стан і перспективи розвитку в Україні».

Враховуючи дані останніх років, збільшилась кількість наукових статей, присвячених розвитку ЦНС та шляхів міграції НСК, встановленню топографії та структури нейронних комплексів мозочка у період внутрішньоутробного розвитку людини [8].

Українські вчені ембріональної школи, за останні 25 років зробили вагомий внесок у знання ембріології людини. За цей час у ВНЗ на кафедрі гістології було визначено основні напрямки встановлення закономірностей раннього гісто- та органогенезу. При застосуванні цитохімії отримано об'єктивну та повну оцінку особливостей диференціювання клітин трьох зародкових листків [17].

Україна, за рекомендаціями ВООЗ, з 2007 року перейшла на нові критерії визначення життєздатності та народжуваності, та у відповідності з якими 22-ий тиждень внутрішньоутробного розвитку – це період, з якого на УЗД починають візуалізуватися структури та органи плода [18, 30]. Дані про відповідність довжини плода, морфометричних параметрів органів та структур відсутні, а також відсутня відповідність термінам гестаційного періоду і дефінітивного стану [33, 46]. Морфометричними дослідженнями органів і структур у період внутрішньоутробного розвитку займалась Буковинська школа анатомів, за

допомогою комплексу відповідних гістологічних і анатомічних методів та сучасних комп'ютерних програм. Результати досліджень дозволяли встановити механізм формування варіантів будови структур та органів, встановити відповідність їх розвитку строку вагітності та ступінь зрілості, прогнозування життєздатності плода [3, 4, 6].

В період внутрішньоутробного розвитку, а саме на ранніх стадіях, прослідковувався тісний взаємозв'язок між процесами встановлення топографії внутрішніх органів плода [4, 5, 6, 29]. Велике значення ці дані беруть у ембріотопографічних дослідженнях, які враховували органоспецифічні критичні періоди розвитку і особливості просторових взаємозв'язків внутрішніх органів [7]. Термін «ембріотопографія» була введена вченими Буковинської школи анатомів, ними встановлена інформація про синтопічні взаємозв'язки внутрішніх органів у період внутрішньоутробного розвитку, які сприяли кращому розумінню механізмів їх нормального формоутворення та становлення їхньої топографії, визначення механізмів та причин виникнення різновидів вроджених вад розвитку [7]. Також Українські вчені анатоми досліджували особливості дванадцятипалої кишки в ембріональному періоді [10, 48].

В. О. Тихолаз [52] проводив дослідження на ебріонах людини 6-7 тижнів та встановив, що лінійні розміри і площа ромбічної губи має однакові розміри. А також встановив що крилоподібна пластинка та базальна пластинка заднього мозку має більшу площу в крудальній частині ніж у краніальній.

У ранньому періоді онтогенезу людини, В. Ф. Марчук [36] досліджував закономірності морфогенезу, топографії та будови яєчників.

Т. В. Хмара [55] досліджувала топографію чоловічих статевих органів у ранньому пренатальному періоді.

У власних дослідженнях Н. Б. Решетілової [42] описано, що стінки третього шлуночка диференціюються поступово та продовжують диференціюватися протягом всього внутрішньоутробного періоду. В різні терміни гестації розміри шлуночка змінювалися нерівномірно, детально описано розвиток судинного сплетення третього шлуночка головного мозку, а також

етапи розвитку третього шлуночка.

В. П. Пішак [40] довів, що в період з 28 тижня по 32 тиждень пренатального розвитку в ЦНС стрімко відбувався розвиток шлуночків головного мозку, в цей період був краще виражений формоутворювальний розвиток різних відділів ГМ, а також ділення та процес набуття клітиною певного типу, що відрізнявся морфологічно, але не генетично, від початкової клітини (диференціація).

О. В. Павлюк [39] описала, що в бічних шлуночках головного мозку формоутворення відбувалося у ембріона завдовжки 6-8 мм. З 28-го тижня пренатального розвитку плода, здійснювалось більш швидке за активністю утворення латеральних шлуночків. Також науковиця описувала стадії протягом яких більш ймовірно відбувалось формування вад розвитку бічних шлуночків.

У власній науковій роботі О. Г. Сероухов [47] досліджував нейро-гліально-капілярні відносини у постцентральної звивині кори головного мозку.

Враховавши подальшу перспективу використання культур НСК для трансплантації при нейродегенеративних захворюваннях виникла необхідність визначення закономірності їх підбору та розвитку адекватних умов культивування [35]. Диференціювання та трансплантація нейральних клітин *in vitro* в людей поглиблено вивчали в Україні – це Інститут нейрохірургії ім. А.П.Ромаданова [20]. Також підтверджено, що в пухлині нейрального походження, а саме в цитоплазмі клітини, містився маркер синаптофізин [12, 96]. Автори встановили, що при довготривалому культивуванні ембріональних НСК в безсироватковому середовищі DMEM/F12 гинули диференційовані клітини і залишалися малодиференційовані, або недиференційовані. Клітини, які забарвлювалися віментином – виявлялися найбільше. Нестин маркував НСК, тоді як віментин маркував клітини попередники. Частина GFAP-позитивних клітин теж експресували і віментин, ці клітини мали астроцитоподібну морфологію [35].

Було проведено дослідження у внутрішньутробному розвитку людини кори лімбічної ділянки мозку автором Н. І. Цинда [56]. Автор висвітлив різну швидкість розвитку і ступінь розподілу нейронів різноманітних шарів кори

лімбічної ділянки мозку, підтверджено також, що кора лімбічної ділянки встановлювалася більш раннім дозріванням та швидкими темпами розвитку, прискорюючи цим дозрівання других кіркових ділянок аналізаторів, які відносились до нової кори.

Л. Д. Старличанова [49] порівнювала у своїй науковій роботі цитоархітектоніку і ангіоархітектоніку нижніх олив та зубчастого ядра мозочка у внутрішньоутробному розвитку людини. Дослідження проводилося на головному мозку 32 плодів людини у терміні від 4-х до 9-ти місяців внутрішньоутробного розвитку. Зубчасте ядро мозочка та ядро нижньої оливи були виявлені у терміні 5-ти місяців. Також автор дослідила форму та розміри, щільність НК та клітин глії в різні вікові періоди.

В. С. Коноплицький і співавт. [26] проводили дослідження та встановили, що в стінці прямої кишки плодів в терміні гестації 16 тижнів кількість міжм'язових і підслизових гангліїв менша ніж в терміні гестації 22 тижні.

Також авторами, було описано розвиток та топографію компонентів воріт печінки в ранньому періоді онтогенезу людини, що досліджував В. П. Унгурян [52].

За останні 20 років вітчизняна наукова література звертала увагу на те, що автори морфологічних шкіл України доволі глибоко досліджували ембріогенез та морфологію внутрішніх органів в період внутрішньоутробного розвитку людини, із використанням сучасних методів дослідження, але є питання недостатньо висвітлені щодо розвитку ЦНС [2, 54].

1.2 Стан щодо морфологічного розвитку мозочка людини у пренатальному періоді онтогенезу

Центральна нервова система людини та інших хребетних походить від нервової пластинки, потовщеної та подовженої парамедіанної зони зовнішнього зародкового листка або ектодерми. Ектодерма вздовж бічних країв нервової пластинки утворювала білатерально стрічкоподібну смужку – примордіальний

нервовий гребінь, який відокремлював примордіальну нервову ектодерму від первинної ектодерми загального тіла. У міру зростання нервової пластинки її бічні краї піднімалися, утворюючи нервові складки, тоді як її серединна частина заглиблювалася, утворюючи нервову борозенку. Під час подальшого розвитку нервова борозна поглиблювалася, нервові складки стикалися дорсально і згодом зливалися, утворюючи нервову трубку. Слід зазначити, що коли краї нервової борозни наближалися один до одного, вони несли із собою прилеглу первинну загальну ектодерму [109].

К. Saladin [121] в своїй роботі вказував на те, що на 3-му тижні внутрішньоутробного розвитку з'являлася нервова трубка. За рахунок поділу НК у ділянці нервової борозни, відбувалося змикання у нервову трубку, що призводило до утворення двох отворів, які розташовувалися один на краніальному, а інший на каудальному кінці нервової трубки, це відбувалося до 4-5 тижні.

Після формування нервової пластинки відбувався наступний етап пренатального нейроонтогенезу: первинна нейруляція, яка відбувалася в період 3-4 тижня гестації. У ембріонів процес утворення нервової пластинки і її змикання у нервову трубку починався з медулярних валиків на межі ромбомерів заднього мозку, а саме середньої частини [92]. В ростральному напрямку з даної ділянки відбувалася хвиля утворення нервової пластинки, медулярних валиків, внаслідок чого утворювалася покрівля *diencerphalon* та *mesencephalon*, і це змикання зупинялося в дорсальному краю рострального нейропора. Починаючи від рострального краю нервової пластинки до каудального також відбувалася хвиля змикання медулярних валиків та зупинялася в межах вентрального краю рострального нейропора. Тоді, нейропор вважався тією лінією зіткнення 2-х хвиль нейруляції, рухаючись в напрямку одна до одної. Швидкість руху хвилі нейруляції у людей мала різні темпи. В середньому мозку та проміжному мозку відбувалося закриття медулярних валиків швидше, а в ділянці спинного та довгастого мозку – повільніше. Процес утворення нервової пластинки і її змикання у нервову трубку ембріонів людини починався на двадцять другий

день ембріонального розвитку, на 23-й день – завершувався в ділянці проміжного і середнього мозку, на 24-й день – в кінцевому мозку та ростральному нейропорі, а на 26-й день – в ділянці спинного та довгастого мозку. Дане явище пояснювало те, що середній та проміжний мозок мав низьку розповсюдженість вад розвитку, і навпаки – спинний та довгастий мозок мали високу розповсюдженість вад розвитку [45].

Відомо, що нервова трубка формується з нервової пластинки, яка на початку має лише один шар нервових стовбурових клітин, що обмежують порожнину нервової трубки. У подальшому нейроонтогенезі порожнина нервової трубки утворює шлуночкову систему мозку [115].

Тривимірні культури стовбурових клітин дозволили зрозуміти диференціацію клітин людини. Проте, в сучасних підходах використовувалася агрегація стовбурових клітин, яка утворювала тканин і структури клітин. При індукції – нервова ектодерма згорталася в нервову трубку довжиною в міліметр, покрити не нервовою ектодермою. Виявили, що нервова та не нейрональна ектодерма необхідні для морфогенеза згортання. Ідентифіковано два механізми, що викликали згортання: апікальне скорочення нервової ектодерми та базальна адгезія, опосередкована синтезом позаклітинного матриксу не нейрональної ектодерми. Дія ліків на ці два механізми призводила до морфологічних дефектів, подібних до дефектів нервової трубки. Ширина нервової тканини визначала форму нервової трубки, припускаючи, що морфологія вздовж передньо-задньої осі залежала від геометрії нервової ектодерми на додаток до молекулярних градієнтів [94].

L. M. Ernst [81] описувала те, що нейроепітеліальні клітини в ділянці верхньої губи ромбічного мозку є початком утворення нейронів мозочка.

G. Chanas-Sacre [76] при дослідженні *in vitro* часто спостерігав, як нейрони мігрують у двох напрямках. Проте дослідження *in vivo* з використанням мічення тимідином і бромдезоксипуридином показували, що практично всі постмітотичні нейрони зрештою досягали свого належного ареального та ламінарного положень надзвичайно точним і відтворюваним способом.

P. Goel [87] дослідив, що поперечний розмір мозочка є маркером для порівняння гестаційного віку. При звичайному розвитку плода людини поперечний розмір мозочка збільшувався порівняно з гестаційним віком. Поперечний розмір мозочка співвідноситься з гестаційним віком. Отже, поперечний розмір мозочка є яскравим маркером для оцінки гестаційного віку і може використовуватись, коли відсутні дані про останній менструальний період.

Нейронна проліферація вважається одним з основних етапів нейроонтогенезу. Перед тим, як відбувається міграція, нейроепітеліальні клітини знаходяться у вентрикулярному шарі і відбувається поділ однаково, при цьому їхня кількість, а саме нейронних прогеніторних клітин, збільшується. В подальшому клітини починали свій асиметричний поділ, при цьому з однієї нейроепітеліальної клітини утворювалася одна стовбутова та друга клітина, яка могла диференціюватися в клітину радіальної глії, нейробласт, короткий попередник нейрона або в базальну прогеніторну клітину. Клітини радіальної глії та короткі попередники нейрона, не полишали вентрикулярний шар, а наприклад, такі клітини як: базальні прогеніторні, вони відділялися від неї і при цьому утворювали субвентрикулярний шар [100, 103].

У вентрикулярному та субвентрикулярному шарах НТ зосереджувалися пули стовбурових клітин, які забарвлювалися антитілами до нестину в зрізах мозку ембріонів. Число клітин позитивних до нестину помірно збільшувалося у всіх ділянках під час збільшення мозку. Новоутворені клітини радіальної глії забарвлювалися за допомогою нестину [41].

K. A. Aldinger та співавт. [69] відобразили молекулярний, клітинний і просторовий склад мозочка людського плоду шляхом поєднання лазерної мікроскопії захоплення та одноядерної секвенування транскриптомів на основі лігування розділеного пулу. Молекулярна організація зачатка мозочка повторювала цитоархітектурно відмінні регіони та тимчасові типи клітин розвитку, які відрізнялися від мозочка миші.

Дослідивши відростки та тіла РГ, спостерігався синтез гліального фібрилярного кислого білка, який з'являвся з 10 тижня внутрішньоутробного

розвитку [70].

A. Araujo [71] довів, що астроцити (які беруть участь в міграції та диференціюванні нейронів, регуляції мозкового кровотоку) та тиреоїдні гормони впливають на розвиток мозочка. Крім того, фактори росту, що виділяються гліальними клітинами, такі як: епідермальний фактор росту та трансформуючі фактори росту, контролюють органогенез мозочка. Глія є ключовим посередником розвитку мозочка і ідентифікації молекул і шляхів, що залучені у взаємодію нейрон-глія, сприяла кращому розумінню розвитку мозочка та пов'язаних з ним розладів.

E. Hartfuss і колеги [90] встановили, що майже всі радіальні гліальні клітини проліферують протягом всього нейрогенезу.

Оцінивши результати дослідження, які проводилися на клітинах радіальної глії, встановлено, що ці дослідження є складними. Раннє утворення радіальної глії з'являлося із нейральних стовбурових клітин судинних сплетень мозкової оболонки та мігруючих клітин в нейропаренхіму. Наступна хвиля радіальної глії виникала із нейральних стовбурових клітин – нейроектодерми. Третя хвиля радіальної глії утворювалася з клітин нервового гребеня та нейроезенхіми [114].

Останнім часом уявлення про процес утворення нейронів НСК та розвиток і формування нейроглії були значно розширені. Існувала думка, що нейроепітеліальні клітини в період раннього розвитку трансформувалися в стовбурові клітини РГ. Завдяки симетричному або асиметричними мітозу РГ ділилася та при цьому формувалися дві нові клітини радіальної глії. У випадку симетричного мітозу біполярні витягнуті клітини проходили через всю товщу головного мозку, його апікальний відросток брав участь у формуванні оболонки мозку, а базальний – контактував з порожниною нервової трубки [16].

W. Zhong та співавт. [141] описували два варіанта поділу клітин радіальної глії у передньому відділі нервової трубки: при першому варіанті утворювався нейробласт і радіальний гліоцит, при другому варіанті – радіальний гліоцит і базальний прогенітор, який мігрував у субвентрикулярний шар та здійснював

один мітотичний цикл з подальшим утворенням двох нейробластів.

За рахунок проліферації і міграції прогеніторних клітин здійснювався швидкий ріст нервової тканини. Міграція прогеніторних клітин в мозковому сегменті нервової трубки утворювалася після 1-го місяця гестації та закінчувалася в постнатальному періоді [117].

Під час ембріонального розвитку в мозку виділяли два потоки мігруючих прогеніторних клітин: тангенціальний – міграція клітин спрямована паралельно до лінії горизонту вздовж клітинних шарів мозочка та радіальний – напрямок зсередини назовні по волокнам РГ. Співвідношення клітин, які рухалися по радіальному / тангенціальному шляхах варіювало від 1/9 до 1/4 [131].

Виснажувався нейрогенний потенціал РГ у ембріона всередині другого триместру. Після того, як відбулося завершення міграції прогеніторних клітин у постнатальному періоді РГ трансформувалась: рідше – в нейрони, а частіше – в астроглію [74].

В нервовій трубці відбувалося формування чотирьох концентричних шарів, за рахунок збільшення кількості клітин: крайового (маргінального), вентрикулярного (епендимного, матричного), мантийного (проміжного, плащового) та субвентрикулярного, а за рахунок перивентрикулярних та поверхневих межових мембран відбувалося відмежування цих шарів [73].

J. A. Scott і колеги [124] при використанні магнітно-резонансної томографії виявили, що обсяг мозочка збільшувався приблизно в 7 разів з 20 до 31 тижня внутрішньоутробного розвитку.

Д. М. Шиян [58] вивчав мінливість форми коркоподібного ядра мозочка людини у віці від 20 до 99 років, і встановив: його форма на горизонтальних зрізах мозочка може бути таких варіантів: трикутна зустрічалася в 79,12 % і чотирикутна – 20,88 %. Розміри коркоподібного ядра індивідуально варіювали: ширина від 1,5 до 4,0 мм, довжина від 4,6 до 12,8 мм, а можлива висота – від 2,0 до 6,0 мм.

P. Rakic [119] досліджувала рух клітин під час кортикогенезу. З точки зору орієнтації та спрямованості руху клітин, міграцію можна класифікувати на:

радіальну – протікала від шлуночка до поверхні мозочка та тангенціальну – проходила паралельно поверхні мозку, що розвивався. Що стосується відбору шляхів, то мігруючі нейрони поділялися на три основні категорії: 1) гліофільні клітини, що слідували за видовженими гліальними волокнами і обходили інші нейрони, що зустрічалися в сфері їхньої траєкторії; 2) нейрофільні клітини, які йшли за нейронами, особливо аксональними поверхнями і оминали сусідні гліальні стовбури; 3) біфільні клітини, які демонстрували тимчасові або регіональні спорідненості до гліальних або нейрональних поверхонь. Концептуальні та фактичні досягнення в розумінні міграції нейронів за останні два десятиліття дали нове розуміння патогенезу вад розвитку мозку людини на клітинному, молекулярному та функціональному рівнях.

М. R. Natab і співавт. [91] досліджували об'єм мозочка плодів людини віком від 16 до 40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Нормограми об'єму мозочка плода з таким гестаційним віком, отримані на основі вимірювання окружностей голови, вперше представлені за допомогою магнітно-резонансної томографії. Було встановлено, що поліноміальна регресійна модель другого порядку є найбільш відповідним дескриптором об'єму мозочка по відношенню до нормального росту плода. Крім того, було виявлено, що об'єм мозочка сильно корелював із звичайними біометричними показниками плода поперечного діаметра мозочка, біпаріетального діаметра та потилично-лобового діаметру.

Н. J. Donkelaar та колеги [82] описали, що мозочок людини розвивався протягом тривалого часу, починаючи з раннього періоду ембріогенезу і до перших післяпологових років. Цей тривалий розвиток робив мозочок вразливим до широкого спектру порушень розвитку. Розвиток мозочка відбувався у чотири основних етапи: 1) характеристика структури мозочка на межі середнього та заднього мозку; 2) утворення двох відділів для проліферації клітин: по-перше, клітини Пуркінє та глибокі ядра мозочка виникали із вентрикулярного шару мозочка; по-друге, попередники гранулярних клітин утворювалися із другого відділу проліферації, тобто ромбічної губи; 3) внутрішня міграція гранулярних клітин: клітини-попередники гранул утворювали зовнішній зернистий шар, з

якого і продовжуючись до першого постнатального року, гранулярні клітини мігрували всередину до свого певного положення у внутрішньому зернистому шарі; 4) формування мозочка та подальша диференціація. Мостові (понтієві) ядра та нижня олива, виникали із ромбічної губи. Порушення розвитку мозочка часто супроводжувалося вадами розвитку ядер мозочка. Отже, на ранніх стадіях виявлялося, що півкуля мозочка та черв'як мозочка розвивалися незалежно один від одного. Черв'як мозочка розвивався набагато пізніше ніж півкулі.

R. L. Friede [85] провівши гістологічне дослідження мозочків людей визначив початок зростання внутрішнього зернистого шару: ріст спостерігався з 30 по 32 тижні, а поява чіткої межі між внутрішнім зернистим шаром і білою речовиною приблизно на 36 тижні. Початок помітного зростання молекулярного шару спостерігався з 30 по 38 тижні; товщина молекулярного шару у дорослих приблизно на 8-му постнатальному місяці та прискорена інволюція зовнішнього зернистого шару між 2-м та 4-м післяпологовими місяцями.

Д. М. Шиян [59] досліджував форму ядра вершини мозочка. На горизонтальних зрізах мозочка, ядро вершини могло бути округлим або конусоподібним. Вперше була встановлена підпорядкованість розмірів ядра вершини до розмірів черв'яка: дані розміри ядра вершини коливалися у таких межах: ширина – від 4 до 6 мм, довжина – від 3 до 7 мм, висота – від 2 до 5 мм.

R. P. Karur і співавт. [93] при дослідженні черв'яка мозочка плодів людини, встановили, що пренатальні ультразвукові зображення, які свідчили про помірну або важку гіпоплазію черв'яка мозочка, могли відображати відносно тонкі вади розвитку, які розпізнавалися гістологічним шляхом. Дані свідчили про певну постійну картину лобулярної мальформації, яка найбільш сильно вражала каудальний відділ мозочка, зокрема вузлик.

Протягом 7-9 тижнів ромбічна губа виступала дорсально, зігнута збоку, витягнута вентролатерально і зросталася з медіально розташованим середнім мозком. На цьому етапі олива вже розвинулася в товстій мозковій речовині. Таким чином, термін "бульбо-понтієве розширення" могло являти собою помилкове маркування хвостової частини ромбічної губи. Черв'як мозочка

розвивався набагато пізніше півкулі. В 11-12 тижнів – півкуля мозочка ставала такою ж товстою, як і середній мозок. У півкулі ламінарна конфігурація ставала очевидною, але центральний еозинофільний матрикс залишався присутнім. 15-16 тижнів – півкуля мозочка містила примітивне зубчасте ядро. Були визначені вузлик і клаптик, черв'як став товстим, як півкуля, і він містив кілька глибоких тріщин [119].

F. Machado-Rivas та колеги [102] досліджували білу речовину мозочка плодів людини, дане дослідження мало на меті дослідити зміни розвитку ніжок мозочка в другому та третьому триместрі вагітності. Встановлено, що верхня мозочкова ніжка виявлена у 69 %, а у 38 % – вона була симетричною. Середня мозочкова ніжка була ідентифікована в усіх суб'єктів і виглядала симетричною; у 22 % було виявлено два чітких субкомпоненти. Нижня мозочкова ніжка не виявлена в жодному суб'єкті. Спостерігалось значне збільшення об'єму для верхньої та середньої мозочкової ніжок, збільшення фракційної анізотропії і зниження ADC з терміном вагітності. Середня ніжка мозочка мала більший об'єм і фракційну анізотропію і нижчий ADC.

F. Müller [108] досліджував розвиток мозку людини протягом ембріонального періоду, від 8 (3 тижня) до 23 (8 тижня) стадії. Дослідження базувалося на вивченні 340 ембріонів із серійними розрізами та графічними реконструкціями 89 препаратів мозку. На 8 тижні внутрішньоутробного розвитку мозочок все ще був присутній у вигляді пластини, але його внутрішня опуклість значно збільшилась. Він мав радіально та тангенціально розташовані клітини, тангенціальний напрямок утворював зовнішній зародковий шар. Присутні нижні і верхні мозочкові ніжки. Присутні два каудальні мігруючі потоки (крайовий і субмаргінальний), які представляли собою понтобульбарне тіло.

Початок розвитку мозочка вже відзначався на стадіях 13 (4 тижні) і 14 (5 тижні), складався з ростральної частини, яка виходила із термінальної пластинки істмічного сегмента і утворювала верхній мозковий відділ і частину мозолистого тіла [106].

М. J. Rutten та колеги [120] дослідили мозочок плодів людини, щоб оцінити зростання об'єму мозочка плода за допомогою 3-D ультразвуку, щоб визначити, чи існує різниця між об'ємом лівої та правої півкуль мозочка віком з 20 по 40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. З даного дослідження автори отримали результати, що ліва півкуля мозочка була достовірно більшою (12,3 %, $p < 0,01$) ніж права. Ріст мозочка за два тижні зменшився з приросту в 51 % від першого вимірювання на 20 тижні до прироста на 16 % від першого вимірювання на 38 тижні.

Розвиток мозку людини протягом сьомого ембріонального тижня вивчали на серійних зрізах 88 ембріонів та готували графічні реконструкції. З 18 (7 тижня) по 20 (8 тижень) стадії півкулі головного мозку швидко розширювалися і ставали дедалі чіткішими утвореннями. На 20 (8 тижні) стадії ромбічна губа була мітотично активною у всіх частинах, і брала значну участь у формуванні проміжного шару мозочка та кохлеарних ядер. З'являлося чутливе ядро трійчастого нерва. У мозочку розвивався клітинний шар, який містив майбутні клітини Пуркін'є. Пластинка мозочка організована у зовнішні та внутрішні опуклості і тепер вона пов'язана із середнім та заднім мозком через пучки волокон [107].

М. Nowakowska-Kotas і співавт. [110] досліджували розвиток зовнішньої поверхні часток мозочка та щілин, що їх обмежували у плодів 15-28 тижнів внутрішньоутробного періоду. Аналізуючи результати дослідження, описали, що серед часток мозочка спостерігалася пропорційна зміна, а також поступове збільшення площі поверхні передньої частки та одночасне зменшення площі поверхні фолікулонодулярної частини загальної зовнішньої поверхні мозочка.

У внутрішньоутробний період розвиток мозочкової частки міг тривати по різному, через можливе диференційоване походження клітин та диверсифікований час їх міграції до певних регіонів мозочка. Це могло спричинити різні траєкторії росту зовнішніх поверхонь мозочкової частки. Досліджували 101 плід (48 – плодів чоловічої статі і 53 – жіночої статі), що відповідали 15-28 тижням життя плода. Дослідження базувались на

антропометричних вимірах та техніках підготовки у поєднанні з комп'ютерним аналізом отриманих зображень. На поверхні задньої частки мозочка найдинамічніший темп росту спостерігався у випадку передньої частки. Серед часточок мозочка спостерігалися пропорційні зміни, а також поступове збільшення площі поверхні передньої частки та одночасне зменшення площі поверхні флокулонодулярної частки мозочка загальної зовнішньої поверхні [110].

P. Zordan та колеги [142] досліджували експресію нейрогенів у мозочку плодів людини та встановили, що пронеуральні гени *Ngn1*, *Ngn2* і *Mash1* в основному експресувалися у вентрикулярний шар мозочка, гермінативний нейроепітелій, який давав початок ГАМК-ергічним попередникам, які брали участь у формуванні ядер мозочка, РСs-клітини попередники та гальмівні інтернейрони кори мозочка. Ті самі транскрипти не виявлялися в ромбічній губі, з якої виникали попередники глутаматергічних нейронів.

Диференціація клітин Пуркіньє та їх зв'язок з іншими клітинами кори мозочка, що розвивалися, були проаналізовані методом просякнення Гольджі та електронної мікроскопії в зразках людини різного пре- та постнатального віку. Три стадії дозрівання клітин Пуркіньє, які раніше були визнані в інших видів, також очевидні для людини: перша стадія займала переважно четвертий плодовий місяць (12-16 тижнів); друга стадія тривала до п'ятого, шостого та сьомого фетальних місяців (16-28 тижнів); третя стадія поширювалася на весь період внутрішньоутробного життя та перший післяпологовий рік і продовжувалася повільними темпами в подальшому. На першому етапі клітини Пуркіньє розподілялися шаром, глибиною в кілька рядів. Їх біполярні соми відносно гладкі і мали лише кілька відростків на апікальному та базальному полюсах. У 3-місячний період другого етапу клітини Пуркіньє поступово організовувалися в один ряд. Їх соми вкладалися в додаткові випадково орієнтовані дендритні процеси та численні псевдоподії. Перші, морфологічно чітко визначені синапси, з'явилися на соматичних колючках клітини Пуркіньє та на їх незрілих дендритних валах на початку другого етапу і стали більш

помітними в період з 18 по 24 тиждень. На третьому етапі дендрити вирівнювалися в площині, поперечній до листків і соматичні шипи зникали. Гілки з'являлися на вторинних і третинних дендритах між двадцять четвертим і двадцять восьмим плодовими тижнями, і продовжували збільшуватись протягом усієї третьої стадії, коли розвивалися нові дендритні гілки. Ці спостереження вказували на те, що дозрівання клітин та синаптогенез у мозочка приматів відрізнявся від цих подій, які були у не приматів за часом народження, відносною тривалістю кожної фази та загальним часом, необхідним для диференціації нейронів. Тривалий час диференціації та повільний ріст дендритів клітин Пуркін'є у людини був зумовлений чисельно складними взаємозв'язками, що існували між гранулами та клітинами Пуркін'є. Це відображення великих розмірів людських клітин Пуркін'є та їх дендритів [140].

К. А. Aldinger і співавт. [69] у цьому дослідженні систематично відображали молекулярний, клітинний і просторовий склад мозочка плодів людини шляхом поєднання лазерної мікроскопії, захоплення та одноядерної транскриптомії SPLiT-seq. Профілювали функціонально відмінні відділи та динаміка експресії генів у межах типів клітин та у всьому розвитку. Отримані гістологічні зрізи демонстрували, що молекулярна організація зачатка мозочка повторювала цитоархітектурно відмінні відділи та тимчасові типи клітин розвитку, які відрізнялися від мозочка миші.

За допомогою комп'ютера для аналізу зображень Quantimet 720 клітинність зовнішнього та внутрішнього зернистого шару, молекулярного шару вимірювали у стандартних блоках бічних та центральних часток мозочка у здорових дітей. Щільність клітин на одиницю площі встановлювали від народження до 14 років. Різні шари демонстрували різні закономірності розвитку клітин, але всі шари досягали своєї повністю зрілої клітинності до 2 років. Максимальна щільність клітин внутрішнього зернистого шару зберігалася протягом декількох років, після чого відбувалося очевидне поступове зниження щільності клітин на одиницю площі [86].

Г. Ху [134] проводив вимірювання об'єму мозочка плодів людини

гестаційним терміном від 15 до 22 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Результати дослідження показали, що ріст мозочка відбувався швидше ніж півкулі головного мозку після 17 тижнів гестації. А також відмітив, що крайні бічні відділи обох півкуль мозочка мали найменшу швидкість росту в цей період. А передня частка мозочка мала швидший ріст ніж задня частка.

Т. Lerman-Sagie та колеги [99] у своїх МРТ дослідженнях мозочка плодів людини, описували те, що МРТ плода має вищу контрастну роздільну здатність, ніж пренатальна сонографія і може сприяти диференціації нормальної тканини від аномальної. Як пренатальна нейросонографія, так і МРТ плода, дозволяли точно діагностувати пренатальну більшість аномалій задньої черепної ямки.

Досліджували розвиток кори мозочка плодів людини та проводили аналіз серійних зрізів, фарбованих по Нісслю та швидких препаратів Гольджі, відмічали зменшених срібних вкраплень, за допомогою електронних мікрофотографій та авторадіограм. Структура нашарування різко змінювалася з часом, як було детально проаналізовано для півкуль найдавнішої ділянки для диференціації. Приблизно до 10 тижнів гестації клітини розмножувались лише біля поверхні шлуночка і мігрували радіально назовні, щоб пронизити всю товщу мозочка, за винятком найвіддаленішого і розрідженого клітинного крайового шару (2-шарова стадія). Зовнішній зернистий шар вперше з'явився через 10-11 тижнів, тоді як інша група клітин сконцентрувалась під крайовим шаром (3-шарова стадія). Через 20-21 тиждень розшарування пластинки вперше стало очевидним як відносно безклітинна смуга посеред зони компактних клітин під крайовим (нині молекулярним) шаром і протягом наступних десяти тижнів кора мозочка демонструвала цю 5-шарову стадію. Приблизно на 32 тижні розшарування пластинки зникло (4-шарова стадія), а постнатально – зовнішній зернистий шар, у свою чергу, зник, коли останні його клітини мігрували всередину (конфігурація 3-шарового шару дорослого).

Популяція клітин Пуркіньє була встановлена до 13 тижнів, хоча мозочок збільшив на кілька порядків площу поверхні та об'єм. Збільшення частково було досягнуто за рахунок росту клітин, але головним чином за рахунок значної

проліферації клітин у зовнішньому зернистому шарі. У 22 тижні приблизно 30 % зовнішніх зернистих клітин, включали тимідин-Н³, під час одноразового суправітального впливу; зовнішній зернистий шар досягав максимальної кількості клітин на певній стадії після народження.

На 5-шаровій стадії приблизно з 21 по 32 тиждень взаємозв'язки між різними нейронами в корі мозочка стали дуже складними. Клітини Пуркінє розвивали висхідні розгалужені дендритні процеси з конусами росту і демонстрували короточасні короткі цитоплазматичні процеси, які поширювалися від соми у всіх відхиленнях. Нейрони клітин сформувались, але їх аксони, здавалося, ще не огортали соми Пуркінє. Менш зрілі клітини починали мігрувати із зовнішнього зернистого шару всередину через соми Пуркінє. Клітини в новоутвореному зернистому шарі були відокремлені від клітин Пуркінє щільним клубком аксонів у пластинці. Багато з цих аксонів, що закінчувалися набряками, орієнтовно трактувалися як незрілі мохові закінчення [118].

Описано механізми, що лежали в основі клітинних взаємодій, зокрема взаємодії нейронів і астроцитів, під час розвитку, функціонування та захворювання мозочка. Мозочкова глія, астроцити та глія Бергмана відігравали фундаментальну роль на кількох етапах розвитку мозочка, таких як міграція зернистих клітин, ріст аксонів, диференціювання нейронів і формування синапсів, а також у захворюваннях, пов'язаних із мозочком. Глія була ключовим посередником розвитку мозочка і ідентифікації молекул і шляхів, залучених у взаємодію нейрон-глія, сприяла кращому розумінню розвитку мозочка та пов'язаних з ним розладів. Фактори росту, що виділялись гліальними клітинами, такі як епідермальний фактор росту та трансформуючі фактори росту, контролювали органогенез мозочка [71].

Раніше вважалось, що функція мозочка пов'язана виключно з руховим контролем і координацією. Останні результати нейроанатомічних, поведінкових та візуалізаційних досліджень кардинально змінили цю точку зору. Нейроанатомічні дослідження з використанням транснейрональних індикаторів

вірусу продемонстрували, що вихід мозочка досягав великих областей неокортекса, включаючи області префронтальної та задньої тім'яної кори. Крім того, стало відомо, що мозочок взаємно пов'язаний з базальними гангліями, що свідчило про те, що дві підкіркові структури є частиною щільно пов'язаної мережі. У сукупності ці висновки з'ясовували нейроанатомічний субстрат участі мозочка в немоторних функціях, опосередкованих префронтальною та задньою тім'яною корою [129].

Гліальні клітини мозочка, особливо астроцити та олігодендроцити, характеризувалися чудовим фенотипічним різноманіттям, у якому морфологічні особливості пов'язані зі специфічними функціональними особливостями, унікальними серед гліальних клітин усієї ЦНС. Сучасні знання про розвиток глії мозочка, включали зв'язки між нейронами мозочка, астроцитами та олігодендроцитами, походження гліальних типів, а також процеси, що лежали в основі набуття ними зрілих морфологічних і функціональних властивостей. Глія Бергмана виконувала вирішальну активність рихтування, яка разом з організуючою функцією клітин Пуркін'є необхідна для досягнення нормальної моделі фоліації та нашарування кори мозочка. Регуляція синаптичної сигналізації в молекулярному та гранулярному шарі, опосередкована глією Бергмана та паренхіматозними астроцитами, а також функціональна взаємодія між клітинами-попередниками олігодендроцитів і нейронами [75].

Глія Бергмана складалася з однополярних астроцитів у корі мозочка. Гліальні клітини Бергмана розташовували свої клітинні тіла навколо клітин Пуркін'є та простягали радіальні волокна, що огортали синапси на дендритах клітин Пуркін'є. Під час дослідження волокна Бергмана продемонстрували тісний зв'язок із мігруючими зернистими клітинами, на основі цього була запропонована концепція нейрональної міграції, що керована глією. Дане дослідження класифікувало цитодиференціацію гліальних клітин Бергмана на чотири стадії: радіальну глію, міграцію, трансформацію та протоплазматичні астроцити, а потім узагальнило їхні структурні зв'язки з клітинами Пуркін'є на кожній стадії. В результаті зроблено висновок, що цитодиференціювання

гліальних клітин Бергмана відбувалося у зв'язку з міграцією, дендритогенезом, синаптогенезом і дозріванням клітин Пуркін'є [136].

С. Englund і співавт. [83] досліджуючи уніполярні клітини встановили, що вони виникають з ромбічної губи та мігрують до кінцевого пункту призначення в мозочку та дорсальному кохлеарному ядрі.

Проведене дослідження із використанням традиційної та кількісної МРТ-візуалізації для опису нормального розвитку мозочка у пренатальному та постнатальному періодах до 18 років. Автори описували нормальний розвиток і процеси дозрівання мозочка в контексті морфології, мікроструктури, метаболізму та функціонального зв'язку МРТ. Крім того, критично оцінено сильні та слабкі сторони цих досліджень і розроблено нові напрямки для майбутніх МРТ-досліджень мозочка [74].

1.3 Наукові дослідження щодо імуногістохімічних результатів мозочка людини у пренатальному періоді онтогенезу

За допомогою імуногістохімічних методів виявлено стовбурові клітини. Врахувавши те, що у НСК та їх похідних синтезуються специфічні білки, які виявляються за допомогою використання імуногістохімічних методик. Кожний білок має антитіла, які позначають флуоресцентним барвником. Цей реагент виявляв білки, які присутні у стовбурових клітинах на різних стадіях розвитку [15].

При дослідженні мозочка під час внутрішньоутробному розвитку автор А. Milosevic [105] дослідив та вказав на те, що з 13 тижнів присутня експресія синаптофізину у всіх шарах мозочка.

Встановлено, що віментин визначався в ембріогенезі у клітинах РГ НСК, які були попередниками нейронів та гліальних клітин, а також експресувався під час диференціювання нейробластів [23].

Розробка точних проекційних карт кори мозочка у людини здійснювалась за допомогою вивчення часового та просторового розподілу кількох антигенів,

що брали участь у процесах, які залежали від кальцію (Ca^{2+}): внутрішньоклітинні Ca^{2+} -рецептори, інозитол-1,4,5-трисфосфатний рецептор 1 типу (IP3R1) та ріанодіновий рецептор (RyR): Ca^{2+} -зв'язуючі білки, кальбіндин D-28k (CB), парвальбумін (PV) та синаптофізин; фосфорильовані (SMI 31) і нефосфорильовані (SMI 32) форми нейрофіламентного білка. Всі антигени вивчали в мозочку людини під час внутрішньоутробного розвитку. Результати цього дослідження показують, що імуноцитохімічні маркери з'являлися в такій послідовності: CB і обидві форми нейрофіламентного білка спостерігалися на 4–5 гестаційному тижні, PV з'явився у зовнішньому гранулярному шарі та в кількох клітинах Пуркінє на 11 гестаційному тижні, дифузне імунозabarвлення IP3R1 та синаптофізин спостерігалися на 13 гестаційному тижні, тоді як RyR спостерігався на 17–18 гестаційному тижні. Починаючи з 24 гестаційного тижня клітини Пуркінє експресували у всіх чотирьох досліджених маркерах внутрішньоклітинної сигналізації Ca^{2+} , а також дві форми нейрофіламентного білка. Одночасно виявлено компартментацію клітинного шару Пуркінє за допомогою трьох внутрішньоклітинних Ca^{2+} -сигнальних молекул (IP3R1, CB та PV) та за допомогою SMI 32 [96].

Метою цих досліджень було з'ясувати динаміку міграції гранулярних клітин у внутрішній зернистий шар у трьох різних частинах кори мозочка. Динаміка змін спостерігалась у черв'яку, півкулях мозочка та клаптиках. З цією метою досліджено 25 мозочків плодів різного віку (12,5, 15, 17,5, 19,5, 21, 31 тижнів) і один мозок 6-денного новонародженого. Результати показують стійке збільшення гранулярних клітин у внутрішньому, зернистому шарах всіх досліджуваних ділянок. Це збільшення кількості клітин тривало протягом усього періоду внутрішньоутробного розвитку. Більше того, згідно з тенденцією збільшення кількості клітин тривало навіть після народження, що свідчить про те, що принаймні деякі синаптичні зв'язки гранулярних клітин ще не встановлені. Для кожного регіону була розрахована адекватна математична модель динаміки міграції [89].

Рахується вдалим методом (з точки зору доступності та інформативності

результатів) під час дослідження та вивчення гліальної реакції астроцитів реакція на GFAP (S-100). Дослідження показали, що імуноцитохімічна реакція на GFAP (S-100) представляє собою аналог золото-субліматного методу Кахаля та на сьогоднішній день є надійною для виявлення астроцитів [28].

НСК вміщували білок нестин. Коли вони ставали на шлях спеціалізації, тоді в них з'являвся новий білок – віментин. Якщо в нейральному напрямку клітини розвивалися, то відбувалось синтезування відповідних білків – нейрофіламенту, β III-тубуліну, та інших. Якщо клітини спеціалізувалися як гліальні, то з'являлися зовсім інші маркери, наприклад S-100, або GFAP [31].

М. С. Калигин [22] зазначав те, що широко застосовуваним маркером НСК є CD 117. Аналіз експресії цього фактора в період пренатального онтогенезу людини дав можливість наблизитися до вирішення питання та встановити його використання у якості маркера НСК, або прогеніторних клітин.

С. Clouchoux та колеги [80] підтвердили своїми дослідженнями те, що експресія гену *Math1* була визначальною молекулярною характеристикою ромбічної губи. Крім того, показано, що всі три глутаматергічні типи мозочкових нейронів походять від попередників Рахб, підтвердивши, що Рахб також був маркером для ромбічної губи. Таким чином, ромбічний пул попередників губи включав клітини, які розташовувалися в шлуночкової зоні.

К. Saladin та співавт. [121] описували, що цитодиференціація гліальних клітин Бергмана проходила у кореляції з міграцією, дендритогенезом, синаптогенезом та дозріванням клітин Пуркінє. Крім того, морфологічна та молекулярна пластичність цієї нейроглії регулювалась залежно від цитодиференціації сусідніх клітин Пуркінє.

Міграція клітин гранул впливала на ламінарну структуру мозочка і тим самим впливала на функцію мозочка. Глії Бергмана походили від радіальних гліальних клітин і допомагали у радіальній міграції клітин гранул, забезпечивши міст для міграції та опосередкувавши взаємодію між глією Бергмана та гранулярними клітинами [135].

Saladin К. та співавт. [121] досліджували характеристики глії Бергмана та

механізми, що лежали в основі її впливу на радіальну міграцію гранульованих нейронів у мозочку.

Науковці провели дослідження, що ендogenous соматостатин контролював міграцію клітин гранул специфічно для коркового шару мозочка: – ендogenous соматостатин прискорював рух клітин гранул поблизу місця їх появи в межах зовнішнього зернистого шару, але значно уповільнював рух поблизу їх кінцевого пункту призначення в внутрішньому зернистому шарі і внутрішньоклітинні коливання Ca^{2+} у контролі руху клітин мозочкових гранул [91].

Проліферацію клітин вивчали в корі мозочка людини між 24 гестаційним тижнем та 12 постнатальним місяцем. Інтенсивне формування клітин було виявлено у зовнішньому зернистому шарі мозочка людини, де найвищий рівень проліферації клітин спостерігався між 28-м та 34-м тижнями гестації. Далі слідувало поступове зменшення, яке тривало до восьмого післяпологового місяця. Пізніше у розвитку, на п'ятому післяпологовому місяці, все ще 30 % клітин зовнішнього зернистого шару мічені моноклональним антитілом Ki-67, яке є специфічним для поділу клітин. Ширина зовнішнього зернистого шару залишалася незмінною з 28-го гестаційного тижня до кінця першого післяпологового місяця, коли вона починала зменшуватися і повністю зникала до 11-го постнатального місяця. Велика кількість мічених Ki-67 клітин виникала у внутрішньому зернистому шарі між 24-м та 28-м тижнями вагітності. Починаючи з 36-го тижня, індекс мічення становив менше 1 %, хоча в цьому шарі завжди було виявлено кілька мічених клітин навіть у пізньому постнатальному періоді. Мічені клітини розподілялися по всій ширині внутрішнього зернистого шару. Однак, починаючи з 34-го гестаційного тижня, майже всі мічені клітини знаходилися серед клітин Пуркіньє і безпосередньо під ними. Їх положення, ядерні особливості та випадки забарвлення клітинних відростків дозволяли припустити, що це гліальні клітини Бергмана. Протягом досліджуваного періоду в молекулярному шарі і в білій речовині мозочка було мало мічених клітин Ki-67. Цілковімовірно, що більшість із них є гліальними клітинами [68].

В. Н. Choi та колеги [79] для оцінки імунореактивності гліального

фібрилярного кислого білка у радіальній глії раннього внутрішньоутробного розвитку мозку людини, дослідили 25 плодів людини в періоді від 10 до 20 тижнів внутрішньоутробного періоду досліджував світловим та електронно-мікроскопічним імунопероксидазним методами. Наявність гліального фібрилярного кислого білка у радіальній глії було виявлено у гістологічних зрізах. Результати вказують на те, що структуру імунореактивності гліального фібрилярного кислого білка, який спостерігалася в зрізах слід інтерпретувати обережно.

Науковці досліджували апоптотичні клітини, які були продемонстровані в постнатальному мозочку гризунів. Будова цих клітин відрізнялася, і вважали гранулярними клітинами мишей та астроцитами шурів. Позначали проліферуючі та апоптотичні клітини в постнатальній корі мозочка людини, використавши антитіла проти ядерного антигену Ki-67 проліферуючих клітин та кінцевий метод мічення dUTP, опосередкований дезоксинуклеотидил трансферазою, для фрагментованої ДНК. Також імуноцитохімічно виявили деякі білки, кодовані генами, що модулювали апоптоз та специфічні маркери нейронально – гліальної диференціації. Проліферуючі клітини спостерігали від народження до 4 місяців, 31-35 % клітин виявили у зовнішньому зернистому шарі. Апоптотичні клітини були виявлені протягом перших 3 місяців і відповідали 5-7 % клітин зовнішнього зернистого шару. Значно нижчі відсотки були розраховані в інших шарах кори та білій речовині. Баланс між проліферацією та апоптозом був кількісно сприятливим для останнього, протягом першого постнатального тижня. Експресія білків BCL-2, CPP32 та інтерлейкіну-1 бета-перетворюючого ферменту регулювалась просторово та в розвитку паралельно з апоптозом. Апоптотичні клітини часто були імунореактивними CPP32/ICE, але негативними щодо BCL-2. Деякі апоптотичні клітини виявляли позитивний вплив на віментин і, рідше, на альфа-інтернексин або бета-тубулін типу III, але ніколи не експресували гліальний фібрилярний кислий білок [101].

В результаті дослідження розвитку мозочка плодів віком від 11 до 38 тижнів внутрішньоутробного розвитку використовували імуногістохімічну

експресію кальцій-зв'язуючого білка – кальретиніну. Дане дослідження засвідчило різну імунореактивність щодо кальретиніну в клітинах Пуркінє та в кількох інтернейронах мозочка на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку. Тоді як на 11 тижні імунореактивність кальретиніну не була виявлена в мозочку, що розвивався, з 18-го по 24-й тиждень експресія кальретиніну була виявлена в клітинах Пуркінє, що мігрували з нейроепітелію шлуночків, і в мігруючих інтернейронах мозочка. З 30-го по 38-й тиждень кальретинін експресувався більшістю клітин Пуркінє та мігруючими інтернейронами мозочка [113].

Під час дослідження використовували імуноцитохімічну методику. Виявлено наявність греліну, GHS-R в залозистій частині гіпофіза та ЦНС протягом усього періоду внутрішньоутробного розвитку. Нейрогормони в ніжці гіпофіза було виявлено у плодів з 32-го тижня гестації, тоді як у нейронах ЦНС ці гормони виявлялися протягом усього внутрішньоутробного періоду. Отримані результати свідчили про те, що стимуляція секреції ГН греліном не залежала від концентрації зворотного зв'язку і ці два гормони діяли як сигнали метаболічного балансу. Вивільнення ГН греліном у внутрішньоутробному житті не залежало від соматостатину. Гіпоталамо-гіпофізарна вісь, яка регулювала пульсуюче вивільнення ГН з гіпофіза, функціонально дозрівала в третьому триместрі гестації незалежно від попередньої анатомічної диференціації [95].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали дослідження

Дослідження виконано на препаратах мозочка ембріонів та плодів людини віком від 6-7 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Для дослідження дані матеріали отримано внаслідок медичних абортів та мертвонародження, у здорових жінок. Відбір досліджуваних матеріалів відбувався з урахуванням причин загибелі плодів, що не пов'язані з хворобами центральної нервової системи, препарати було отримано у КНП ВОПАБ Вінницької обласної ради м. Вінниці.

Мертвонароджені плоди масою більше 500,0 г вивчали на базі КНП ВОПАБ Вінницької обласної ради м. Вінниці (наказ МОЗ України "Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості. Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених" № 179 від 29.03.2006).

Ембріони та плоди людини було поділено на такі вікові групи (таблиця 2.1).

На рівні дефінітивного розвитку важко зрозуміти індивідуальні особливості структурної організації мозочка людини, якщо не враховувати історію його формування та становлення. Тому, найраціональнішою методологічною дією у морфологічному дослідженні насамперед є віковий підхід, в результаті даний об'єкт дослідження вивчали упродовж всього пренатального періоду онтогенезу. На різних етапах розвитку ми брали за мету дати роз'яснення причинам зміни параметрів, та структурної організації мозочка людини.

Розподіл матеріалу дослідження

№ П/П	Вік, тижні	Кількість	ТКД, мм	Маса, г
1	6-7	10	18,7±2,3	0,9±0,2
2	8-9	10	44,9±4,5	7,9±1,6
3	9-10	10	67,1±5,0	23,1±2,1
4	10-11	12	70,4±5,4	32,1±2,4
5	11-12	12	81,7±5,7	45,5±3,8
6	13-14	12	93,1±6,3	78,6±4,7
7	15-16	12	128,5±7,8	168,1±8,5
8	17-18	12	151,9±9,1	263,3±10,8
9	20-21	10	193,1±9,8	465,5±30,3
10	22-23	10	221,7±10,1	869,2±57,2
11	26-27	10	254,0±10,7	1887,2±61,3
12	30-31	10	295,3±10,9	2107,6±64,1
13	34-35	10	338,7±11,9	2531,0±72,0
14	39-40	10	379,2±19,7	3298,8±110,0
Загалом:		150	-	-

2.2 Методи дослідження

Відповідно до мети та задач наукової роботи нами були розроблені та виконані наступні методи дослідження.

2.2.1 Анатомічний метод

Визначали ТКД та ТПД з точністю до 1 мм використовуючи штангенциркуль. Масу тіла визначали з точністю до 0,1 г на електронних вагах.

За методикою Б. Ромейса [44] здійснювали вимірювання ембріонів та плодів людини до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку, після отримання

препарату (ембріону або плода) одразу проводили двадцяти чотирьох годинне бальзамування їх у 10 % розчині нейтрального формаліну, внаслідок цього отримали стабільність форми желеподібного стану об'єкта та попереджували виникнення похибки в період визначення віку.

Згідно заключення членів комісії, які займалися питаннями біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (витяг з протоколу засідання Комітету біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 11 від 16.10.2014 р.) дане дослідження виконано з урахуванням базових положень GCP (1996) Конвенції про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (1996) та об'єкти дослідження не суперечать базовим етичним нормам Гельсінської декларації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини прийнятої 59-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 році.

Виконані дослідження проведені з дотриманням виробничо-практичних рекомендацій "Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень" [19, 34, 37].

Використовуючи пошарове препарування проводили розріз шкіри паралельно остистим відросткам шийних хребців, у напрямку стрілоподібного шва до надперенісся, розгорнувши шкіру, наступний крок препарування заключався в тому, щоб відділити м'язи шиї та голови (рис. 2.1). В подальшому орієнтиром була задня дуга атланта, яку ми розрізали в напрямку стрілоподібного шва до надперенісся, в подальшому ми виконували розріз між основою та склепінням черепа в горизонтальній площині (див. рис. 2.1). Після проведених розрізів ми забирали кістки черепа та отримували вільний доступ до головного мозку (див. рис. 2.1). Після екстрагування головного мозку ми отримали вільний доступ до нашого відділу головного мозку (мозочка) для подальшого дослідження (див. рис. 2.1).

Для подальшого демонстрування макроскопічного дослідження об'єкта використовували фотоапарат Canon EOS 1000D.

Отримані препарати мозочка фіксували за двома методиками по Блюму з використанням десяти відсоткового розчину нейтрального формаліну та користуючись власною методикою [66].

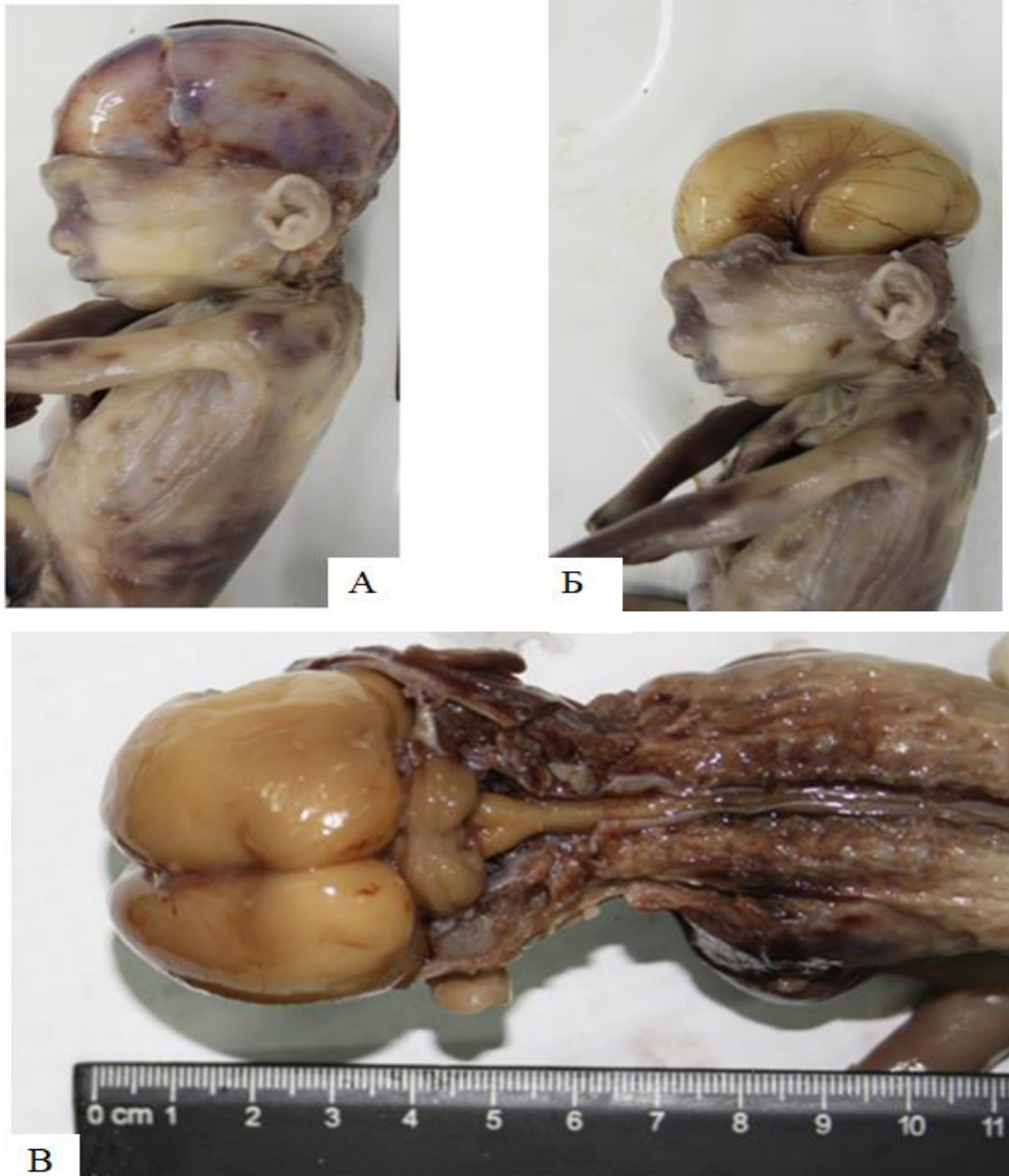


Рис. 2.1. Поетапне препарування плода терміном 17-18 тижнів внутрішньоутробного розвитку з наступним вилученням мозочка. А. – резекція шкірного покриву дорзальної ділянки шиї та основи черепа (вигляд збоку). Б. – резекція хрящів черепа (вигляд збоку). В. – резекція хрящів черепа (відділи головного мозку та мозочок). Фото Canon EOS 1000D.

2.2.2 Макрометричний метод

Макрометричне дослідження мозочка (рис. 2.2) виконували за рекомендаціями Г. Г. Автанділова [1]. Макрометричні параметри мозочка вимірювали за власною методикою штангенциркулем ШЦ-125 [64, 67].



Рис. 2.2. Загальний вигляд мозочка плода людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку (нижня поверхня). Фото EOS 1000 D.

Визначали наступні параметри мозочка:

Поперечний розмір мозочка (мм) – ширина між зовнішнім краєм лівої та правої півкуль.

Поперечний розмір півкулі та черв'яка мозочка (мм) – ширина між зовнішнім та присереднім краєм півкулі мозочка.

За допомогою електронних вагів визначали масу мозочка.

2.2.3 Загальні гістологічні методи

Мозочок нарізали на шматочки товщиною 0,5-0,8 см. А при дослідженні ембріонів проводили поетапний зріз голови. Після приготування потрібних зрізів виконували фіксацію їх в 10 % розчині нейтрального формальдегіду. Коли фіксація зрізів завершилася, зрізи промивали проточною водою і проводили зневоднення за допомогою ряду спиртів зі збільшенням їх концентрації (50-70-

90-96 %, а також абсолютний спирт).

З метою нейтралізації спирту із препаратів застосували хлороформ, в подальшому зрізи занурювали в легкоплавкий, а потім – в тугоплавкий парафін. Застосовували ефірний спирт, як проміжну речовину для виготовлення целуїдинових блоків. З целуїдинових або парафінових блоків виконували серії горизонтальних зрізів мозочка товщиною 6–8 мкм за допомогою санного мікротома. За допомогою гематоксиліну та еозину виконали забарвлення отриманих мікропрепаратів [25].

В подальшому проводили мікроскопію і цифрування гістологічних зрізів мозочка на 5-ти скельцях. Зрізи виконували через центральну частину мозочка за допомогою санного мікротома. Мікроскопію проводили за допомогою мікроскопів, таких як: Unico G380, МБС-9, а фотозахват проводили за допомогою камери Трек. Використовуючи мікроскоп ми застосовували такі збільшення: $\times 6$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$ та $\times 400$.

При проведенні мікроскопії гістологічних зрізів визначено своєрідність цитоархітекtonіки НК у ембріонів людини та встановлено локалізацію НК і їх індивідуальну клітинну будову у плодів людини.

Підрахунок щільності шарів мозочка у внутрішньоутробному періоді розвитку людини виконували за власною методикою [65], яка полягала в тому, що проводили серійні зрізи утворів нервової тканини товщиною 10-12 мкм, препарат забарвлювали гематоксиліном та еозином, проводили обробку процифрованих гістологічних зрізів за допомогою комп'ютерної програми Tour View (серія № С1406240051) (рис. 2.3), на кожен з п'яти гістологічних зрізів наносили по п'ять ділянок площею 0,01 мм x 0,01 мм, після чого виконували підрахунок клітин з отриманих 25 ділянок відповідного шару і визначали щільність клітин за формулою:

$$P = \frac{D1 + D2 + \dots + D25}{25}$$

P – щільність клітин вимірюваного шару;

D_{1.....25} - кількість клітин на одній вимірюваній площі;

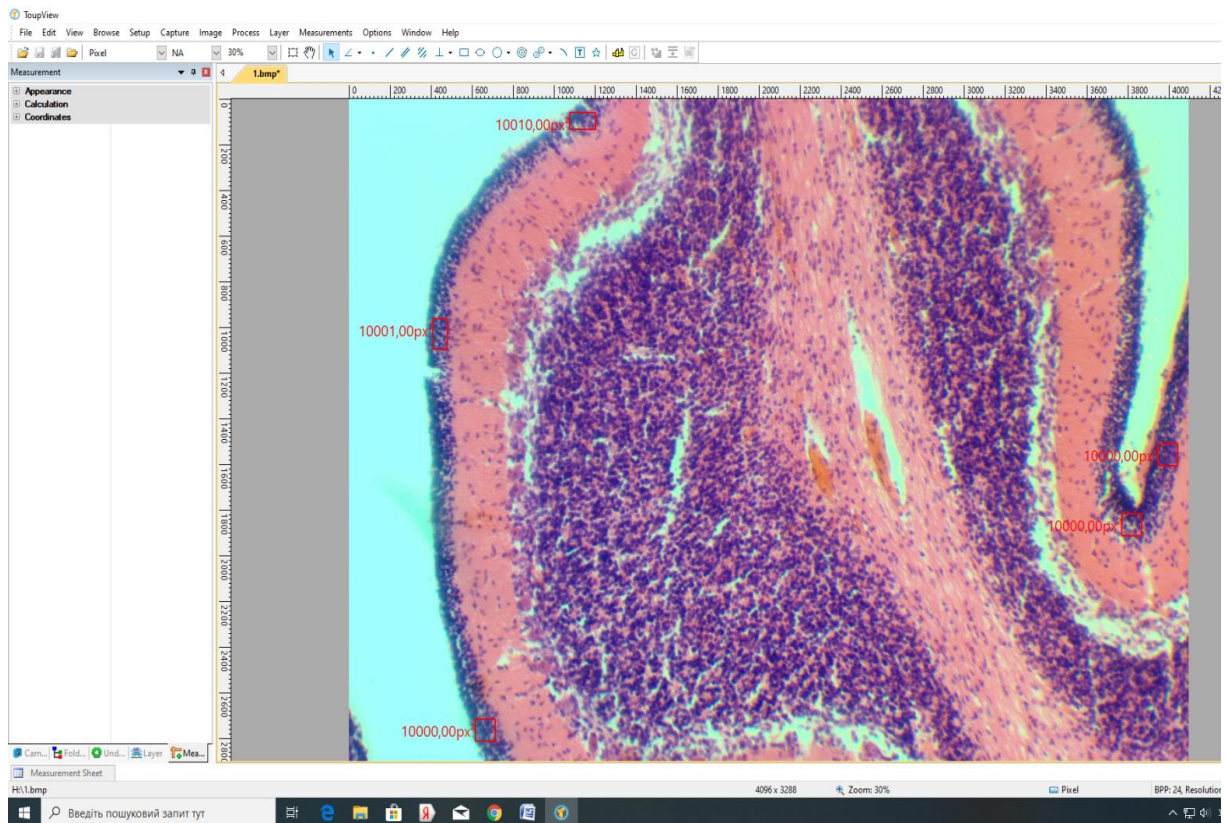


Рис. 2.3. Спосіб визначення щільності клітин шарів утворів центральної нервової системи у пренатальному періоді онтогенезу людини. $\times 40$.

2.2.4 Нейрогістологічні методи

Для визначення ступеню диференціації нейронів застосовано забарвлення толуїдиновим синім [25, 44].

Метока Ніссля передбачала, що готові гістологічні препарати після депарафінізації опускали в 0,1 % розчин хлорид толонію (толуїдиновий синій), далі проводили його нагрівання на водяній бані до появи пару. Після чого розчин охолоджували і ми промивали спочатку дистильованою водою, а потім 70 % спиртом, в подальшому виконували диференціювання в 96 % спирті, занурювали в безводний спирт, потім в диметилбензол (ксилол) та диференціювали в каєптуовій олії. Далі було проведено мікроскопічну перевірку і при недостатній диференціації було повторено попередні етапи диференціювання. На завершення було проведено зневоднення 100 % етанолом, очищення за допомогою фільтрувального паперу та проведено нанесення бальзаму і покривного скла.

Дана методика (Ніссля), яка використовувалась для забарвлення нервової

тканини дала можливість ідентифікувати особливий для нейронів склад білків, котрий розташовувався в дендритах та цитоплазмі, побачити інші комплекси РНК і важливі білки (ядерце, гетерохроматин). Забарвлення відбувалося таким чином: білки та нуклеопротейди забарвлювалися в інтенсивно синій колір або фіолетовий колір; блідо-синім забарвлювалася цитоплазма.

2.2.5 Імуногістохімічні методи дослідження

За останні роки виконано дуже багато досліджень та встановлено, що за рахунок особливостей структурної та функціональної будови переважна кількість НК мали своєрідні (специфічні) протеїни, окрема частина з них з'єднана з органелами клітинного скелету, а решта – не становили суттєвої особливості для решти клітин організму. Присутність певних протеїнів в постмітотичних клітинах слугували доказом нейрональної диференціації. Дослідження, під час яких використовували імуноцитохімічне виявлення, дали змогу вибірково помітити клітини, що відносились до тканин нервової системи. Часто використовувались імуногістохімічні маркери, щоб провести оцінку НК в нормальному стані та при патологічних станах. Ці маркери можна застосовувати при діагностиці злоякісних захворювань ЦНС [27].

Імуногістохімічні методи дослідження виконували на целоїдинових або парафінових блоках, із застосуванням стрептавідин-біотинового методу ("DAKO" (Данія), LSAB2 Systems, HRP) врахувавши протоколи, які рекомендував виробник ІГХ-реактивів.

Парафінові гістологічні зрізи мозочка товщиною 5-7 мкм поміщали на адгезивні скельця. Потім проводили зневоднення, а також депарафінізацію зрізів і виявляли антигенні детермінанти методом кип'ятінням в 0,1 М цитратному буфері з рН=6,0 тривалістю двадцять хвилин. Після обробки в диметилбензолі (ксилолі) і спиртах, гістологічні зрізи промивали в 0,1 М PBS (рН=7,4), обробляли 0,1 % розчином трипсину на TBS (рН=7,6) упродовж тридцяти хвилин при t 37 °C у вологій камері.

За допомогою фільтрувального паперу просушували скельця навколо

мікропрепарату, в подальшому на них наносили фіксуєчий розчин 5 % BSA та чекали десять хвилин. Опісля – зливали надлишок фіксуєчого розчину і на тридцять хвилин обробляли потрібною кількістю первинних антитіл. Застосовували кролячі та мишачі моноклональні антитіла в якості первинних антитіл. Антитіла змивали за допомогою PBS. Приготувавши субстратний розчин DAB+Chromogen, покривали цим розчином мікропрепарати на 10 хвилин. Після десяти хвилин змивали розчин, що був нанесений і промивали мікропрепарати трьома порціями очищеної (дистильованої) води. Після чого промиті препарати фарбували гематоксиліном.

Врахувавши завдання та мету дослідження, із великої кількості моноклональних антитіл до нейроспецифічних білків було обрано та задіяно наступні їх маркери:

1. Віментин – відігравав значну роль у закріпленні органел та підтримці їх розташування у цитоплазмі, який мав в своєму складі 310 амінокислот та молекулярну масу 57 кДа. Використовувався як маркер радіальної глії та мігруючих клітин.

В дослідженні застосовано клони антитіл до віментину Vim 3B4, який мав активне розведення 1:100-1:200. Після використання антитіл до віментину ми отримали забарвлення в коричневий колір цитоплазми імунопозитивних клітин, а ядра решти клітин – в синій.

2. Синаптофізин – являв собою глікопротеїд мембрани синаптичних пухирців та взаємодіяв із синаптобревіном з молекулярною масою 38 кДа.

В дослідженні застосовано клони антитіл до синаптофізину SY38, що мали активне розведення 1:10-1:20. Після використання антитіл до синаптофізину ми отримували забарвлення в коричневий колір цитоплазми імунопозитивних клітин, а ядра решти клітин – в синій.

3. Ki-67 – був ядерним негістоновим білком, який експресувався у проліферуючих клітинах і був необхідним для підтримки клітинної проліферації, з молекулярною масою 345 і 395 кДа.

В дослідженні застосовано клони антитіл до Ki-67 MIB-1 (готові до

використання). Після використання антитіл до Ki-67 з'являлося забарвлення в коричневий колір ядер імунопозитивних клітин.

4. Vcl-2 – внутрішньоклітинний білок, молекулярна маса якого становила 26 кДа.

В дослідженні застосовано клони антитіл до Vcl-2 Clon 124, активне розведення становило 1:100-1:200. Після проведеної реакції встановлено, що цитоплазма імунопозитивних клітин забарвлювалася зернисто або дифузно в коричневий колір. Виконували дане ІГХ дослідження на базі КНП ВОПАБ Вінницької обласної ради м. Вінниці.

2.2.6 Морфометричні методи

Застосування методів кількісного аналізу в наукових гістологічних дослідженнях було більш ефективним, тому що ці методи підсилювали якісну інформацію морфологічного експерименту або дослідження та кількісні характеристики в великій мірі збільшуючи точність та об'єктивність одержаних висновків.

Було зроблено стандартизовані стадії виготовлення і дослідження гістологічних зрізів для того, щоб отримати правильні та більш точні результати морфометричного дослідження, вони включали в себе забір препаратів мозочка та його фіксацію і виготовлення мікроскопії зрізів.

Об'єктивні фактори, які впливали на достовірну інтерпретацію отриманих результатів гістометричного дослідження враховували методику вироблення гістологічних зрізів, а також різновидність використаної оптичної апаратури.

Виконане дослідження на цифровому зображенні гістологічних препаратів мозочку, яке отримано з цифрової камери TREK (UCMOS14000KPA), а також з використанням мікроскопів: Unico G380, МБС-9. При проведенні каріоцитометрії та гістометрії було застосовано програмне забезпечення "Tour View 3.7" (з ліцензією версії: ×64, 3.7.3036).

На гістологічних зрізах мозочка людини проводили комп'ютерну гістометрію ядер мозочка (зубчасте ядро, коркоподібне ядро, кулясте ядро, ядро

вершини) та всіх шарів мозочка. В кожному з досліджених гістологічних препаратів вимірювання ядер мозочка здійснювали на 5-х зрізах, які виконували через середину мозочка та в 5 полях зору. При проведенні відцифрованої гістометрії вимірювали розміри – найбільший поздовжній та поперечний, площу мозочкових ядер у всіх мікропрепаратах (по периферії ядра, по зовнішньому контуру нейробластів) та проводили визначення їх середнього значення (рис. 2.4-2.5). На аналогічних зрізах визначали товщину всіх шарів мозочка між найбільш віддаленими точками та найбільш наближеними.

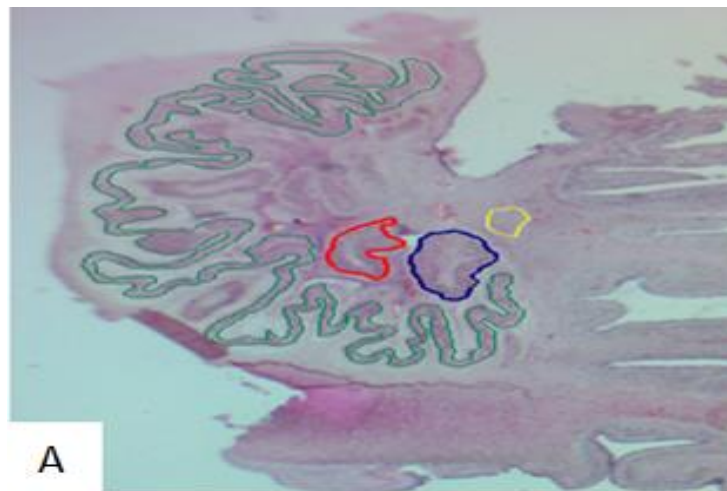


Рис. 2.4. Приклад вимірювання площі ядра плода людини 26-27 тижнів гестації. $\times 6$.

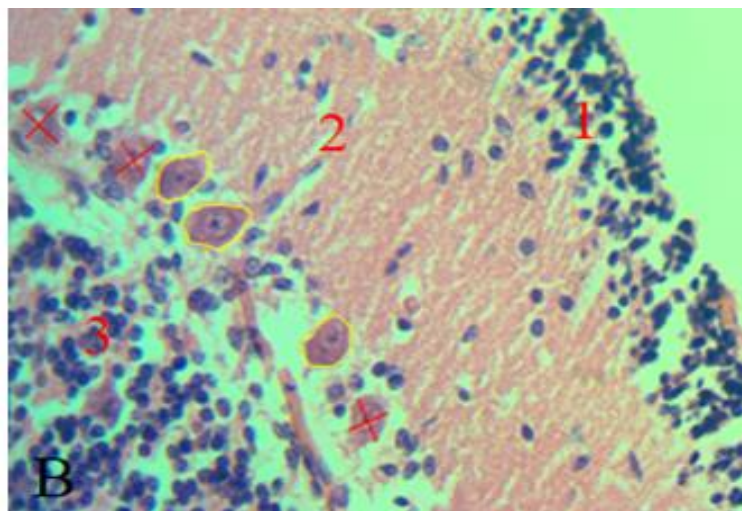


Рис. 2.5. Приклад вимірювання площі клітини Пуркінє мозочка плода людини 38-39 тижнів гестації. $\times 400$.

Отримані результати імуногістохімічної реакції кожного гістологічного зрізу оцінювали шляхом підрахунку забарвлених клітин та їх відсоток при збільшенні $\times 400$ у полі зору мікроскопа Unico G380, а також у кожному випадку розглядали 500 клітин в десяти полях зору.

Насамперед оцінювали місце розташування експресії маркера: ядро, ядро-цитоплазма, цитоплазма та позаклітинно. Враховували кожен локалізацію та характер реакції: гранулярна або дифузна. Проводили оцінку отриманої інтенсивності реакції окремо для кожного ядерного компонента, а також цитоплазматичного. Коли ми спостерігали експресію певного маркера поза клітиною, то використовували якісну шкалу для її оцінки (рис. 2.6). Насамперед виконували порівняння профарбовування з навколишньою речовиною мозку, якщо спостерігалася різниця у забарвленні, тоді виконували оцінку згідно якісної шкали [38].



Рис. 2.6. Якісна шкала для оцінки експресії імуногістохімічних маркерів.

Цитоплазматична експресія оцінювалася завдяки використанню напівкількісної шкали, оцінка ступеня забарвлення: 0 (відсутня) – відсутнє забарвлення у клітинах, 1 (слабка) – до 30 % клітин, що відреагували позитивно, 2 (помірна) – 31–60 %, 3 (сильна) – 60 % і більше забарвлених клітин [130].

Проводили оцінку активності поділу НК у досліджуваних препаратах мозочків за ядерною експресією Ki-67 ("ДАКО", клон MIB-1 (Данія)) у балах: 0 балів = 0-5 % клітин з міченими ядрами, 1 бал = 6-25 %, 2 бали = 26-50 %, 3 бали = 51-75 %, 4 бали = 76-100 % клітин з імунопозитивними ядрами. Після того, як визначили рівень експресії маркера Ki-67: низький рівень відповідав кількості балів 0 і 1, помірний – 2 і 3 бали, а 4 бали – високий рівень експресії [130].

2.2.7 Статистичні методи дослідження

Одержані цифрові дані при вимірюванні органів та морфометрії були опрацьовані використовуючи програмне забезпечення “Statistica 6.1” (ліцензійний №BX XR901E246122FA) та Microsoft Excel 2016. Кожні параметри, які ми досліджували, в кожній віковій групі занотовувалися у розрахункову таблицю. Проводили поетапно статистичний аналіз [14, 53]. Насамперед, була сформована база з даними та статистичним описом ознак, які ми досліджували.

В подальшому перевіряли достовірність поділу в отриманих інтервалах значень, усереднені ознаки та середнє квадратичне відхилення та міру розсіяння значень випадкової величини відносно середнього значення розподілу (дисперсію).

Щоб виявити різницю між різними параметрами в індивідуальній групі по віку, було визначено важливість статистичної різниці між незалежними даними з використанням t-критерія Стьюдента, врахувавши, що поділ значень був нормальним і дисперсія була рівна в даних групах для порівняння. У випадку, коли задані умови не виконувались використовували U-критерій Мана-Уїтні. Ці критерії дали можливість визначити ймовірність, що дві вибірки (середнє їхнє значення) можна віднести до однієї генеральної сукупності. У випадку, коли ймовірність (p) нижче даного рівня значущості ($p < 0,05$), вважалося, що вибірки відносяться до різних генеральних сукупностей.

РОЗДІЛ 3
МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА СТРУКТУРНА
ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЧКА ЕМБРІОНІВ ТА ПЛОДІВ
ЛЮДИНИ 6-12 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Під час проведення досліджень ГМ ембріонів людини 6-7 тижнів ГТ виконували горизонтальний гістологічний зріз препарату через верхній край заднього мозку та покрівлю середнього мозку. Було виявлено порожнину середнього мозкового міхура, а також порожнину заднього мозку (4-й шлуночок), які знаходилися в оточенні стінки НТ (рис. 3.1).

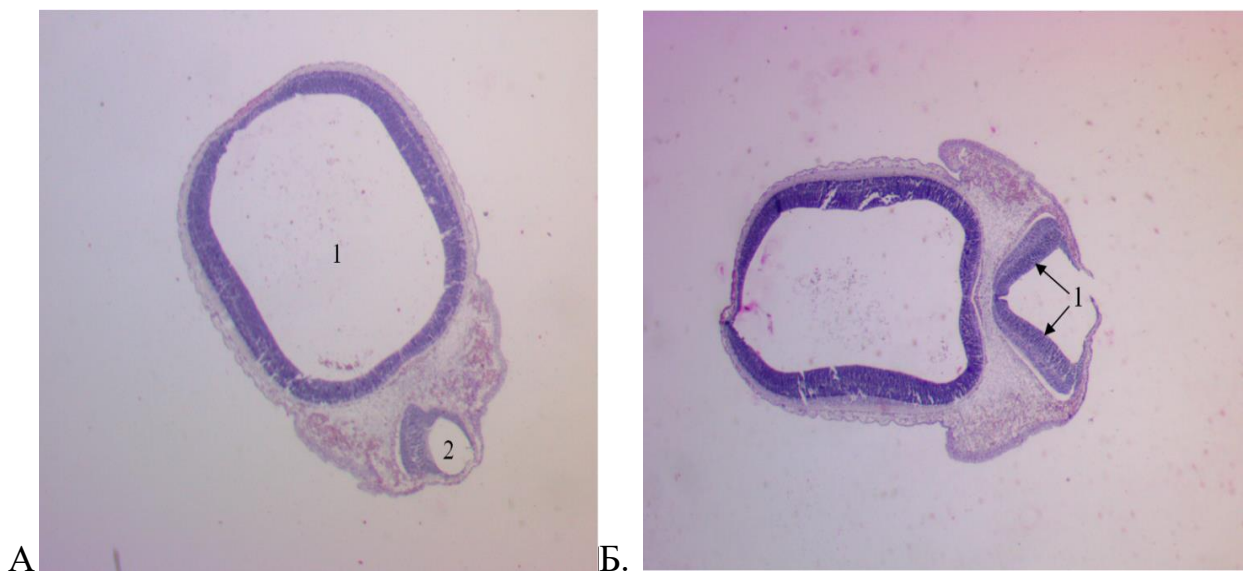


Рис. 3.1. Зрізи відділів ГМ ембріона 6-7 тижнів. А. – На межі покрівлі середнього мозку та верхнього краю заднього мозку: 1 – порожнина середньомозкового міхура; 2 – порожнина заднього мозку (4-й шлуночок). Гематоксилін-еозин; $\times 20$. Б. – На межі задньої частини стику середнього та заднього мозку: 1 – крилоподібна пластинка. Гематоксилін-еозин; $\times 20$

На даному гістологічному зрізі встановлено площу порожнини четвертого шлуночка – $(0,101 \pm 0,005)$ мм², а також поздовжній розмір порожнини 4-го шлуночка – $(0,82 \pm 0,04)$ мм та поперечний розмір – $(0,91 \pm 0,04)$ мм. Між

частинами НТ від середнього до заднього мозку відстань становила $(0,41 \pm 0,02)$ мм.

При дослідженні товщини стінки НТ в ділянці 4-го шлуночка відмічалася розбіжність: у задній частині $(24,7 \pm 1,3)$ мкм, у передній – $(199,8 \pm 9,8)$ мкм. Поверхня НТ, яка охоплювала порожнину середньомозкового міхура мала три шари: нейроепітеліальний, мантійний і крайовий, але чіткої границі між цими шарами на гістологічному препараті не визначалося.

Під час дослідження гістологічних зрізів ГМ ембріонів 6-7 тижнів, які були виконані горизонтально посередині стику metencephalon та mesencephalon, перешийок ромбоподібного мозку розташовувався між ними (рис. 3.2).

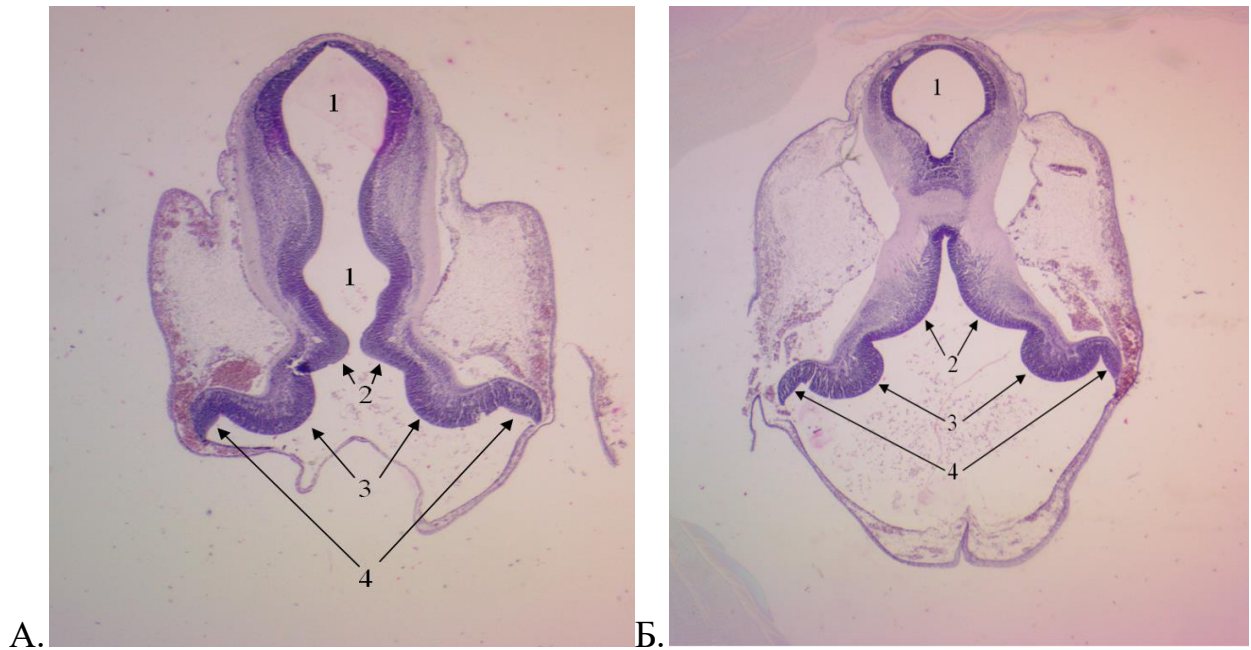


Рис. 3.2. Зріз ГМ ембріона 6-7 тижнів. А. – зріз виконаний через медіальну частину стику середнього та заднього мозку: 1 – порожнина середньомозкового міхура; 2 – базальна пластинка; 3 – крилоподібна пластинка; 4 – ромбічна губа. Гематоксилін-еозин; $\times 20$. Б. – зріз виконаний через передню частину стику середнього та заднього мозку: 1 – порожнина середньомозкового міхура; 2 – базальна пластинка; 3 – крилоподібна пластинка; 4 – ромбічна губа. Гематоксилін-еозин; $\times 20$.

Задній мозок, який у вигляді базальної пластинки, був розташований

позаду перешийка, а збоку від нього була розміщена межова борозна та крилоподібна пластинка і ромбічна губа. Середній мозок був розташований попереду перешийка, що був представлений базальною пластинкою та крилоподібною пластинкою; між ними розміщувалась межова борозна. В ділянці ромбоподібного мозку, на рівні перешийку, четвертий шлуночок з'єднувався з порожниною середнього мозкового міхура (див. рис. 3.2).

У процесі дослідження морфометричних параметрів визначили площу порожнини 4-го шлуночка, яка становила $(1,71 \pm 0,09)$ мм², а площа базальної пластинки metencephalon відповідала $(0,215 \pm 0,010)$ мм². Її довжина займала – $(0,40 \pm 0,02)$ мм; площа крилоподібної пластинки заднього мозку – $(0,44 \pm 0,02)$ мм², а довжина – $(0,81 \pm 0,04)$ мм; площа ромбічної губи – $(0,110 \pm 0,005)$ мм², довжина – $(0,40 \pm 0,02)$ мм.

В ділянці 4-го шлуночка товщина стінки НТ на межі базальної пластинки становила – $(429,8 \pm 22,3)$ мкм, КП становила – $(486,9 \pm 23,4)$ мкм, ромбічної губи становила – $(300,5 \pm 14,2)$ мкм. НТ на межі базальної пластинки мала такі шари та товщину: нейроепітеліальний шар – $(250,1 \pm 12,0)$ мкм, мантійний шар – $(101,3 \pm 4,7)$ мкм, та крайовий шар – $(70,1 \pm 3,6)$ мкм.

При огляді гістологічних зрізів ГМ ембріонів 6-7 тижнів, горизонтальний зріз проводився через передню частину стику mesencephalon та metencephalon, встановлено, що місце їх стику викликало появу lamina basalis (базальної пластинки) (див. рис. 3.2).

НТ на межі крилоподібної пластинки складалася з шарів, які мали товщину: нейроепітеліальний шар – $(340,0 \pm 17,0)$ мкм, мантійний – $(110,6 \pm 5,2)$ мкм, крайовий – $(40,3 \pm 1,8)$ мкм.

НТ, яка обмежувала 4-й шлуночок на межі ромбічної губи мала такі шари і їх товщину: нейроепітеліальний шар – $(250,7 \pm 11,1)$ мкм, мантійний – $(30,1 \pm 1,4)$ мкм.

На зрізі площа порожнини четвертого шлуночка становила – $(6,50 \pm 0,34)$ мм². Поперечний розмір порожнини четвертого шлуночка складав – $(3,60 \pm 0,18)$ мм, а поздовжній – $(3,80 \pm 0,19)$ мм.

Досліджено, що довжина lamina basalis заднього мозку була – $(1,50 \pm 0,07)$ мм та площа – $(1,00 \pm 0,05)$ мм², lamina pterygoidea відповідно також мала довжину – $(0,90 \pm 0,04)$ мм та площу $(0,54 \pm 0,02)$ мм², ромбічна губа – $(0,40 \pm 0,02)$ мм та $(0,120 \pm 0,006)$ мм² відповідно.

В ділянці 4-го шлуночка товщина стінки НТ на межі lamina basalis становила – $(750,0 \pm 39,0)$ мкм, а КП – $(580,3 \pm 30,2)$ мкм та ромбічної губи – $(223,8 \pm 11,6)$ мкм. НТ, яка обмежувала 4-й шлуночок на межі lamina basalis мала такі шари та товщину: нейроепітеліальний шар – $(198,1 \pm 10,3)$ мкм, мантійний – $(353,5 \pm 18,4)$ мкм, крайовий шар – $(110,3 \pm 5,7)$ мкм.

НТ, яка обмежувала 4-й шлуночок на межі крилоподібної пластинки мала наступні шари та товщину: нейроепітеліальний шар – $(347,4 \pm 18,0)$ мкм, мантійний – $(140,1 \pm 7,3)$ мкм, крайовий – $(45,1 \pm 2,3)$ мкм. На рівні ромбічної губи – мала такі шари та товщину: нейроепітеліальний шар – $(223,8 \pm 11,6)$ мкм, мантійний – $(45,3 \pm 2,3)$ мкм.

У процесі дослідження мозочка плода людини 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку ми встановили наявність таких шарів: вентрикулярний шар, проміжний шар, молекулярний та зовнішній зернистий (рис. 3.3).

Після морфометричного дослідження ми отримали такі виміри: товщина всіх шарів ППМ склала – $(1675,0 \pm 79,0)$ мкм, зовнішнього зернистого шару – $(28,2 \pm 1,2)$ мкм, молекулярного шару – $(20,6 \pm 1,0)$ мкм, проміжного шару – $(1590,0 \pm 74,0)$ мкм, вентрикулярного шару – $(36,3 \pm 1,7)$ мкм.

При дослідженні товщина усіх шарів ЛПМ – $(1643,0 \pm 76,0)$ мкм, зовнішній зернистий шар – $(28,0 \pm 1,2)$ мкм, молекулярний шар – $(20,1 \pm 1,0)$ мкм, проміжний шар – $(1559,0 \pm 75,0)$ мкм, вентрикулярний шар – $(36,2 \pm 1,8)$ мкм.

Встановлено щільність НСК у вентрикулярному шарі мозочка – $(134,0 \pm 3,9)$ клітини на $0,01$ мм². У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(151,0 \pm 4,1)$ клітина на $0,01$ мм². У проміжному шарі – $(74,0 \pm 3,0)$ клітин на $0,01$ мм². Ми відмітили, що найменша щільність клітин у молекулярному шарі – $(22,0 \pm 0,8)$ клітини на $0,01$ мм² (рис. 3.4).

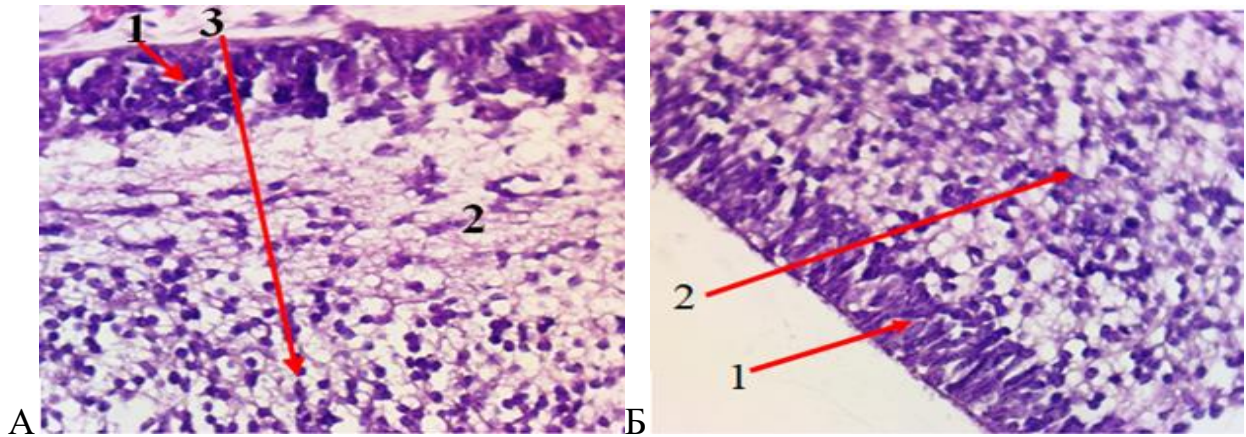


Рис. 3.3. Мозочок плода людини 8-9 тижнів. А. – горизонтальний переріз мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – проміжний шар. Гематоксилін-еозин; $\times 400$. Б. – горизонтальний переріз мозочка: 1 – вентрикулярний шар, 2 – проміжний шар. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.

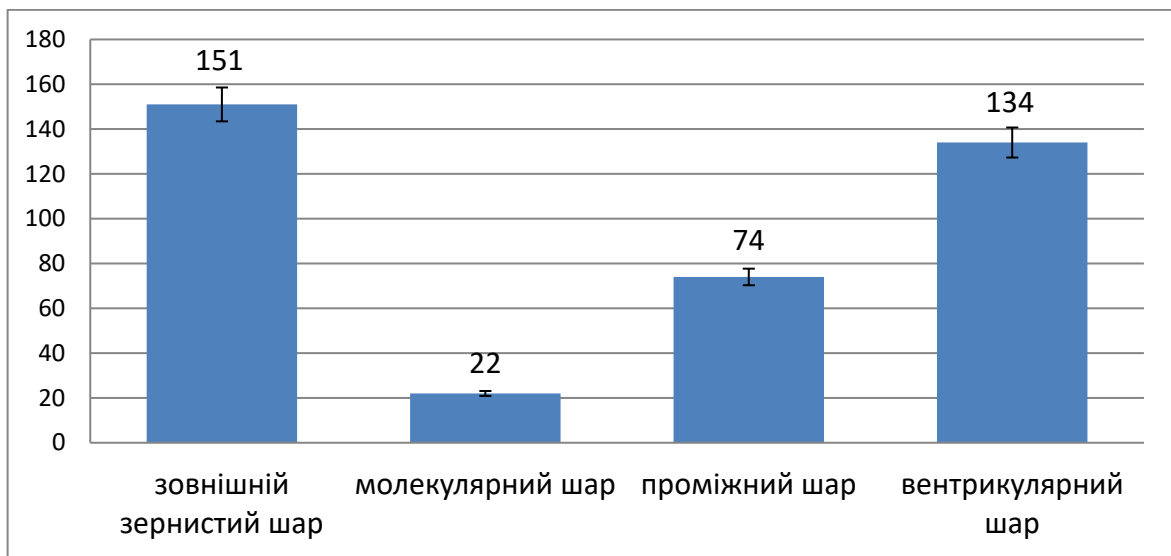


Рис. 3.4. Щільність нейральных стовбурових клітин в шарах мозочка ембріона людини віком 8-9 тижнів.

Зовнішній зернистий шар представлений кулястими недиференційованими клітинами, які мали площу – $(641,1 \pm 28,9)$ мкм², молекулярний шар представлений НСК, які мали площу – $(472,9 \pm 23,7)$ мкм², проміжний шар НСК – $(492,2 \pm 23,1)$ мкм², вентрикулярний шар представлений нейробластами – $(436,1 \pm 21,8)$ мкм².

У ембріонів людини 8-9 тижнів внутрішньоутробного розвитку міграція НСК проходила у радіальному напрямку, а зовнішнього зернистого шару – у тангенціальному напрямку, що характерно для даного вікового періоду.

Поділ (проліферація) клітин став значно інтенсивніший у вентрикулярному шарі, а також у зовнішньому зернистому шарі cerebellum, і спостерігали меншу інтенсивність у проміжному шарі (рис. 3.5).

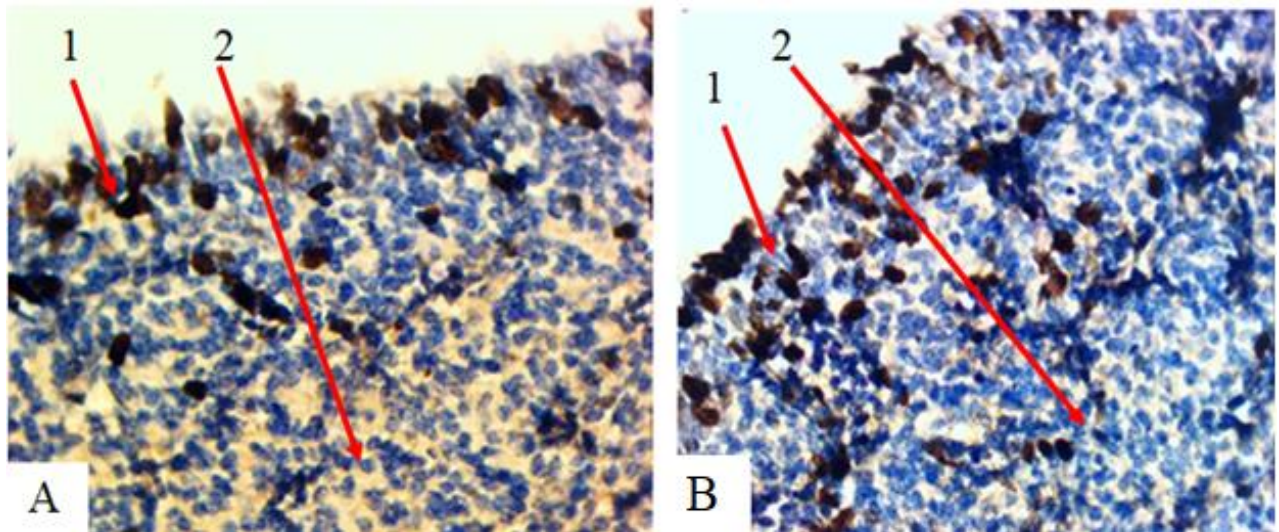


Рис. 3.5. Проліферація у півкулях мозочка 8-9 тижнів. А. 1 – вентрикулярний шар, 2 – проміжний шар. Кі-67; $\times 400$. В. 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – проміжний шар. Кі-67; $\times 400$.

Нами було встановлено, що при використанні віментину волокна РГ брали початок від вентрикулярного шару та пронизували всі шари мозочка у РН та волокна РГ закінчувалися у зовнішньому зернистому шарі. Віментин експресувався у волокна РГ відносно помірно у проміжному шарі, а відносно сильно у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах. Під час морфометрії волокон радіальної глії довжина коротких волокон становила – $(120,8 \pm 5,7)$ мкм, довгих – $(195,3 \pm 9,4)$ мкм (рис. 3.6).

При використанні імуногістохімії експресія синаптофізину в даному терміні була незначно виражена у всіх шарах мозочка (рис. 3.7).

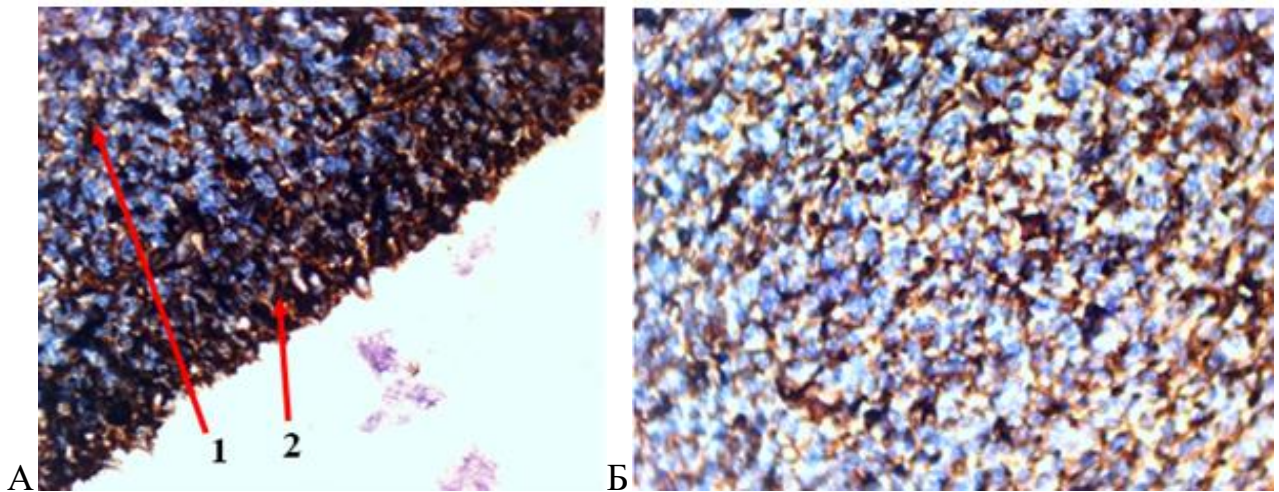


Рис. 3.6. Горизонтальний зріз мозочка 8-9 тижнів. А. 1 – проміжний шар, 2 – вентрикулярний шар. Віментин; $\times 400$. В. – проміжний шар. Віментин; $\times 400$.

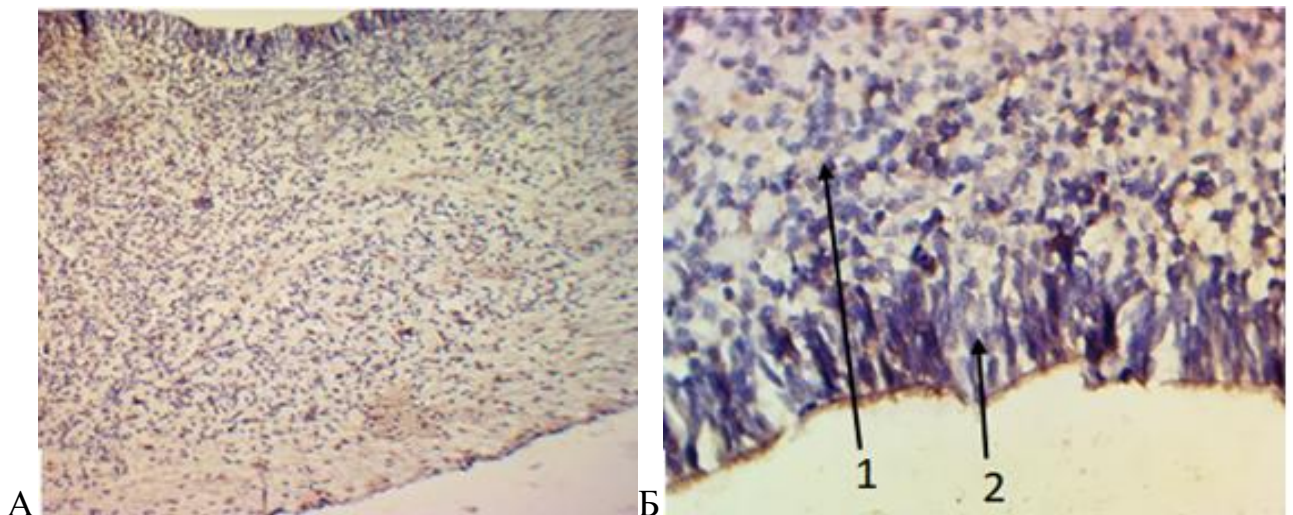


Рис. 3.7. Горизонтальний зріз півкуль мозочка 8-9 тижнів. А. Синаптофізин; $\times 100$. В. 1 – вентрикулярний шар, 2 – проміжний шар. Синаптофізин; $\times 400$.

Дослідивши гістологічні зрізи мозочка плодів людини 9-10 тижнів внутрішньоутробного розвитку ми встановили наявність таких шарів: вентрикулярний, проміжний, молекулярний та зовнішній зернистий.

Провівши гістометрію мозочка ми отримали: товщина всіх шарів ППМ склала – $(1599,9 \pm 88,8)$ мкм, зовнішнього зернистого шару – $(30,2 \pm 1,6)$ мкм, молекулярного шару – $(21,9 \pm 1,2)$ мкм, проміжного шару – $(1510,0 \pm 83,8)$ мкм, вентрикулярного шару – $(37,8 \pm 2,1)$ мкм.

Встановлено: товщина усіх шарів ЛПМ – $(1633,6 \pm 90,8)$ мкм, зовнішнього зернистого шару – $(30,9 \pm 1,7)$ мкм, молекулярного шару – $(22,4 \pm 1,2)$ мкм, проміжного шару – $(1542,5 \pm 85,7)$ мкм, вентрикулярного шару – $(37,8 \pm 2,1)$ мкм.

Встановлено щільність НСК у вентрикулярному шарі мозочка – $(149,6 \pm 8,3)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(168,7 \pm 9,4)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У проміжному шарі – $(71,9 \pm 4,0)$ клітина на $0,01 \text{ мм}^2$. Ми відмітили, що найменша щільність клітин у молекулярному шарі – $(38,4 \pm 2,1)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$.

Вентрикулярний шар представлений нейробластами, які мали площу – $(444,3 \pm 25,0)$ мкм², проміжний та молекулярний шари представлені НСК, які мали площу – $(499,7 \pm 27,8)$ мкм² та $(484,1 \pm 26,9)$ мкм², тоді як зовнішній зернистий шар представлений кулястими недиференційованими клітинами, які мали площу – $(641,1 \pm 35,6)$ мкм²,

Міграція НСК відбувалася у двох напрямках: радіальному – із вентрикулярного шару і тангенціальному – із зовнішнього зернистого шару.

Оцінивши проліферацію НСК за допомогою білка Ki-67 ми відмітили високу інтенсивність проліферації у зовнішньому зернистому та вентрикулярному шарах, тоді як у проміжному та молекулярному шарах вона мала меншу інтенсивність.

Дослідивши волокна РГ нами було встановлено, що волокна радіальної глії пронизували усі шари в напрямку від вентрикулярного шару до зовнішнього зернистого. Сильну експресію віментину ми виявили у зовнішньому зернистому та вентрикулярному шарах, тоді як у проміжному та молекулярному – відносно помірна, також ми встановили довжину волокон радіальної глії: короткі волокна становили $(122,8 \pm 6,8)$ мкм, довгі – $(197,7 \pm 11,0)$ мкм.

Дослідивши синаптичні зв'язки та мієлінізацію волокон радіальної глії за допомогою ПХ маркеру синаптофізину, встановлено незначно виражену його експресію у всіх шарах мозочка в терміні 9-10 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

У процесі дослідження морфології мозочка плодів 10–11 тижнів, ми

отримали наступні макрометричні вимірювання частин cerebellum: поперечний розмір мозочка – $(12,0 \pm 0,4)$ мм. Макрометричні параметри ЛПМ: поздовжній розмір – $(6,0 \pm 0,2)$ мм, висота – $(4,0 \pm 0,3)$ мм, поперечний розмір – $(4,0 \pm 0,2)$ мм. Макрометричні параметри ППМ: поздовжній розмір – $(6,0 \pm 0,2)$ мм, висота – $(4,0 \pm 0,3)$ мм, поперечний розмір – $(4,0 \pm 0,2)$ мм. Макрометричні параметри черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(4,0 \pm 0,1)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(3,0 \pm 0,1)$ мм, висота черв'яка – $(3,0 \pm 0,1)$ мм. Маса мозочка – $(400,0 \pm 20,0)$ мг. Поверхні мозочка гладенькі.

Дослідивши гістологічні зрізи мозочка плодів людини 10-11 тижнів внутрішньоутробного розвитку, нами було встановлено наявність таких шарів: вентрикулярний, проміжний, молекулярний та зовнішній зернистий.

Встановивши наявність шарів, виконавши гістометрію та ми встановили: товщина всіх шарів ППМ склала $(1581,9 \pm 87,9)$ мкм, зовнішнього зернистого шару – $(29,5 \pm 1,6)$ мкм, молекулярного шару – $(20,5 \pm 1,1)$ мкм, проміжного шару – $(1495,6 \pm 83,1)$ мкм, вентрикулярного шару – $(36,3 \pm 2,0)$ мкм.

При дослідженні: товщина усіх шарів ЛПМ – $(1589,8 \pm 88,3)$ мкм, зовнішнього зернистого шару – $(29,9 \pm 1,7)$ мкм, молекулярного шару – $(20,9 \pm 1,2)$ мкм, проміжного шару – $(1502,7 \pm 83,5)$ мкм, вентрикулярного шару – $(36,3 \pm 2,0)$ мкм.

Встановлено щільність НСК у вентрикулярному шарі мозочка – $(198,4 \pm 11,0)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(191,5 \pm 10,6)$ клітина на $0,01 \text{ мм}^2$. У проміжному шарі – $(65,3 \pm 3,6)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. Ми відмітили, що найменша щільність клітин у молекулярному шарі – $(62,9 \pm 3,5)$ клітини на $0,01 \text{ мм}^2$.

В даному терміні гестації відбувалася міграція НСК у двох напрямках: тангенціальному – із зовнішнього зернистого шару та радіальному – із вентрикулярного шару в напрямку зовнішнього зернистого шару.

Високу проліферацію білка Ki-67 ми встановили у зовнішньому зернистому та вентрикулярному шарах, тоді як у молекулярному та проміжному шарах ми виявили меншу інтенсивність.

Застосувавши маркер віментин, ми встановили сильну експресію в

вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах, тоді як відносно помірну – у молекулярному та проміжному шарах. Волокна РГ пронизували всі шари мозочка та мали різну довжину: короткі волокна становили $(120,7 \pm 6,7)$ мкм, довгі – $(192,1 \pm 10,7)$ мкм.

Використавши маркер синаптофізін, ми встановили незначну експресію у всіх шарах мозочка у терміні 10-11 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

У процесі дослідження морфології мозочка плодів 11-12 тижнів, ми отримали наступні макрометричні вимірювання частин cerebellum: поперечний розмір мозочка – $(14,0 \pm 0,4)$ мм. Макрометричні параметри ЛПМ: поздовжній розмір – $(8,0 \pm 0,2)$ мм, висота – $(6,0 \pm 0,3)$ мм, поперечний розмір – $(5,0 \pm 0,2)$ мм. Макрометричні параметри ППМ: поздовжній розмір – $(8,0 \pm 0,2)$ мм, висота – $(6,0 \pm 0,3)$ мм, поперечний розмір – $(5,0 \pm 0,2)$ мм. Макрометричні параметри черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(4,0 \pm 0,1)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(4,0 \pm 0,1)$ мм, висота черв'яка – $(3,0 \pm 0,1)$ мм. Маса мозочка – $(480,0 \pm 25,0)$ мг.

При огляді мозочка на даному тижні гестації ми виявили, що верхня та нижня поверхня мозочка гладенька. Формування щілин на півкулях та черв'яку і окремих частках мозочка у даному гестаційному терміні ще не відбувалося (рис. 3.8).



Рис. 3.8. Мозочок плода людини 11-12 тижнів гестаційного розвитку. (нижня поверхня).

При проведенні дослідження нами встановлено, що в цитоархітектоніці півкуль мозочка 11-12 тижнів гестаційного розвитку чітко спостерігалось три

шари: проміжний шар, вентрикулярний шар, кора мозочка, яка ділилася на такі шари: зовнішній зернистий, внутрішній зернистий та проміжний (рис. 3.9).

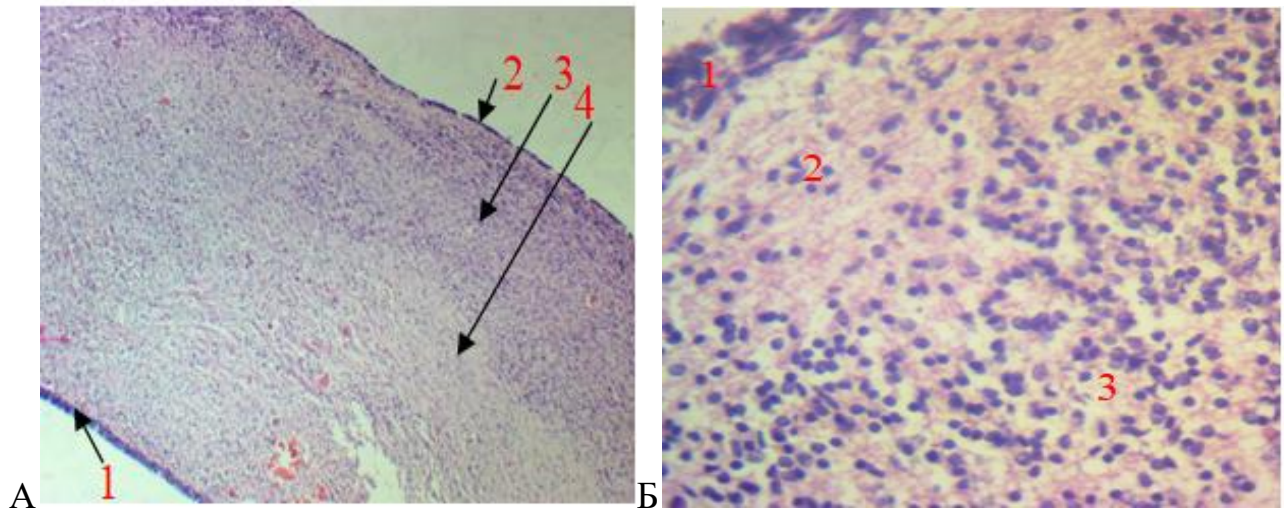


Рис. 3.9. Мозочок плода людини 11-12 тижнів. А – структура лівої півкулі мозочка: 1 – вентрикулярний шар, 2 – зовнішній зернистий шар, 3 – внутрішній зернистий шар, 4 – проміжний шар. Гематоксилін-еозин; $\times 40$. Б – права півкуля: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.

При порівнянні товщина усіх шарів мозочка під час гістологічного дослідження варіювала відносно товщини шарів у правій та лівій півкулях. Товщина всіх шарів ЛПМ – $(1569,1 \pm 75,3)$ мкм. Товщина кори ЛПМ – $(549,7 \pm 24,2)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – $(13,7 \pm 5,3)$ мкм, молекулярний шар – $(15,9 \pm 5,4)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(520,0 \pm 22,8)$ мкм, проміжний шар – $(985,3 \pm 47,3)$ мкм, вентрикулярний шар – $(34,4 \pm 6,9)$ мкм.

Товщина усіх шарів ППМ – $(1985,1 \pm 91,3)$ мкм. Загальна товщина кори ППМ – $(1133,3 \pm 53,3)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – $(24,1 \pm 6,5)$ мкм, молекулярний шар – $(25,4 \pm 6,6)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(1083,8 \pm 54,2)$ мкм, проміжний шар – $(817,9 \pm 34,3)$ мкм, вентрикулярний шар – $(33,9 \pm 2,2)$ мкм.

При використанні білка проліферації Ki-67 в гістологічному препараті

мозочка плода у віці 11-12 тижнів перинатального розвитку, спостерігалася більш підвищена проліферація клітин у вентрикулярному шарі і знижена – у проміжному шарі (рис. 3.10).

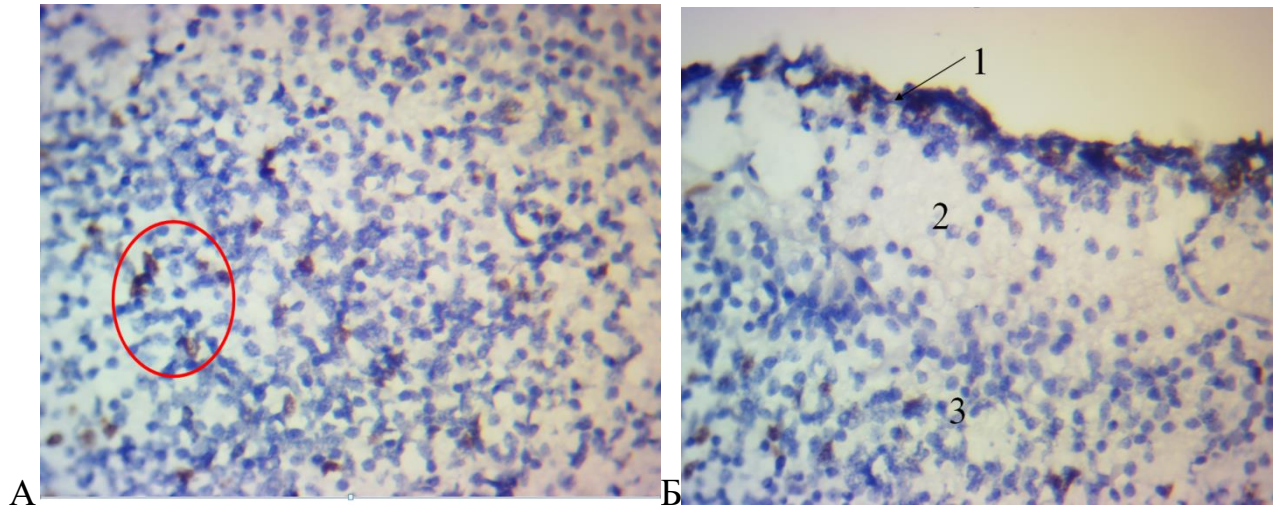


Рис. 3.10. А. – півкуля мозочка 11-12 тижнів проліферація гліобластів (позначено червоним). Ki-67; $\times 40$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Ki-67; $\times 100$.

Найбільшу щільність НСК спостерігали у вентрикулярному шарі, що мав $(260,0 \pm 11,4)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(235,0 \pm 10,2)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У молекулярному шарі НСК – $(72,0 \pm 3,6)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У внутрішньому зернистому шарі – $(166,0 \pm 3,5)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. Найменша щільність клітин візуалізувалася у проміжному шарі – $(55,0 \pm 2,5)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$.

При застосуванні білка експресії синаптофізину виявляли незначно виражену експресію клітин у всіх шарах у даному гестаційному віці (рис. 3.11).

Під час застосування імуногістохімічного маркера РГ ми встановили, що волокна РГ починалися від вентрикулярного шару і пронизували усі шари у радіальному напрямку та завершувалися у зовнішньому зернистому шарі cerebellum.

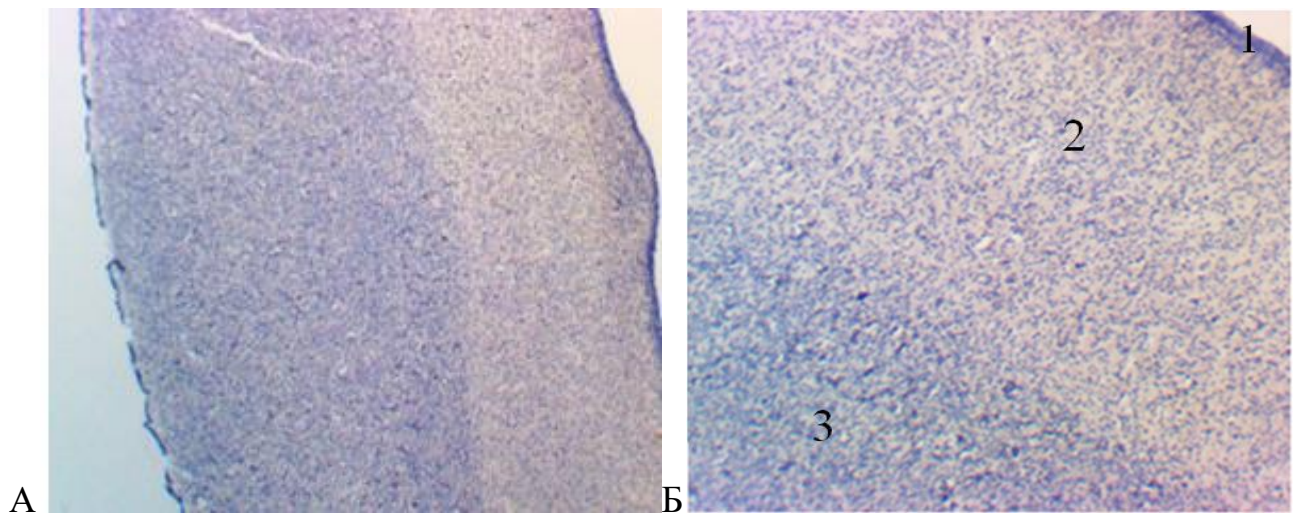


Рис. 3.11. А. – півкуля мозочка 11-12 тижнів. Синаптофізин; $\times 40$. Б. 1 – вендрикулярний, 2 – проміжний, 3 – внутрішній зернистий шар. Синаптофізин; $\times 100$.

Застосування білка експресії віментину у волокнах РГ виявляло дещо помірну експресію у зовнішньому зернистому та проміжному шарах та сильну – у вендрикулярному та внутрішньому зернистому шарах (рис. 3.12).

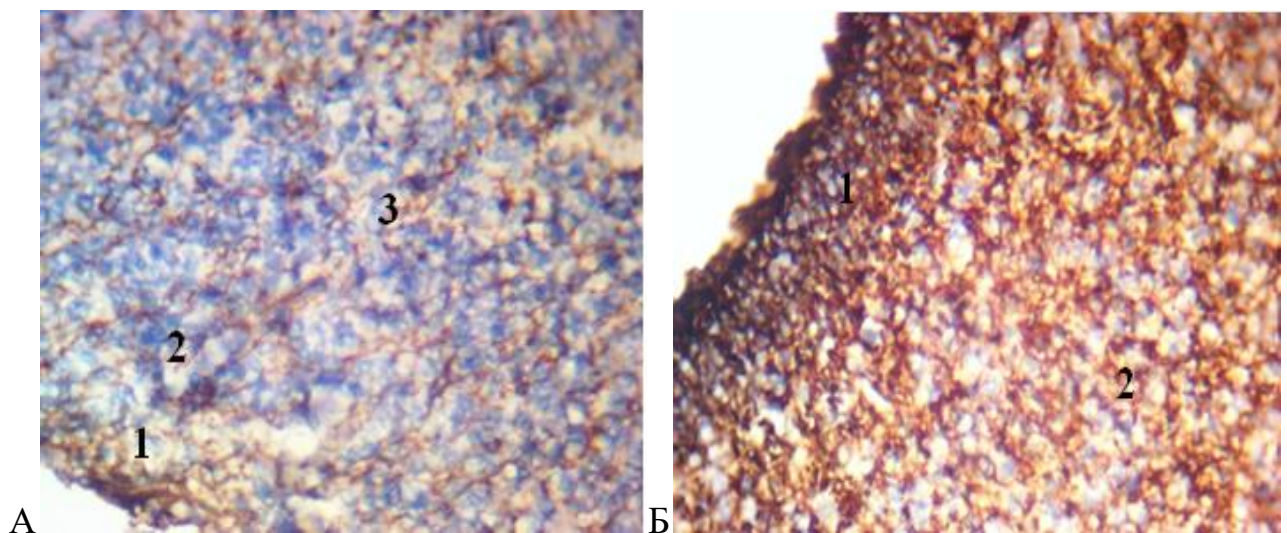


Рис. 3.12. А. – півкуля мозочка 11-12 тижнів: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Віментин; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка: 1 – вендрикулярний шар, 2 – проміжний шар. Віментин; $\times 400$.

Висновки:

1. У ембріонів 6-7 тижнів на рівні вентральної частини спостерігалися найбільші розміри базальної та крилоподібної пластинок. У краніо-каудальному напрямку ромбоподібного мозку встановлено, що товщина мантийного шару базальної пластинки зменшувалась, а товщина нейроепітеліального шару навпаки збільшувалась. У 6-7 тижнів нервова трубка, яка обмежувала 4-й шлуночок, на межі крилоподібної пластинки, мала наступні шари: нейроепітеліальний, мантийний та крайовий. На рівні ромбічної губи мала такі шари: нейроепітеліальний, мантийний та крайовий.

2. Встановлено, що у 8-9 тижнів внутрішньоутробному розвитку відсутній внутрішній зернистий шар, тоді як у 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку він вже візуалізувався. Вентрикулярний та зовнішній зернистий шари, у терміні гестації 8-9 тижнів мали більшу товщину ніж у 11-12 тижнів.

3. Найбільша щільність нейральних стовбурових клітин спостерігалася у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах в період з 8-9 по 11-12 тижні, в порівнянні з іншими шарами, а найменша щільність – спостерігалась у 8-9 тижнів в молекулярному шарі, в 11-12 тижнів – у проміжному шарі.

4. Проліферація клітин у ембріонів 8-9 тижнів відбувалася більш виражено у вентрикулярному шарі мозочка, а також у зовнішньому зернистому шарі; менш виражено – у проміжному шарі. В 11-12 тижнів дещо зменшувалась проліферація клітин у зовнішньому зернистому шарі відносно вентрикулярного шару.

5. Волокна РГ пронизували всі шари мозочка в РН та закінчувалися у зовнішньому зернистому шарі. Вираженість білка віментину у волокнах РГ виявлялася помірно у проміжному шарі і сильно – у зовнішньому зернистому та вентрикулярному шарах. Експресію синаптофізину спостерігали слобко виражено в усіх шарах мозочка.

Матеріали наукового дослідження даного розділу опубліковані у наступних наукових роботах [61, 139].

РОЗДІЛ 4
МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА СТРУКТУРНА
ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЧКА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ
13-21 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

У процесі дослідження плодів людини 13-14 тижнів нами були одержані такі макрометричні параметри мозочка та його утворів: поперечний розмір складав – $(15,0 \pm 0,5)$ мм. Розмір ЛПМ: поздовжній розмір – $(7,0 \pm 0,3)$ мм, висота – $(5,0 \pm 0,2)$ мм, поперечний розмір – $(6,0 \pm 0,2)$ мм. Розмір ППМ: поздовжній розмір – $(7,0 \pm 0,3)$ мм, висота – $(5,0 \pm 0,2)$ мм, поперечний розмір – $(6,0 \pm 0,2)$ мм. Розмір черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(3,0 \pm 0,1)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(3,0 \pm 0,1)$ мм, висота черв'яка – $(3,0 \pm 0,1)$ мм. Маса мозочка у цей період склала $(750,0 \pm 30,0)$ мг.

У даному гестаційному терміні спостерігалось формування первинної борозни мозочка. А інші борозни не виражені на поверхнях мозочка. Формування щілин, окремих часток мозочка не відбувалося (рис. 4.1).

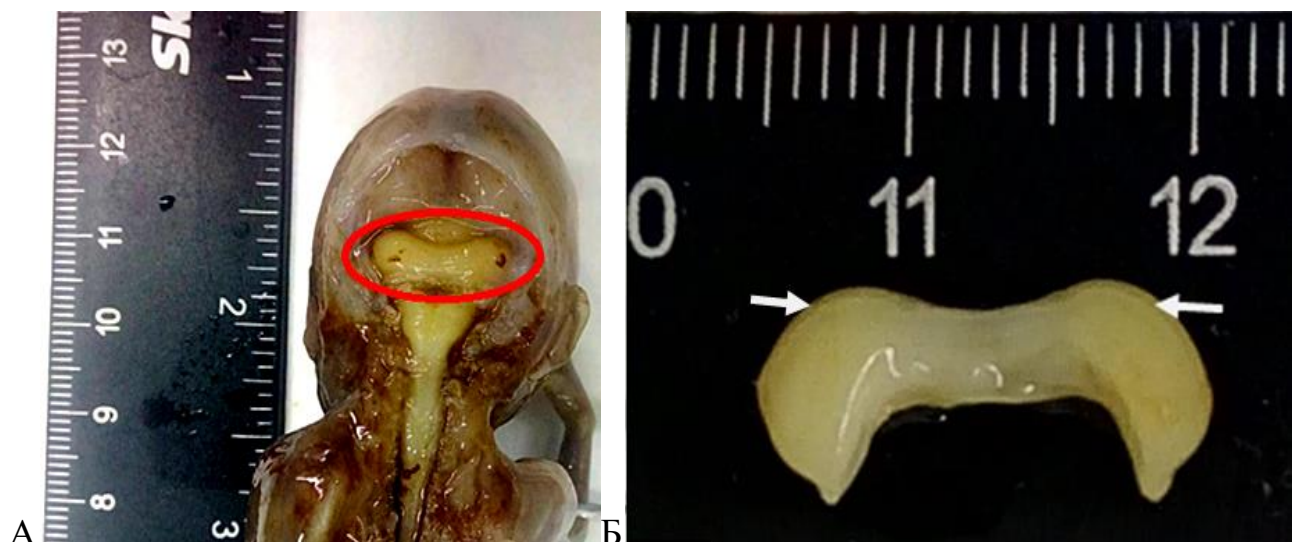


Рис. 4.1. Плід людини 13-14 тижнів внутрішньоутробного розвитку. А. – загальний вигляд мозочка у порожнині черепа. Б. – мозочок (верхня поверхня). Первинна борозна вказана білою стрілкою. Фото EOS 1000 D.

У процесі дослідження нами були одержані такі морфометричні розміри: товщина всіх шарів ППМ склала – $(2037,3 \pm 91,7)$ мкм, товщина кори ППМ – $(411,1 \pm 16,4)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – $(19,4 \pm 0,8)$ мкм, молекулярний шар – $(26,6 \pm 1,1)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(365,1 \pm 14,6)$ мкм, проміжний шар – $(1602,7 \pm 65,7)$ мкм, вентрикулярний шар – $(23,5 \pm 1,0)$ мкм.

Загальна товщина усіх шарів ЛПМ становила – $(1786,7 \pm 69,7)$ мкм, товщина кори ЛПМ – $(388,0 \pm 15,5)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – $(18,3 \pm 0,7)$ мкм, молекулярний шар – $(18,1 \pm 0,7)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(351,6 \pm 14,2)$ мкм, проміжний шар – $(1375,2 \pm 56,4)$ мкм, вентрикулярний шар – $(23,5 \pm 1,0)$ мкм (рис. 4.2).

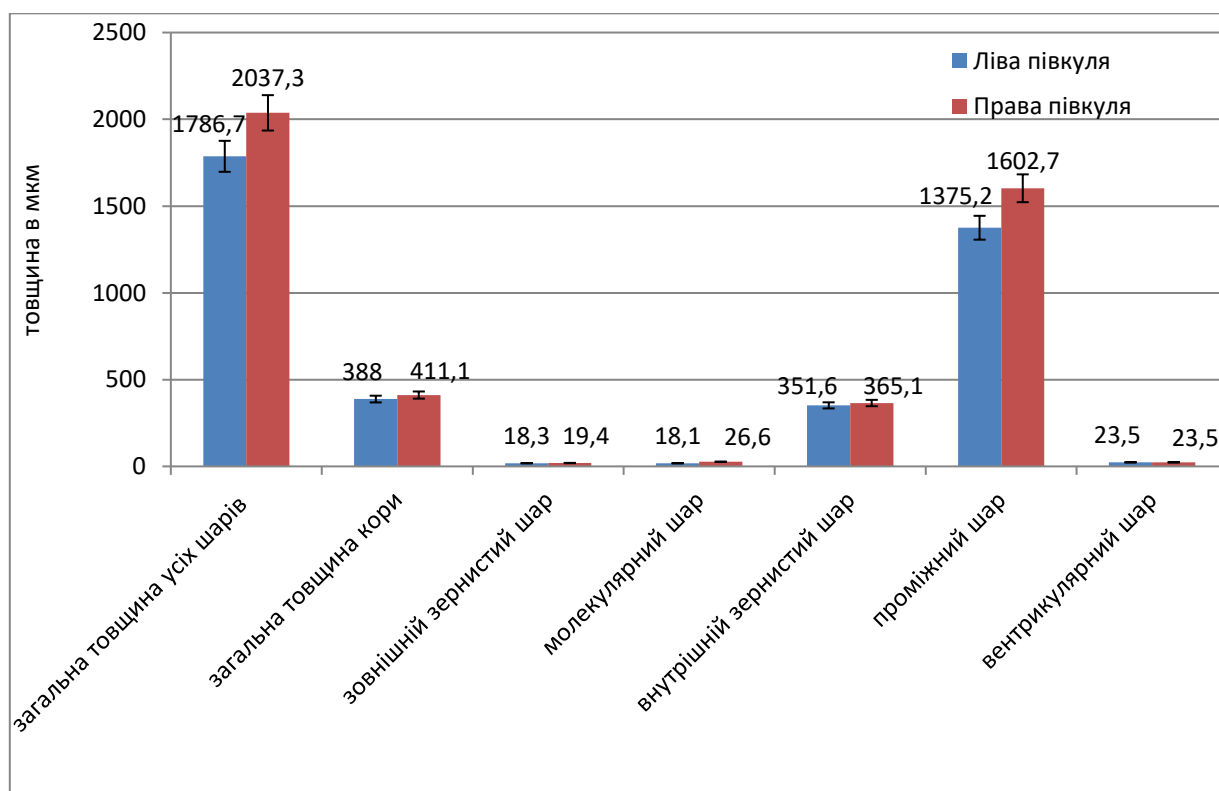


Рис. 4.2. Морфометричні параметри шарів мозочка плода людини 13-14 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

При порівнянні товщина усіх шарів мозочка при гістологічному дослідженні варіювала відносно товщини шарів у правій та лівій півкулях.

Під час вивчення морфометричних параметрів і дослідження цитоструктури у вентрикулярному шарі обох ПМ щільність НСК становила – $(316,0 \pm 14,0)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(290,0 \pm 12,0)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У проміжному шарі – $(160,0 \pm 6,0)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У внутрішньому зернистому шарі – $(260,0 \pm 12,0)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. Нами встановлено, що мінімальна щільність клітин спостерігалася у молекулярному шарі – $(113,0 \pm 14,0)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$ (рис. 4.3).

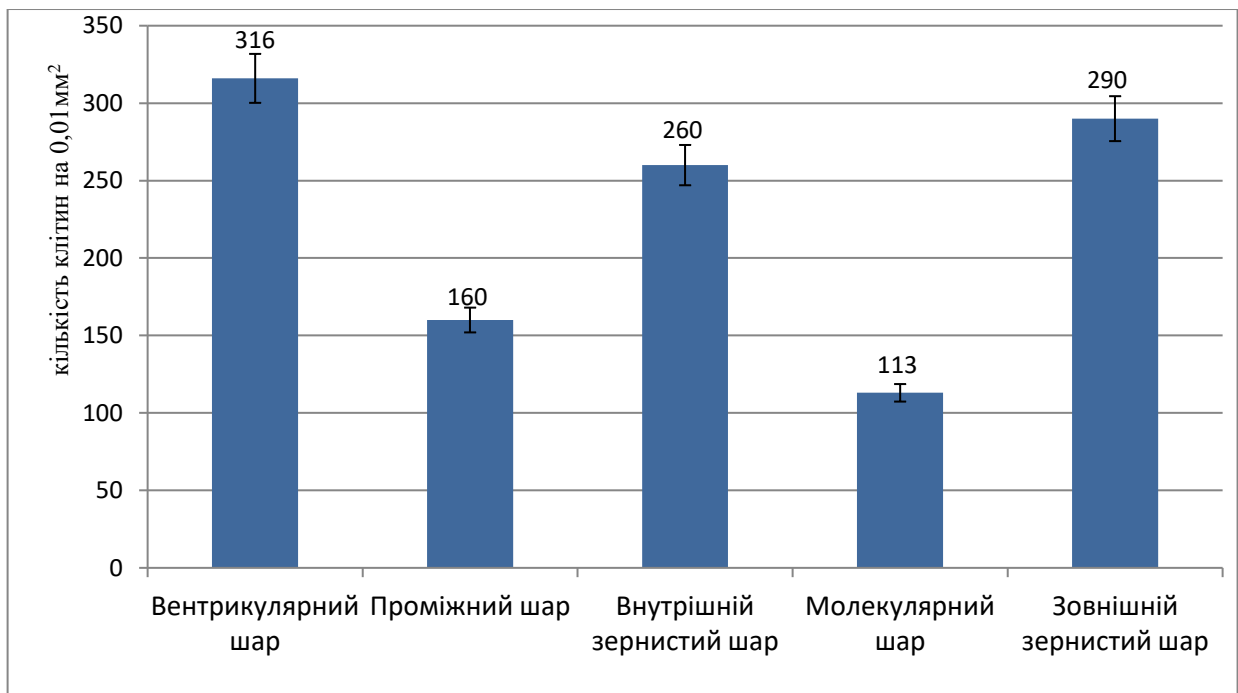


Рис. 4.3. Щільність нейральних стовбурових клітин у шарах мозочка 13-14 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

З отриманих даних імуногістохімічного дослідження Ki-67 виявлено, що більш інтенсивна проліферація НСК присутня у вентрикулярному шарі, а менш інтенсивна – у проміжному шарі (рис. 4.4).

Нами було встановлено, що починаючи з вентрикулярного шару, волокна РГ пронизували усі шари аж до зовнішнього зернистого шару мозочка у радіальному напрямку. У зовнішньому зернистому та проміжному шарах відмічалася помірна вираженість білка віментину у волокнах РГ, а у

вентрикулярному та внутрішньому зернистому шарах відносно сильна (див. рис. 4.4). Середня довжина волокон радіальної глії склала: коротких – $(153,3 \pm 7,2)$ мкм, довгих – $(239,2 \pm 10,5)$ мкм.

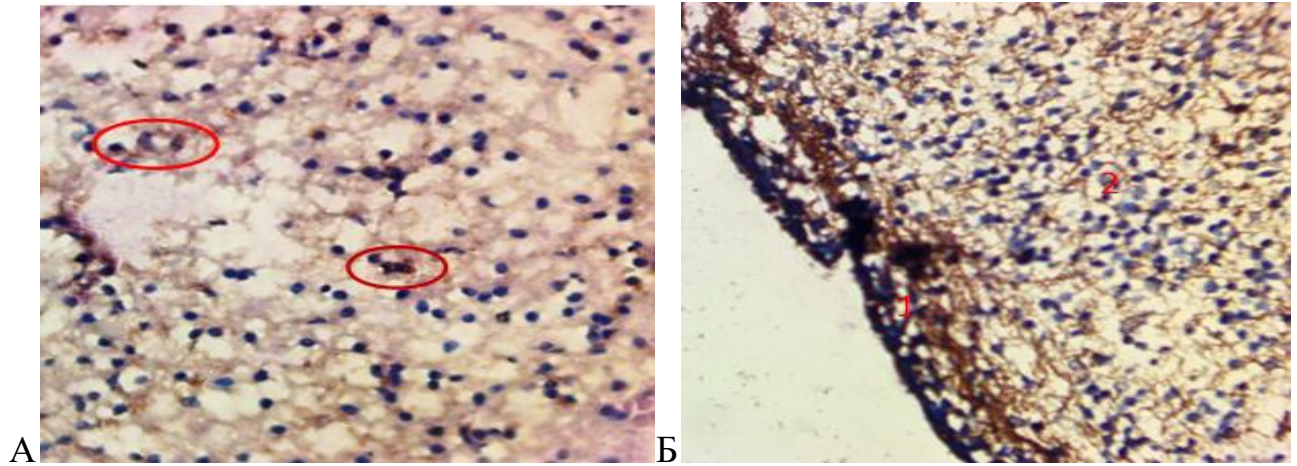


Рис. 4.4. А. – Проліферація гліобластів у півкулях мозочка (позначено червоним). Кі-67; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка: 1 – вентрикулярний шар; 2 – проміжний шар. Віментин; $\times 400$.

У даному віковому періоді експресія синаптофізину незначно виражена в усіх шарах мозочка (рис. 4.5).

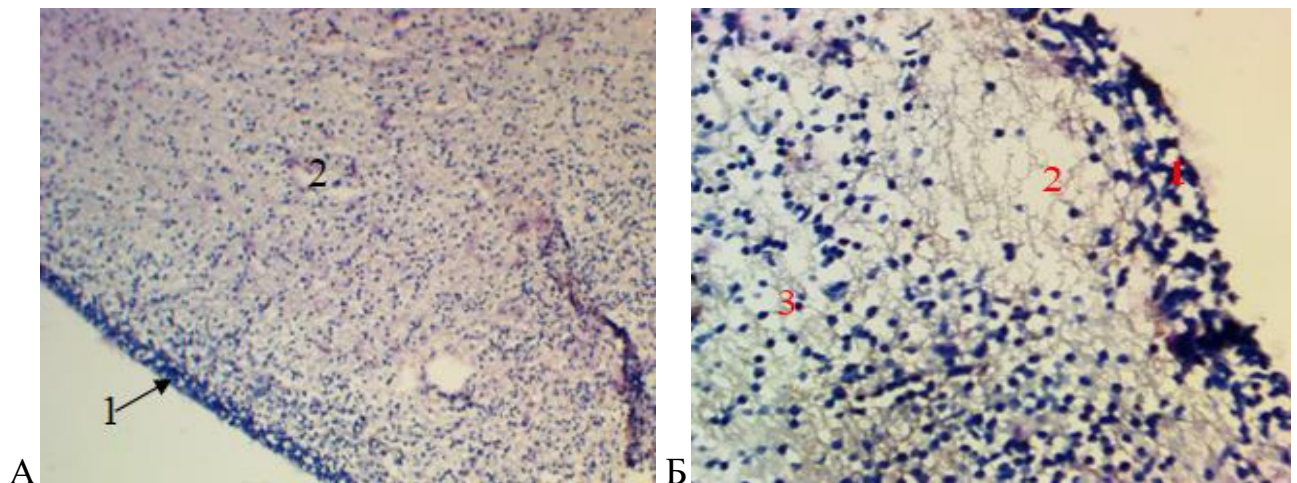


Рис. 4.5. А. – півкуля мозочка: 1 – вентрикулярний шар, 2 – проміжний шар. Синаптофізин; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Синаптофізин; $\times 400$.

Провівши дослідження плодів людини 15-16 тижнів нами були одержані такі макрометричні параметри мозочка та його утворів: поперечний розмір складав $(16,0 \pm 0,6)$ мм. Розмір ЛПМ: поздовжній розмір – $(9,0 \pm 0,4)$ мм, висота – $(6,0 \pm 0,3)$ мм, поперечний розмір – $(7,0 \pm 0,3)$ мм. Розмір ППМ: поздовжній розмір – $(9,0 \pm 0,4)$ мм, висота – $(6,0 \pm 0,3)$ мм, поперечний розмір – $(7,0 \pm 0,3)$ мм. Розмір черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(4,0 \pm 0,2)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(5,0 \pm 0,2)$ мм, висота черв'яка – $(5,0 \pm 0,1)$ мм. Маса мозочка у цей період склала $(800,0 \pm 30,0)$ мг.

У даному гестаційному терміні ми встановили наявність первинної та поперечної борозен. Поперечні борозни не глибокі, але формували листки мозочка.

У процесі гістометрії нами були одержані такі морфометричні розміри: товщина всіх шарів ППМ склала $(3042,1 \pm 169,0)$ мкм, товщина кори ППМ – $(424,9 \pm 23,6)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – $(23,2 \pm 1,3)$ мкм, молекулярний – $(37,7 \pm 2,1)$ мкм, внутрішній зернистий – $(364,0 \pm 20,2)$ мкм, проміжний – $(2591,4 \pm 144,0)$ мкм, вентрикулярний – $(25,8 \pm 1,4)$ мкм.

Загальна товщина усіх шарів ЛПМ становила $(3028,3 \pm 168,2)$ мкм, товщина кори ЛПМ – $(419,4 \pm 23,3)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – $(22,7 \pm 1,3)$ мкм, молекулярний – $(36,0 \pm 2,0)$ мкм, внутрішній зернистий – $(360,7 \pm 20,0)$ мкм, проміжний – $(2583,1 \pm 143,5)$ мкм, вентрикулярний – $(25,8 \pm 1,4)$ мкм.

При порівнянні, товщина усіх шарів мозочка при гістологічному дослідженні варіювала відносно товщини шарів у правій та лівій півкулях.

Під час проведення гістометрії було встановлено щільність шарів мозочка: у вентрикулярному шарі обох ПМ щільність НСК становила – $(217,1 \pm 12,1)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(193,2 \pm 10,7)$ клітини на $0,01 \text{ мм}^2$. У проміжному шарі – $(81,8 \pm 4,5)$ клітина на $0,01 \text{ мм}^2$. У внутрішньому зернистому шарі – $(116,0 \pm 6,4)$ клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. Нами встановлено, що мінімальна щільність клітин спостерігалася у молекулярному

шарі – $(51,0 \pm 2,8)$ клітина на $0,01 \text{ мм}^2$.

Застосувавши білок проліферації Ki-67 ми встановили наявність більш інтенсивної проліферації НСК у вентрикулярному шарі та менш інтенсивну – у зовнішньому зернистому та проміжному шарах.

Експресія віментину спостерігалася помірно у зовнішньому зернистому та проміжному шарах, тоді як у внутрішньому зернистому та вентрикулярному – відносно сильна експресія синаптофізину. Ми встановили, що волокна РГ пронизують всі шари мозочка.

У даному віковому періоді експресія синаптофізину відмічалася помірно у всіх шарах мозочка.

У процесі дослідження мозочка плодів людини 17-18 тижнів на поверхнях півкуль та черв'яка мозочка спостерігалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як, утворюючи листки мозочка. Також спостерігалася глибока горизонтальна борозна, вона починалась у місці входження в мозочок середньої ніжки (рис. 4.6).

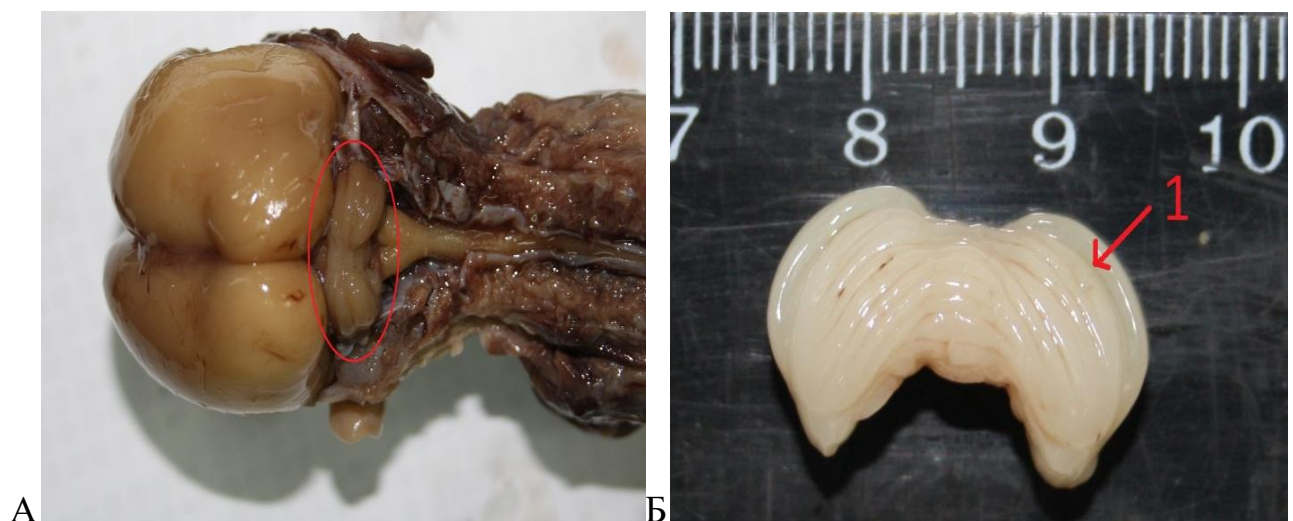


Рис. 4.6. Плід людини 17-18 тижнів внутрішньоутробного розвитку. ТКД – 136,0 мм. А. – загальний вигляд. Б. – мозочок (верхня поверхня): 1 – горизонтальна борозна.

У процесі дослідження мозочка плодів людини 17-18 тижнів нами були одержані такі макрометричні розміри півкуль мозочка та його черв'яка:

поперечний розмір cerebellum – $(18,0 \pm 0,7)$ мм. ЛПМ: поздовжній розмір – $(11,0 \pm 0,7)$ мм, висота – $(7,0 \pm 0,4)$ мм, поперечний розмір – $(7,0 \pm 0,4)$ мм.

ППМ: поздовжній розмір – $(11,0 \pm 0,7)$ мм, висота – $(7,0 \pm 0,4)$ мм, поперечний розмір – $(7,0 \pm 0,4)$ мм. Розмір черв'яка: поперечний розмір черв'яка – $(4,0 \pm 0,2)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(7,0 \pm 0,4)$ мм, висота черв'яка – $(6,0 \pm 0,5)$ мм. Маса мозочка становила – $(850,0 \pm 35,7)$ мг.

При гістологічному методі дослідження нами було встановлено три шари мозочка: вентрикулярний шар, проміжний шар, кора, яка включала в себе такі шари: внутрішній зернистий, проміжний, зовнішній зернистий (рис. 4.7).

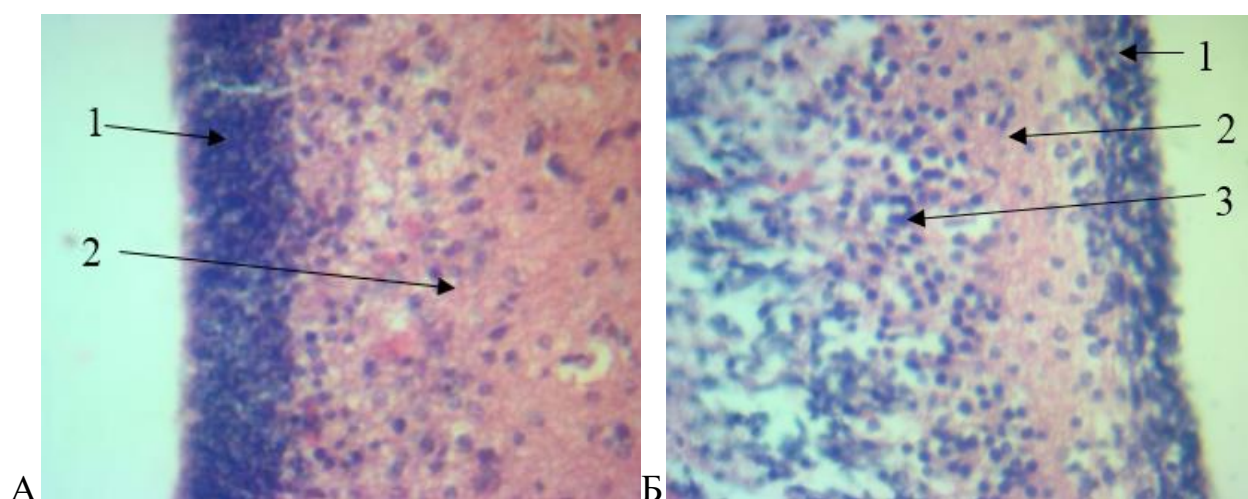


Рис. 4.7. Мозочок плода людини 17-18 тижнів. А. 1 – вентрикулярний шар, 2 – проміжний шар. Гематоксилін-еозин; $\times 400$. Б. – права півкуля: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.

У процесі наукового дослідження ми одержали наступні морфометричні параметри: товщина всіх шарів ППМ – $(4189,7 \pm 234,6)$ мкм, товщина кори ППМ – $(447,3 \pm 21,9)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар, що складав – $(28,3 \pm 1,3)$ мкм, молекулярний шар – $(56,0 \pm 2,7)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(363,0 \pm 19,2)$ мкм, проміжний шар – $(3711,0 \pm 144,7)$ мкм, вентрикулярний шар – $(31,4 \pm 1,8)$ мкм.

Товщина усіх шарів ЛПМ – $(4056,2 \pm 229,4)$ мкм, товщина кори ЛПМ –

(441,1±20,8) мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – (27,2±1,2) мкм, молекулярний шар – (55,4±2,6) мкм, внутрішній зернистий шар – (358,5±18,7) мкм, проміжний шар – (3584,0±193,5) мкм, вентрикулярний шар – (31,1±1,8) мкм. Проаналізувавши загальну товщину усіх шарів, ми виявили, що у ППМ та у ЛПМ відмічалось варіювання.

Найбільшу щільність НСК нами встановлено у вентрикулярному шарі – (18,3±8,4) клітин на 0,01 мм². У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – (14,0±0,5) клітин на 0,01 мм². У проміжному шарі – (6,3±0,2) клітин на 0,01 мм². У внутрішньому зернистому шарі – (9,0±0,3) клітин на 0,01 мм². Саму меншу щільність клітин виявили у молекулярному шарі – (3,7±0,1) клітин на 0,01 мм².

При дослідженні, ми встановили, що цитоархітектоніка мозочка добре візуалізувалася у досліджуваному терміні внутрішньоутробного розвитку. На зрізі мозочка зубчасте ядро у формі тонкої вигнутої лінії, що випуклою стороною направлене латерально і дорзально. У присередньому напрямку конфігурація зубчастого ядра не замкнена, ця ділянка називалася воротами зубчастого ядра.

Під час морфометричного дослідження нами були отримані площі ядер мозочка: площа зубчастого ядра ППМ склала (0,25±0,01) мм², ЛПМ – (0,26±0,01) мм². Площа коркоподібного ядра ППМ склала (0,050±0,002) мм², ЛПМ – (0,050±0,002) мм². Площа кулястого ядра ППМ склала (0,030±0,001) мм², ЛПМ – (0,030±0,001) мм². Площа ядра вершини: ППМ склала (7875,3±417,4) мкм², ЛПМ – (8291,8±406,3) мкм².

У даному віковому періоді при застосуванні імуногістохімічного маркеру, експресія синаптофізину спостерігалася в усіх шарах мозочка (рис. 4.8).

Під час використання білка Ki-67 спостерігалася низькою проліферація клітин у вентрикулярному шарі, але спостерігалася проліферація більш активно у зовнішньому зернистому шарі і менш виражено у проміжному шарі (рис. 4.9).

Експресія віментину у волокнах РГ спостерігалася відносно помірно у зовнішньому зернистому та проміжному шарах, а сильно – у вентрикулярному та внутрішньому зернистому шарах. В результаті використання маркеру

радіальної глії ми встановили, що волокна РГ брали свій початок від вентрикулярного шару, проходили всі шари мозочка у напрямку до зовнішнього зернистого шару і там вони закінчувалися (див. рис. 4.9).

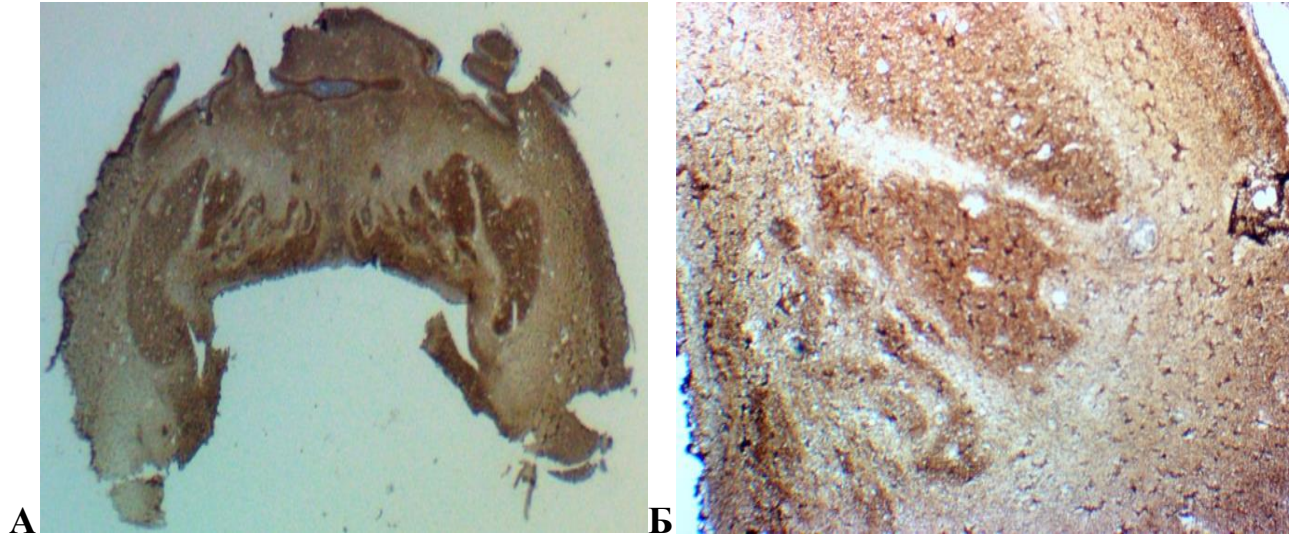


Рис. 4.8. А. – півкуля мозочка 17-18 тижнів. Синаптофізин; $\times 6$. Б. – Синаптофізин; $\times 100$.

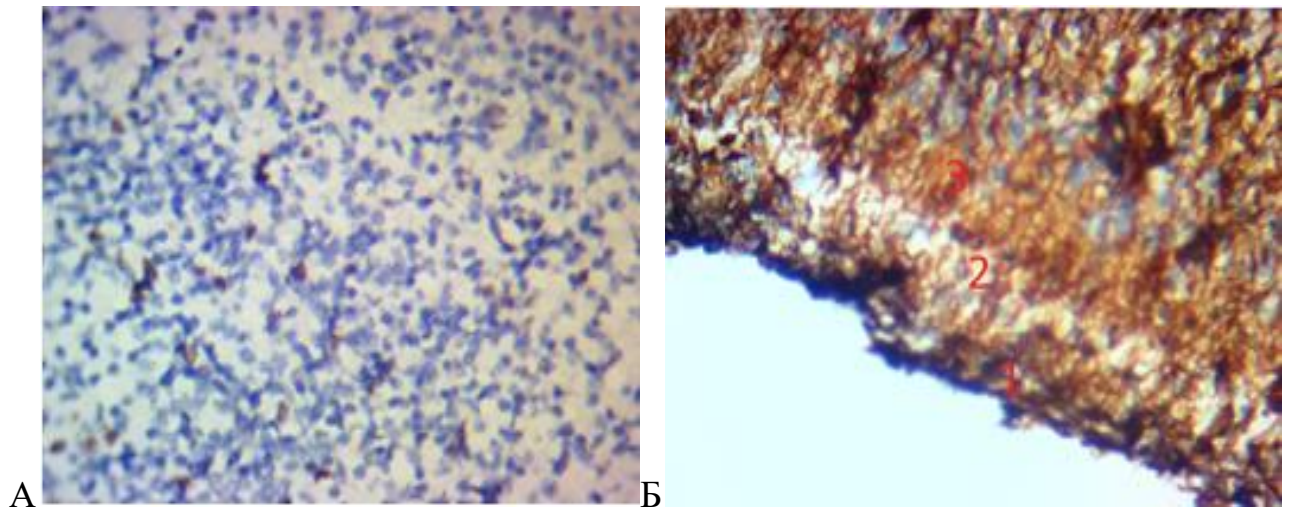


Рис. 4.9. А. – Проліферація гліобластів у півкулях мозочка 17-18 тижнів (коричневий колір). Кі-67; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – проміжний шар. Віментин; $\times 400$.

Середня довжина волокон радіальної глії складала: коротких – $(179,5 \pm 8,4)$ мкм, довгих – $(284,3 \pm 13,1)$ мкм.

Під час макрометричного дослідження плодів 20-21 тижнів. нами встановлено наступні параметри: тім'яно-куприкова довжина (ТКД) склала $(166,0 \pm 8,6)$ мм, маса плода – $(256,0 \pm 13,3)$ г. Розміри голови: поперечний – $(54,0 \pm 2,7)$ мм, поздовжній – $(66,0 \pm 3,2)$ мм, висота – $(62,0 \pm 3,1)$ мм. Параметри тім'ячка даного періоду: розміри лобового тім'ячка: поздовжній – $(20,0 \pm 1,0)$ мм, поперечний – $(11,0 \pm 0,6)$ мм. Розміри потиличного тім'ячка: поздовжній – $(4,0 \pm 0,2)$ мм, поперечний – $(2,0 \pm 0,1)$ мм.

На поверхнях півкуль та черв'яка мозочка спостерігалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як утворюючи листки мозочка. Також спостерігалася глибока горизонтальна борозна, вона починалася у місці входження в мозочок середньої ніжки (рис. 4.10).

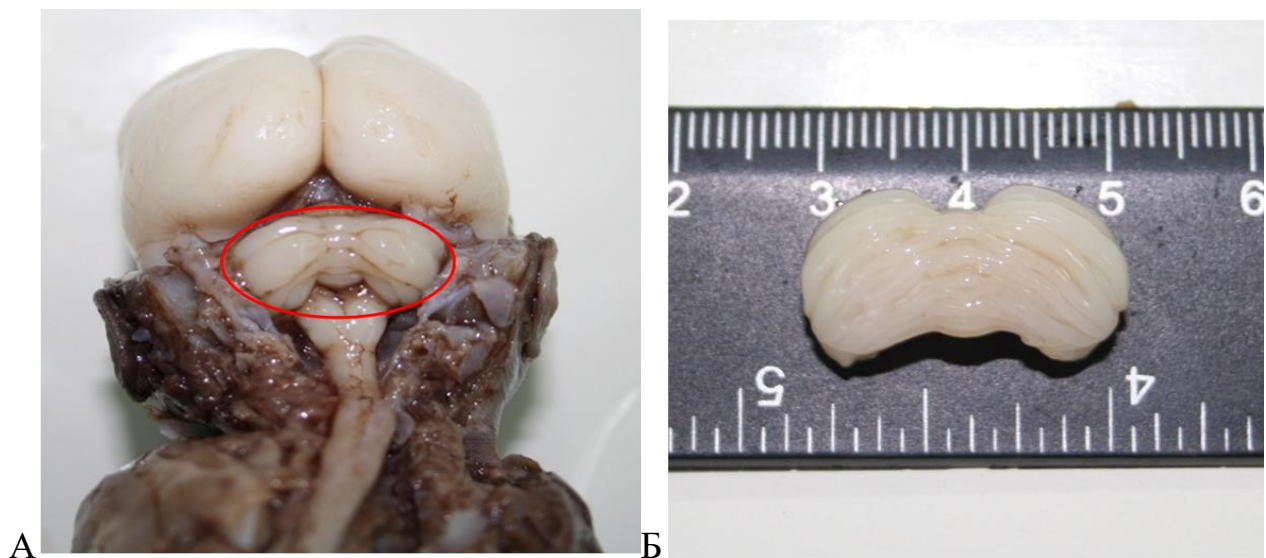


Рис. 4.10. Плід людини 20-21 тижнів внутрішньоутробного розвитку. А. – загальний вигляд. Б. – мозочок (верхня поверхня). Фото EOS 1000 D.

У процесі наукового дослідження ми одержали такі макрометричні розміри структур cerebellum: поперечний розмір мозочка – $(22,0 \pm 1,1)$ мм. У ЛПМ проводили вимірювання таких розмірів: поздовжній розмір – $(13,0 \pm 0,6)$ мм, висота – $(9,0 \pm 0,4)$ мм, поперечний розмір – $(9,0 \pm 0,4)$ мм.

У ППМ проводили вимірювання таких розмірів: поздовжній розмір – $(13,0 \pm 0,6)$ мм, висота – $(9,0 \pm 0,4)$ мм, поперечний розмір – $9,0 \pm 0,4$ мм. Розмір

черв'яка: поперечний розмір черв'яка – $(3,0 \pm 0,1)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(6,0 \pm 0,3)$ мм, висота черв'яка – $(10,0 \pm 0,5)$ мм. Маса мозочка становила – $(1,61 \pm 0,08)$ г.

Нами встановлено три шари мозочка: вентрикулярний шар, проміжний шар, кора, яка включала в себе такі шари: внутрішній зернистий, проміжний, зовнішній зернистий (рис. 4.11).

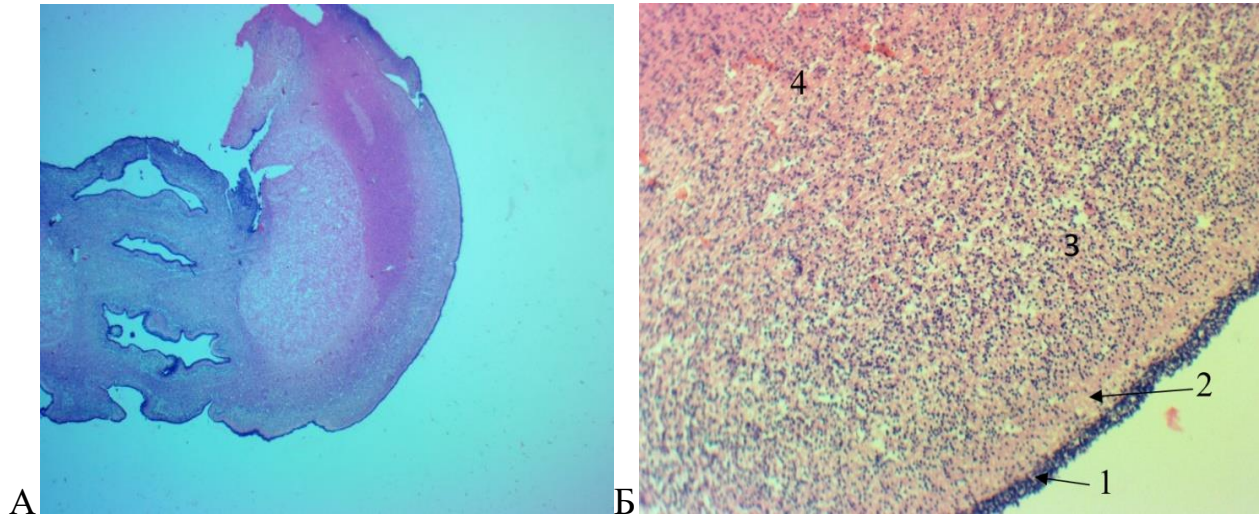


Рис. 4.11. Мозочок плода людини 20-21 тижнів. А. – горизонтальний переріз мозочка. Гематоксилін-еозин; $\times 10$. Б. – права півкуля: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, 4 – проміжний шар. Гематоксилін-еозин; $\times 100$.

У процесі наукового дослідження нами були одержані такі морфометричні розміри: товщина всіх шарів ППМ – $(4588,7 \pm 238,9)$ мкм, товщина кори ППМ – $(391,1 \pm 20,3)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар, що складав – $(34,9 \pm 1,8)$ мкм, молекулярний шар – $(55,1 \pm 2,8)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(301,1 \pm 15,6)$ мкм. Проміжний шар – $(4172,3 \pm 217,3)$ мкм, вентрикулярний шар – $(25,2 \pm 1,3)$ мкм.

Товщина усіх шарів ЛПМ – $(4472,5 \pm 232,9)$ мкм, товщина кори ЛПМ – $(389,8 \pm 20,3)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – $(34,9 \pm 1,8)$ мкм, молекулярний шар – $(54,2 \pm 2,8)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(300,7 \pm 15,6)$ мкм. Проміжний шар – $(4058,1 \pm 211,3)$ мкм, вентрикулярний шар

– $(25,2 \pm 1,3)$ мкм. Проаналізувавши загальну товщина усіх шарів, ми виявили, що у правій та лівій півкулях відмічалось варіювання.

При дослідженні, нами встановлено, що гістологічно клітинна будова (гістоцитоархітектоніка) ПМ у даному ГТ чітко візуалізувалася. На гістологічному зрізі мозочка зубчасте ядро, мало форму тонкої ввігнутої смужки, яка своєю опуклою частиною обернена латерально і дорзально. У присередньому напрямку конфігурація зубчастого ядра не замкнена і ця ділянка називалася воротами зубчастого ядра.

Під час морфометричного дослідження нами були отримані площі ядер мозочка: загальна площа зубчастого ядра ППМ склала $(1,00 \pm 0,05)$ мм², ЛПМ – $(1,20 \pm 0,06)$ мм². Площа коркоподібного ядра ППМ склала $(0,60 \pm 0,03)$ мм², ЛПМ – $(0,70 \pm 0,03)$ мм². Площа кулястого ядра ППМ склала $(0,150 \pm 0,007)$ мм², ЛПМ – $(0,150 \pm 0,007)$ мм². Площа ядра вершини ППМ склала $(8681,1 \pm 452,1)$ мкм², ЛПМ – $(8711,5 \pm 453,0)$ мкм².

Після використання білка проліферації Ki-67 спостерігався більш інтенсивний поділ клітин (проліферація) у зовнішньому зернистому шарі мозочка та дещо менш інтенсивно – у проміжному шарі і найменш інтенсивно – у вентрикулярному шарі мозочка (рис. 4.12).

Найбільша щільність НСК нами спостерігалася у вентрикулярному шарі і становила – $(21,0 \pm 1,0)$ клітин на $0,01$ мм². У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(16,0 \pm 0,8)$ клітин на $0,01$ мм². У проміжному шарі – $(8,0 \pm 0,4)$ клітин на $0,01$ мм². У внутрішньому зернистому шарі – $(6,0 \pm 0,3)$ клітин на $0,01$ мм². При аналізі даних виявили найменшу щільність клітин у молекулярному шарі – $(4,0 \pm 0,2)$ клітин на $0,01$ мм².

В результаті використання імуногістохімічного маркера віментину спостерігалася відносно помірна експресія волокон РГ у зовнішньому зернистому та проміжному шарах, а помірно сильно – у вентрикулярному та внутрішньому зернистому шарах (рис. 4.13). В період застосування маркеру радіальної глії ми встановили, що волокна РГ починалися від вентрикулярного шару, проходили всі шари у напрямку назовні та завершувалися у зовнішньому

зернистому шарі.

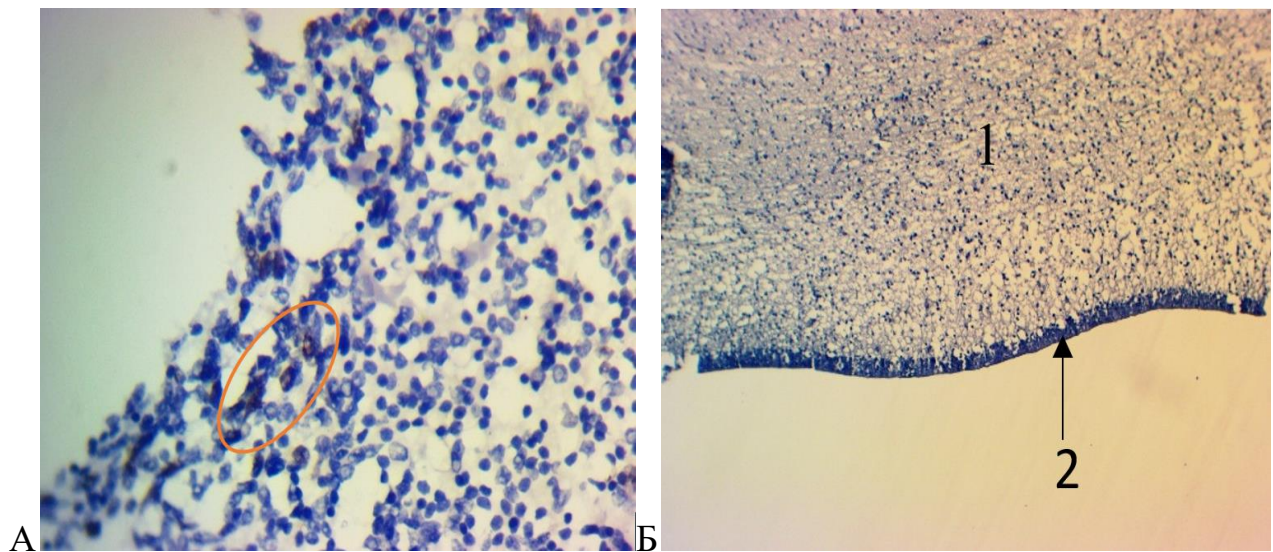


Рис. 4.12. А. – Проліферація гліобластів у півкулях мозочка 20-21 тижнів (коричневий колір). Кі-67; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка: 1 – проміжний шар, 2 – вентрикулярний шар. $\times 100$.

Середня довжина волокон радіальної глії складала: коротких – $(179,5 \pm 8,4)$ мкм, довгих – $(284,3 \pm 13,1)$ мкм.

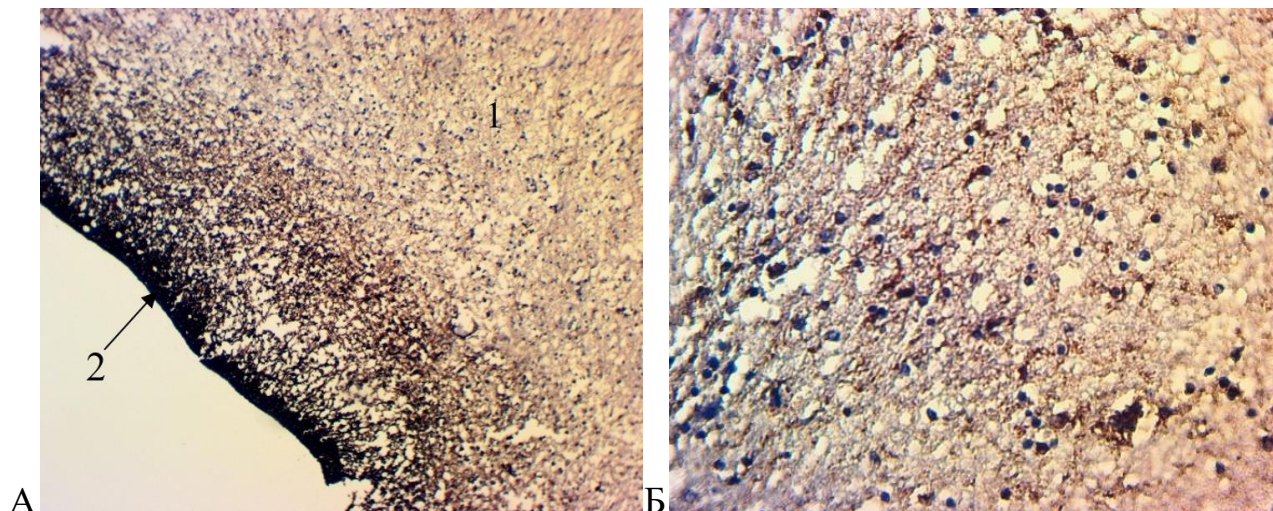


Рис. 4.13. А. – 1 – проміжний шар, 2 – вентрикулярний шар. Віментин; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка проміжний шар. Віментин; $\times 400$.

У даному віковому періоді при застосуванні імуногістохімічного маркеру експресія синаптофізину спостерігалася в усіх шарах мозочка (рис. 4.14).

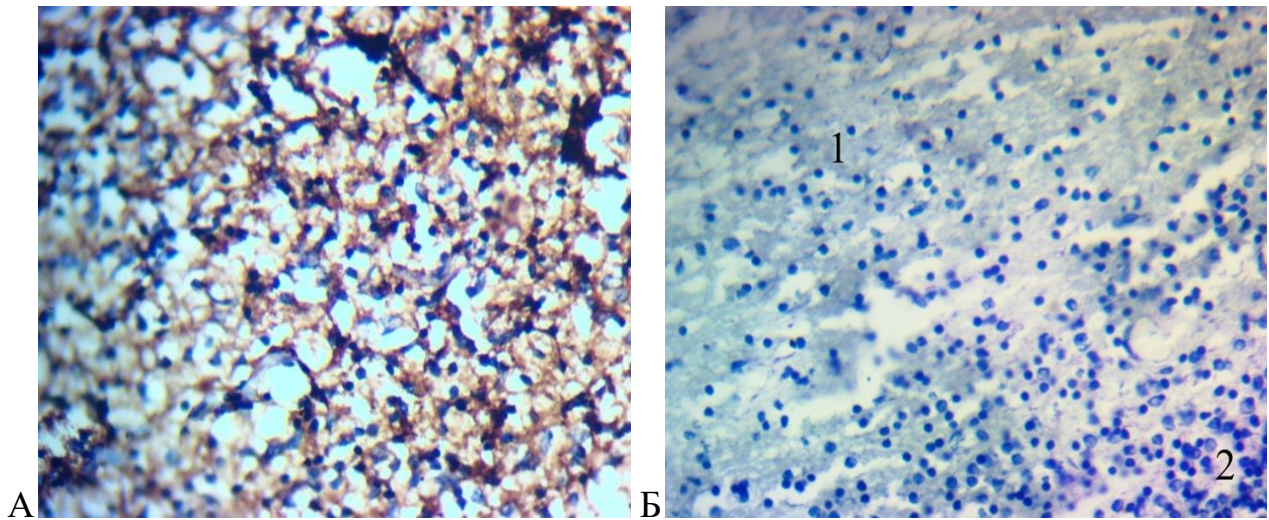


Рис. 4.14. А. – півкуля мозочка проміжний шар 20-21 тижнів. Синаптофізин; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка: 1 – проміжний шар, 2 – внутрішній зернистий шар. Синаптофізин; $\times 400$.

Висновки:

1. З 13-14 тижнів формувалася первинна борозна. У 17-18 тижнів чітко спостерігалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як, утворюючи листки мозочка. У 20-21 тижнів формувалися окремі частки мозочка.
2. Цитоархітектонічно у півкулях мозочка з 13 до 21 тижня чітко розрізнялися такі шари: вентрикулярний, проміжний, зовнішній зернистий, молекулярний, внутрішній зернистий. Морфометричні параметри: товщина зовнішнього зернистого, проміжного та молекулярного шарів мали тенденцію до збільшення. Внутрішній зернистий та вентрикулярний шари з 13-14 тижнів незначно зростали, а з 20-21 тижня спостерігалася тенденція до зменшення.
3. Найменша щільність нейральних стовбурових клітин спостерігалася у молекулярному шарі з тенденцією до зменшення. Найбільша щільність нейральних стовбурових клітин спостерігалася у вентрикулярному шарі з тенденцією до зменшення.
4. Найбільша інтенсивність проліферації нейральних стовбурових клітин відбувалася у вентрикулярному шарі мозочка у 13-14 тижнів, з 17-18 тижнів відмічалася проліферація клітин у вентрикулярному шарі, але більш інтенсивна – у зовнішньому зернистому шарі. З 20-21 тижнів найменш

інтенсивна проліферація у вентрикулярному шарі, найбільша – у зовнішньому зернистому і дещо менша у проміжному шарах мозочка. Експресія синаптофізину була позитивною у всіх шарах мозочка.

5. Радіальна глія простягалася від вентрикулярного шару і закінчувалася у зовнішньому зернистому шарі. Присутня радіальна міграція нейральних стовбурових клітин. Відмічалася помірною експресія білка віментину у волокнах радіальної глії у проміжному шарі та сильна експресія у вентрикулярному шарі.

Певні матеріали даного розділу опубліковані у наступних наукових роботах [125, 127].

РОЗДІЛ 5
МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА СТРУКТУРНА
ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗОЧКА ПЛОДІВ ЛЮДИНИ
22-40 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

У процесі дослідження плодів людини 22-23 тижнів нами були одержані макрометричні розміри мозочка: поперечний розмір мозочка – $(24,0 \pm 1,2)$ мм. ЛПМ: поздовжній розмір – $(14,0 \pm 0,7)$ мм, висота – $(10,0 \pm 0,5)$ мм, поперечний розмір – $10,0 \pm 0,5$ мм. Розмір ППМ: поздовжній розмір – $(14,0 \pm 0,7)$ мм, висота – $(10,0 \pm 0,5)$ мм, поперечний розмір – $(10,0 \pm 0,5)$ мм. Розмір черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(4,0 \pm 0,2)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(13,0 \pm 0,6)$ мм, висота черв'яка – $(9,0 \pm 0,4)$ мм. Маса мозочка – $(220 \pm 0,1)$ г.

Візуалізувалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як, при цьому утворювали листки мозочка. Також спостерігалась глибока горизонтальна борозна, вона починалася у місці розташування середньої ніжки мозочка (рис. 5.1).

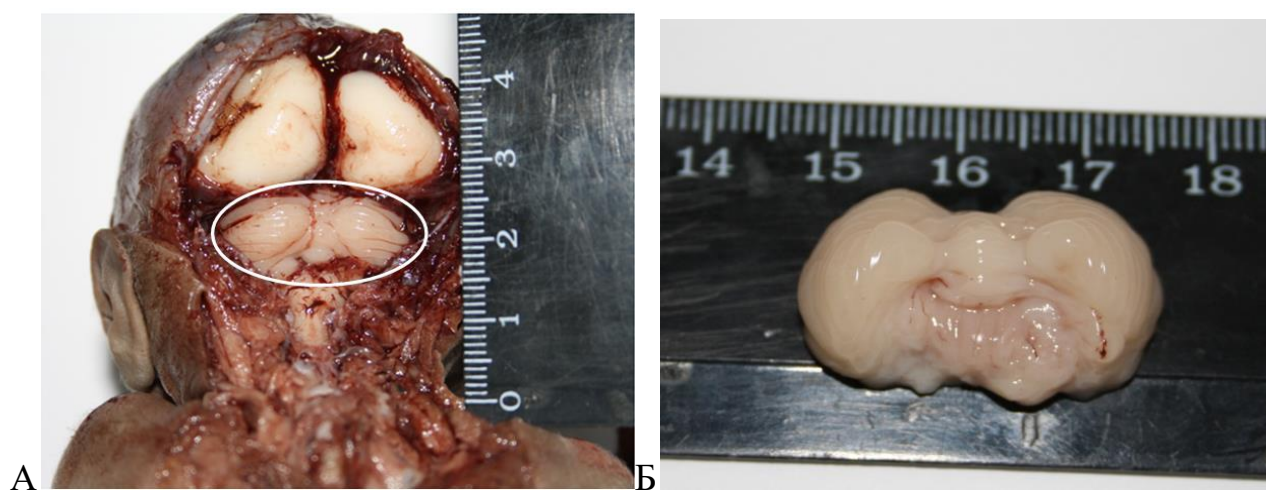


Рис. 5.1. А. – Загальний вигляд мозочка плода людини 22-23 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Б. – мозочок (нижня поверхня). Фото EOS 1000 D.

Гістологічно встановлено, що клітинна будова (гістоцитоархітектоніка) ПМ у даному ГТ чітко візуалізувалася. Було виявлено три шари: вентрикулярний, проміжний, кора, яка включала в себе такі шари: внутрішній зернистий, молекулярний та зовнішній зернистий (рис. 5.2). На горизонтальному зрізі зубчасте ядро мало форму тоненької хвилястої стрічки, яка власною опуклою частиною обернена латерально і дорзально. У присередньому напрямку контури зубчастого ядра не замкнені, таким чином формувалися ворота зубчастого ядра.

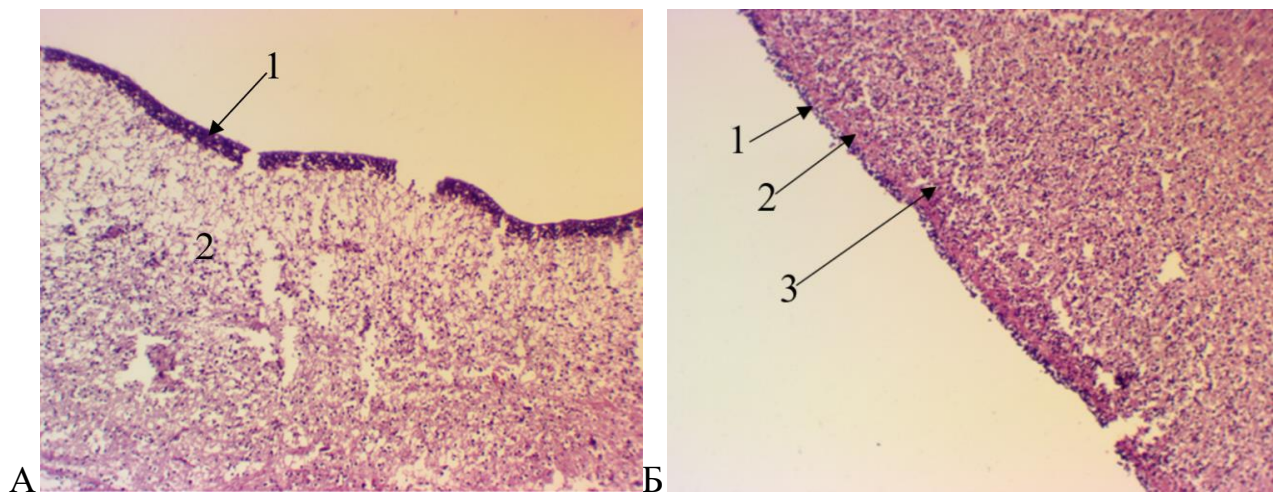


Рис. 5.2. Мозочок плода людини 22-23 тижнів. А. – мозочок: 1 – вентрикулярний шар, 2 – проміжний шар. Гематоксилін-еозин; $\times 100$. Б. – права півкуля: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, Гематоксилін-еозин; $\times 100$.

У процесі наукового дослідження нами були одержані такі морфометричні розміри мозочка: товщина всіх шарів ППМ склала $(4798,1 \pm 249,9)$ мкм. Товщина кори ППМ – $(356,4 \pm 18,5)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – $(40,9 \pm 2,1)$ мкм, молекулярний шар – $(53,2 \pm 2,7)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(262,3 \pm 13,6)$ мкм. Проміжний шар – $(4415,4 \pm 229,9)$ мкм, вентрикулярний шар – $(26,3 \pm 1,3)$ мкм.

При визначенні товщини всіх шарів ЛПМ вона склала – $(4732,8 \pm 246,5)$ мкм. Товщина кори ЛПМ – $(354,1 \pm 18,4)$ мкм, яка включала в

себе такі шари: зовнішній зернистий – $(40,1 \pm 2,0)$ мкм, молекулярний – $(52,5 \pm 2,7)$ мкм, внутрішній зернистий – $(261,5 \pm 13,6)$ мкм. Проміжний шар – $(4352,4 \pm 226,6)$ мкм, вентрикулярний шар – $(26,3 \pm 1,3)$ мкм.

При порівнянні, товщина усіх шарів мозочка при гістологічному дослідженні варіювала відносно товщини шарів у правій та лівій півкулях.

У період дослідження нами було одержано загальну площу ядер мозочка: площа зубчастого ядра ППМ склала $(1,50 \pm 0,07)$ мм², ЛПМ – $(1,60 \pm 0,08)$ мм². Площа коркоподібного ядра ППМ склала $(0,90 \pm 0,04)$ мм², ЛПМ – $(1,00 \pm 0,05)$ мм². Площа кулястого ядра ППМ склала $(0,19 \pm 0,01)$ мм², ЛПМ – $(0,19 \pm 0,01)$ мм². Площа ядра вершини ППМ – склала $(0,10 \pm 0,01)$ мм², ЛПМ – $(0,10 \pm 0,01)$ мм². За нашими даними форма зубчастого ядра у плодів 22–23 тижнів наближалася до форми дорослої людини.

Виявлено, що більш інтенсивно проліферація НСК спостерігалася у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах, а менш інтенсивно у проміжному шарі (рис. 5.3).

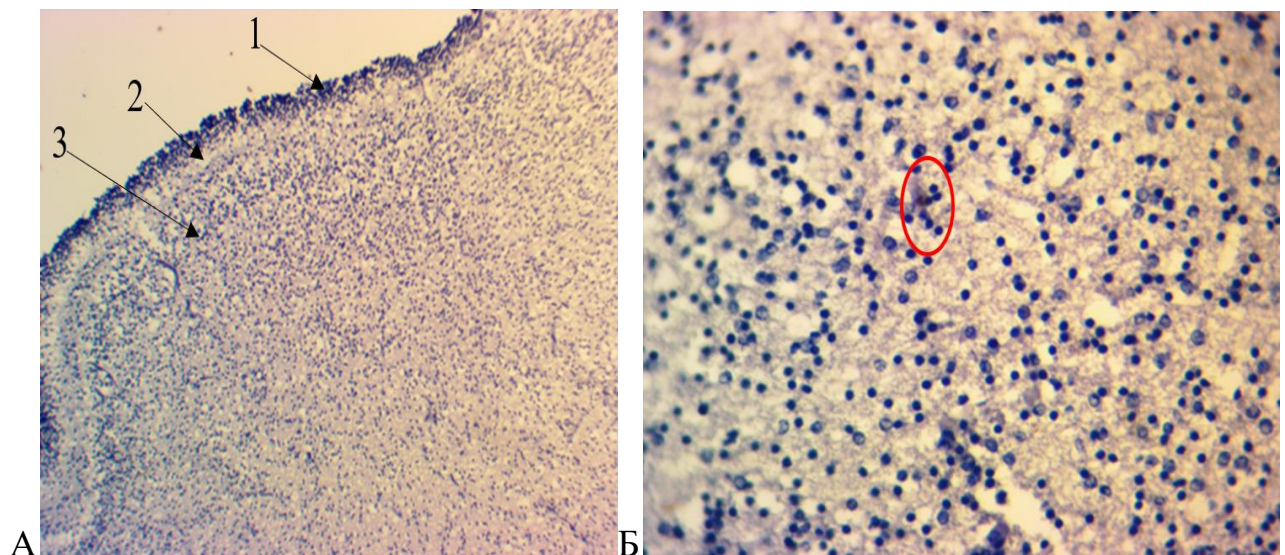


Рис. 5.3. А. – півкуля мозочка 22-23 тижів: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Кі-67; $\times 100$. Б. – Проліферація гліобластів у півкулях мозочка. Кі-67; $\times 400$.

У вентрикулярному шарі мозочка щільність НСК становила –

($21,0 \pm 1,1$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – ($16,2 \pm 0,8$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У проміжному шарі – ($7,2 \pm 0,3$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У внутрішньому зернистому шарі – ($7,8 \pm 0,4$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. Оцінивши результати дослідження щільності клітин в шарах, відмічалася найменша щільність у молекулярному шарі – ($4,1 \pm 0,2$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$, тоді як у вентрикулярному шарі протилежна ситуація, найбільша щільність НСК – ($21,0 \pm 1,1$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$.

Вираженість білка віментину у волокнах РГ спостерігалася відносно помірно у проміжному та зовнішньому зернистому шарах, а сильно – у внутрішньому зернистому та вентрикулярному шарах (рис. 5.4).

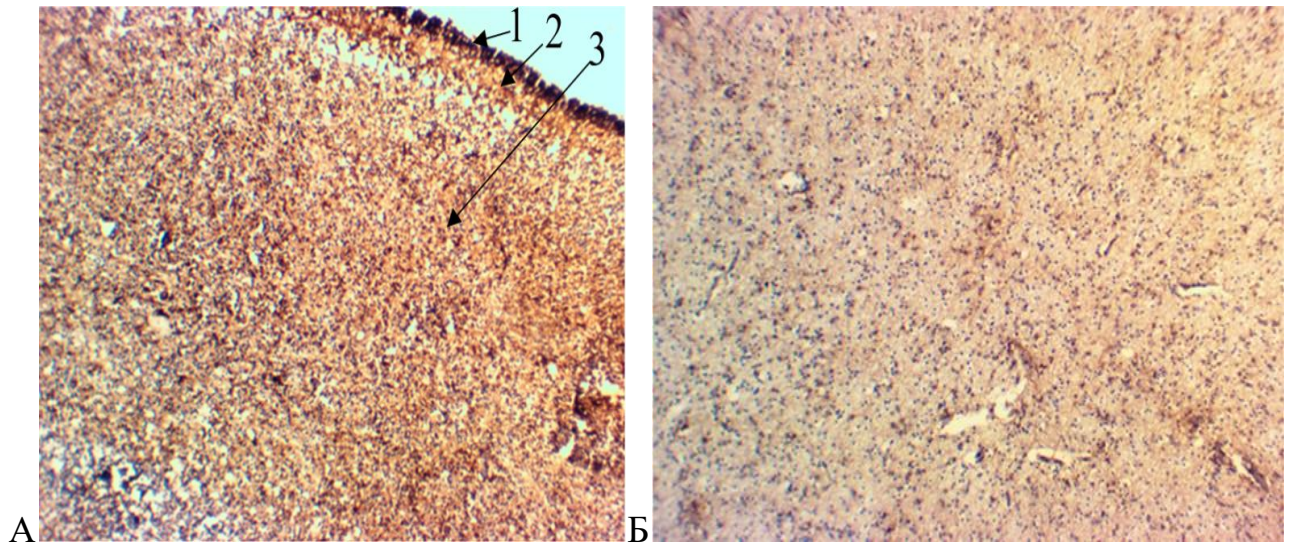


Рис. 5.4. Мозочок плода людини 22-23 тижнів. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Віментин; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка проміжний шар. Віментин; $\times 100$.

При використанні імуногістохімічного маркеру синаптофізину ми встановили, що волокна РГ брали початок від вентрикулярного шару, проходили всі шари мозочка у напрямку назовні та завершувалися у зовнішньому зернистому шарі (рис. 5.5).

Середня довжина волокон радіальної глії складала: коротких – ($150,5 \pm 7,4$) мкм, довгих – ($224,3 \pm 9,4$) мкм.

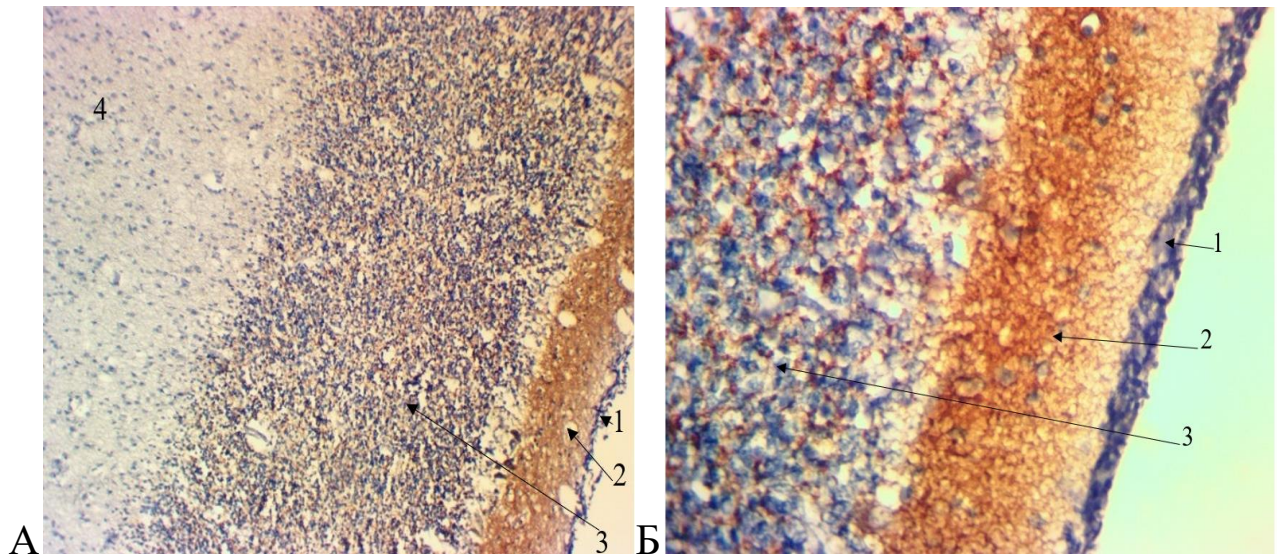


Рис. 5.5. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, 4 – проміжний шар. Синаптофізин; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Синаптофізин; $\times 400$.

У процесі дослідження мозочка плодів людини 26-27 тижнів ГТ нами були одержані такі макрометричні параметри ПМ та черв'яка мозочка: поперечний розмір мозочка – $(30,0 \pm 1,4)$ мм. Розмір ЛПМ: поздовжній розмір – $(16,0 \pm 0,7)$ мм, висота – $(13,0 \pm 0,5)$ мм, поперечний розмір – $(11,0 \pm 0,4)$ мм. Розмір ППМ: поздовжній розмір – $(15,0 \pm 0,5)$ мм, висота – $(12,0 \pm 0,3)$ мм, поперечний розмір – $(11,0 \pm 0,3)$ мм. Розмір черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(8,0 \pm 0,1)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(12,0 \pm 0,3)$ мм, висота черв'яка – $(14,0 \pm 0,3)$ мм. Маса мозочка – $(3,0 \pm 0,1)$ г.

Також візуалізувалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як, при цьому утворювали листки мозочка. Виявлена глибока горизонтальна борозна, вона починалася у місці розташування середньої ніжки мозочка (рис. 5.6).

Нами в період дослідження було встановлено, що гістоцитоархітектоніка ПМ у даному ГТ чітко візуалізувалася. Були присутні три шари: вентрикулярний, проміжний, кора, яка включала в себе такі шари: внутрішній зернистий, молекулярний та зовнішній зернистий (рис. 5.7).

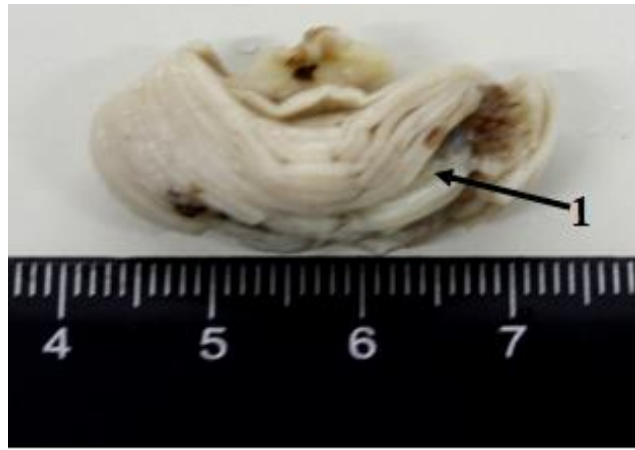


Рис. 5.6. Загальний вигляд мозочка плода людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку (верхня поверхня). 1 – горизонтальна борозна. Фото EOS 1000 D.

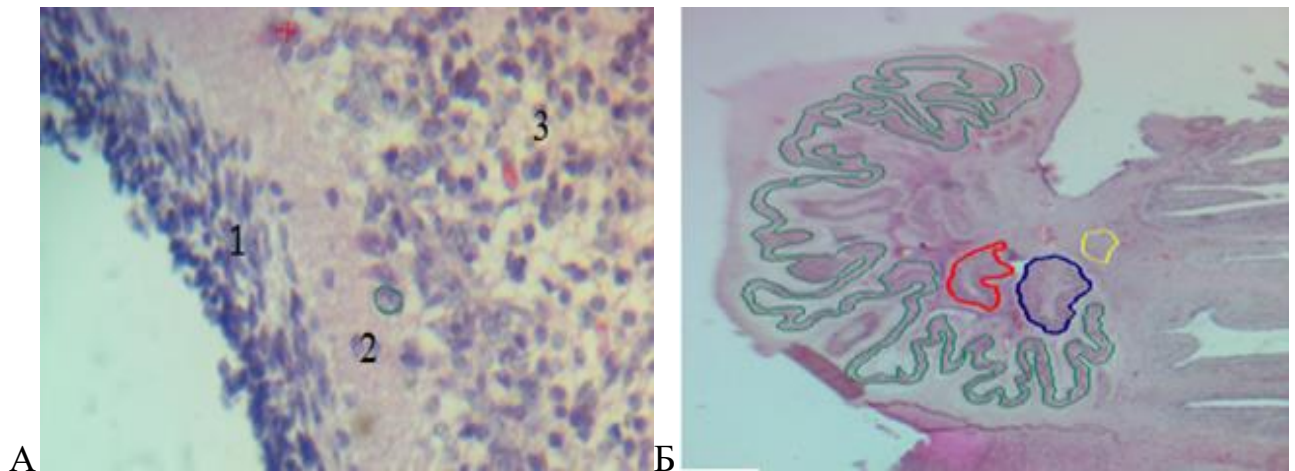


Рис. 5.7. Мозочок плода людини 26-27 тижнів. А. – права півкуля: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, Гематоксилін-еозин; $\times 400$. Б. – ядра правої півкулі мозочка: зубчасте ядро (зелений колір), коркоподібне ядро (червоний колір), кулясте ядро (синій колір), ядро вершини (жовтий колір). Гематоксилін-еозин; $\times 6$.

На горизонтальному зрізі зубчасте ядро мало форму тонкої хвилястої стрічки, яка своєю опуклою частиною обернена латерально і дорзально. У присередньому напрямку межі зубчастого ядра не замкнені, таким чином формувалися ворота зубчастого ядра.

У процесі наукового дослідження нами були одержані такі

морфометричні розміри мозочка: товщина всіх шарів ППМ склала $(5775,6 \pm 283,0)$ мкм. Товщина кори ППМ – $(228,9 \pm 10,8)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий шар – $(56,1 \pm 2,4)$ мкм, молекулярний шар – $(50,8 \pm 2,4)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(122,0 \pm 4,6)$ мкм. Проміжний шар – $(5517,7 \pm 264,9)$ мкм, вентрикулярний шар – $(29,0 \pm 1,1)$ мкм.

Після проведеного вимірювання товщина всіх шарів ЛПМ склала $(5229,2 \pm 240,5)$ мкм. Товщина кори ЛПМ – $(227,6 \pm 9,1)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – $(55,7 \pm 2,7)$ мкм, молекулярний – $(50,3 \pm 2,3)$ мкм, внутрішній зернистий – $(121,6 \pm 4,6)$ мкм. Проміжний шар – $(4972,6 \pm 203,8)$ мкм, вентрикулярний шар – $(29,0 \pm 1,0)$ мкм. Загальна товщина усіх шарів у правій та лівій півкулях мозочка варіювала.

При порівнянні, товщина усіх шарів мозочка при гістологічному дослідженні варіювала відносно товщини шарів у правій та лівій півкулях.

При проведеному дослідженні нами були одержані такі дані площі ядер мозочка: площа зубчастого ядра: ППМ склала $(4,1 \pm 0,2)$ мм², ЛПМ – склала $(4,0 \pm 0,2)$ мм². Площа коркоподібного ядра: ППМ склала $(3,7 \pm 0,1)$ мм², ЛПМ – $(3,6 \pm 0,1)$ мм². Площа кулястого ядра: ППМ склала $(0,51 \pm 0,02)$ мм², ЛПМ – $(0,50 \pm 0,02)$ мм². Площа ядра вершини: ППМ склала $(0,10 \pm 0,01)$ мм², ЛПМ – $(0,10 \pm 0,01)$ мм².

За нашими даними форма зубчастого ядра у плодів 26-27 тижнів наближалася до форми дорослої людини.

У вентрикулярному шарі щільність НСК становила – $(21,3 \pm 3,0)$ клітин на $0,01$ мм². У зовнішньому зернистому шарі – $(16,0 \pm 2,0)$ клітин на $0,01$ мм². У проміжному шарі – $(6,0 \pm 1,0)$ клітин на $0,01$ мм². У внутрішньому зернистому шарі – $(13,0 \pm 2,0)$ клітин на $0,01$ мм². Менша щільність клітин відмічалася у молекулярному шарі – $(3,0 \pm 0,1)$ клітин на $0,01$ мм², тоді як у вентрикулярному шарі, навпаки, найбільша щільність НСК – $(21,3 \pm 3,0)$ клітин на $0,01$ мм².

Виявлено, що більш інтенсивно проліферація НСК спостерігалася у проміжному і внутрішньому зернистому та дещо менш інтенсивно у

зовнішньому зернистому шару, а найменш інтенсивно у вентрикулярному шарі мозочка (рис. 5.8).

Ми встановили, що волокна РГ брали початок з вентрикулярного шару, проходили всі шари мозочка у напрямку назовні (радіальному) та завершувалися у зовнішньому зернистому шарі.

Експресія білка віментину у волокнах РГ відмічалася помірно у зовнішньому зернистому та проміжному шару, а відносно сильно – у вентрикулярному та внутрішньому зернистому шару (див. рис. 5.8).

Середня довжина волокон радіальної глії складала: коротких – $(150,5 \pm 7,4)$ мкм, довгих – $(224,3 \pm 9,4)$ мкм.

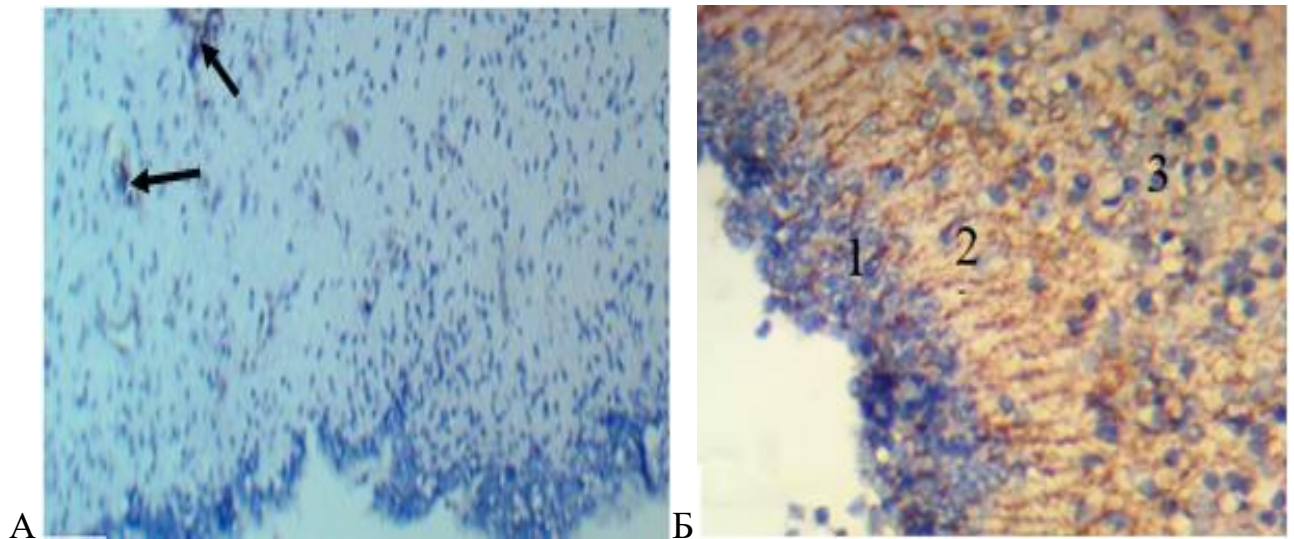


Рис. 5.8. А. – Проліферація гліобластів у півкулях мозочка (вказана стрілочками). Кі-67; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Віментин; $\times 400$.

При застосуванні імуногістохімічного маркера синаптофізину ми спостерігали експресію у всіх шарах мозочка у даному ГТ (рис. 5.9).

У процесі дослідження мозочка плодів людини 30-31 тижнів нами були одержані такі макрометричні розміри мозочка: поперечний розмір мозочка – $(40,0 \pm 2,0)$ мм. Розмір ЛПМ: поздовжній розмір – $(22,0 \pm 1,1)$ мм, висота – $(15,0 \pm 0,7)$ мм, поперечний розмір – $(16,0 \pm 0,8)$ мм. Розмір ППМ: поздовжній розмір – $(22,0 \pm 1,1)$ мм, висота – $(15,0 \pm 0,7)$ мм, поперечний розмір – $(16,0 \pm 0,8)$ мм.

мм. Розмір черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(8,0 \pm 0,2)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(15,0 \pm 0,7)$ мм, висота черв'яка – $(14,0 \pm 0,6)$ мм. Маса мозочка – $(7,0 \pm 0,3)$ г.

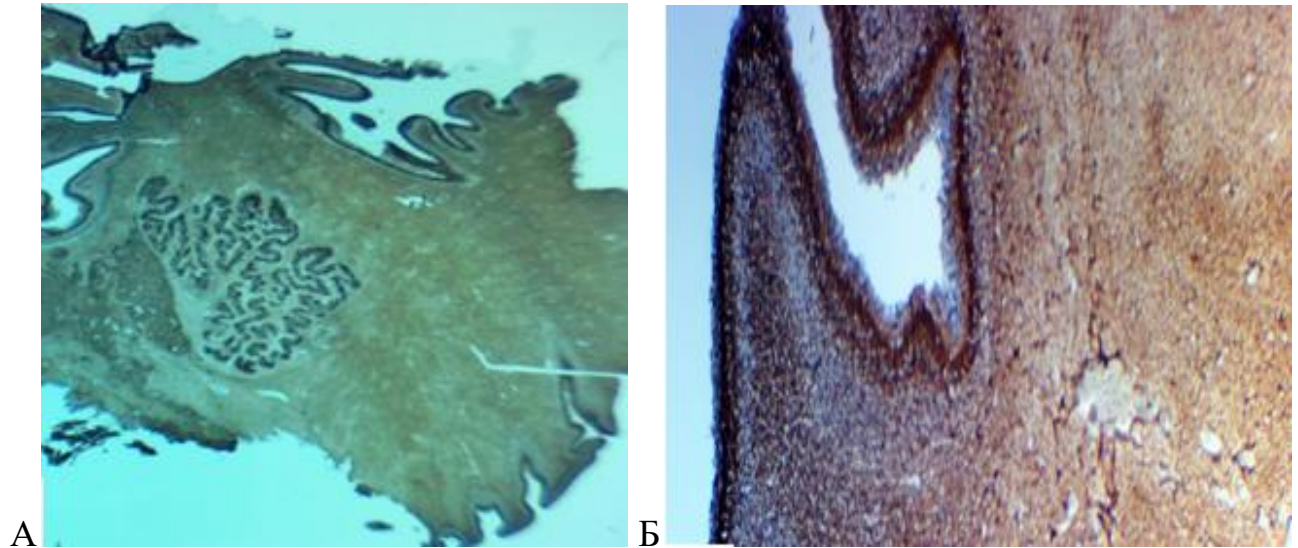


Рис. 5.9. А. – півкуля мозочка. Синаптофізин; $\times 6$. Б. – півкуля мозочка. Синаптофізин; $\times 100$.

В даному гестаційному періоді візуалізувалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як, внаслідок чого формувалися листки мозочка. Також спостерігалась глибока горизонтальна борозна, вона починалася у місці розташування середньої ніжки мозочка (рис. 5.10).



Рис. 5.10. Загальний вигляд мозочка плода людини 30-31 тижнів внутрішньоутробного розвитку (верхня поверхня). Фото EOS 1000 D.

В період наукового дослідження нами було встановлено, що гістоцитоархітектоніка ПМ у даному ГТ чітко візуалізувалася. Були присутні такі шари: вентрикулярний, проміжний, кора, яка включала в себе такі шари: внутрішній зернистий, молекулярний та зовнішній зернистий (рис. 5.11-5.12).

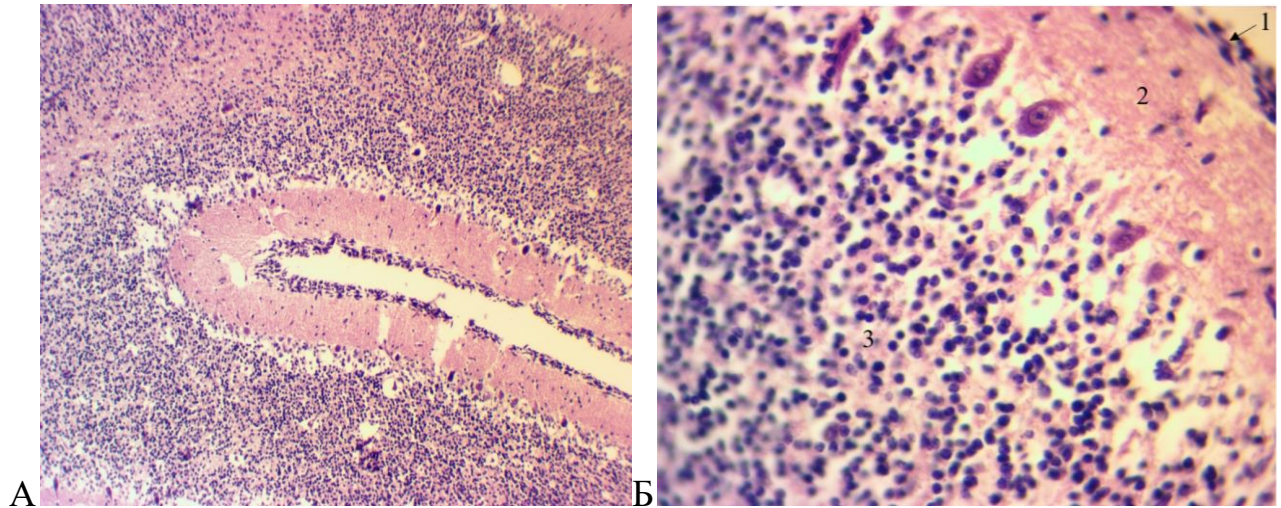


Рис. 5.11. Мозочок плода людини 30-31 тижнів. А. – півкуля мозочка. Гематоксилін-еозин; $\times 100$. Б. – права півкуля: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.

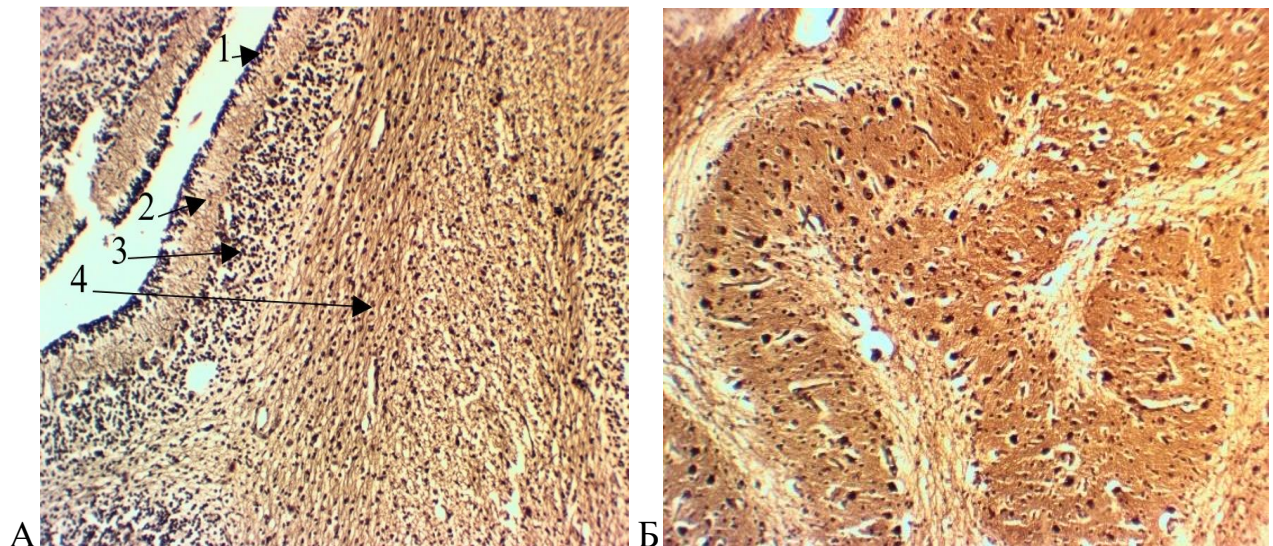


Рис. 5.12. Мозочок людини 30-31 тижнів. ГТ. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, 4 – проміжний шар. Імпрегнація сріблом за Більшовським; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка проміжний шар. Імпрегнація сріблом за Більшовським; $\times 400$.

У період наукового дослідження нами були одержані такі морфометричні розміри мозочка: товщина всіх шарів ППМ склала $(6954,2 \pm 347,7)$ мкм. Товщина кори ППМ – $(1046,1 \pm 52,3)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – $(56,1 \pm 2,4)$ мкм, молекулярний – $(307,9 \pm 15,3)$ мкм, внутрішній зернистий – $(682,1 \pm 34,1)$ мкм. Проміжний шар – $(5881,1 \pm 294,0)$ мкм, вентрикулярний шар – $(27,0 \pm 1,3)$ мкм.

При вимірюванні товщина всіх шарів ЛПМ склала $(6895,3 \pm 344,7)$ мкм. Товщина кори ЛПМ – $(1043,9 \pm 52,1)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – $(55,7 \pm 2,7)$ мкм, молекулярний – $(307,2 \pm 15,3)$ мкм, внутрішній зернистий – $(681,0 \pm 34,1)$ мкм. Проміжний шар – $(5878,0 \pm 293,9)$ мкм, вентрикулярний шар – $(27,0 \pm 1,3)$ мкм. Загальна товщина усіх шарів у правій та лівій півкулях мозочка варіювала.

На горизонтальному зрізі зубчасте ядро мало форму тонкої хвилястої стрічки, яка своєю опуклою частиною обернена латерально і дорзально. У присередньому напрямку краї зубчастого ядра не замкнені, таким чином формувалися ворота зубчастого ядра.

У процесі дослідження нами було отримано загальну площу ядер мозочка: площа зубчастого ядра: ППМ склала $(5,7 \pm 0,3)$ мм², ЛПМ – $(5,6 \pm 0,3)$ мм². Загальна площа коркоподібного ядра: ППМ склала $(3,8 \pm 0,2)$ мм², ЛПМ склала $(3,7 \pm 0,2)$ мм². Загальна площа кулястого ядра: ППМ склала $(0,51 \pm 0,02)$ мм², ЛПМ – $(0,50 \pm 0,02)$ мм². Загальна площа ядра вершини: ППМ склала $(0,10 \pm 0,01)$ мм², ЛПМ – $(0,10 \pm 0,01)$ мм².

За нашими даними форма зубчастого ядра у 30-31 тижнів наближалася до форми дорослої людини.

Виявлено, що більш інтенсивно проліферація НСК спостерігалася у внутрішньому зернистому шарі мозочка і менш інтенсивно у проміжному шарі та найменш інтенсивно – у вентрикулярному шарі мозочка (рис. 5.13).

У вентрикулярному шарі щільність НСК становила – $(21,1 \pm 1,0)$ клітин на $0,01$ мм². У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(24,0 \pm 1,2)$ клітин на $0,01$ мм². У проміжному шарі –

($6,1 \pm 0,3$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. У внутрішньому зернистому шарі – ($16,0 \pm 0,8$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$. Менша щільність клітин виявлена у молекулярному шарі – ($3,0 \pm 0,1$) клітин на $0,01 \text{ мм}^2$.

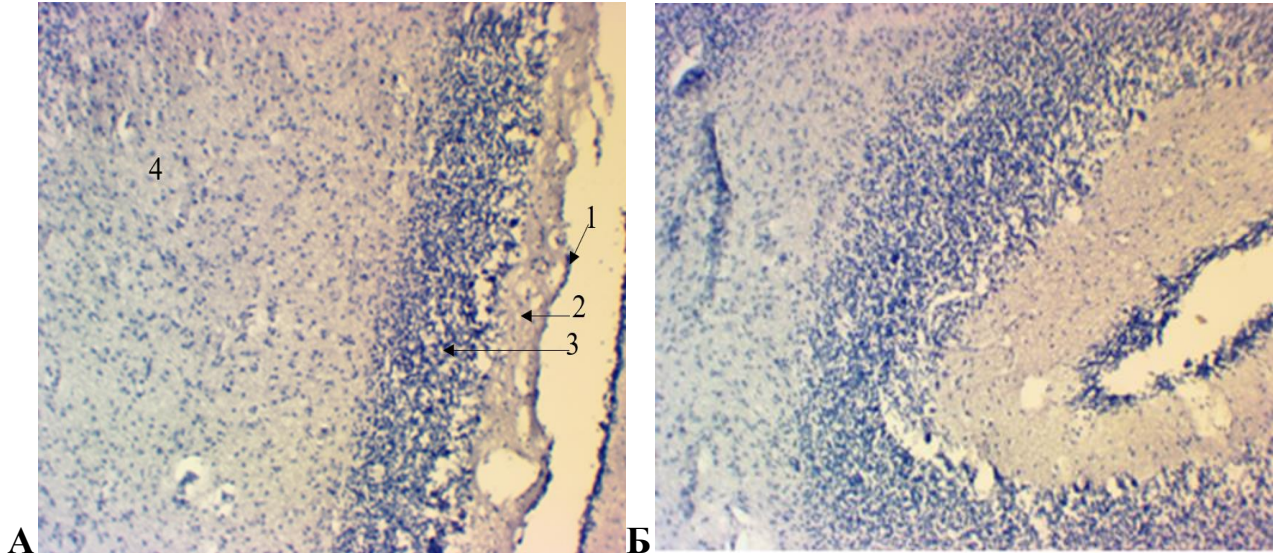


Рис. 5.13. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, 4 – проміжний шар. Кі-67; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка. Кі-67; $\times 100$.

Експресія віментину у волокнах РГ спостерігалася відносно помірно у зовнішньому зернистому та проміжному шарах, а сильно – у вентрикулярному та внутрішньому зернистому шарах. Ми встановили, що волокна РГ брали початок з вентрикулярного шару, пронизували всі шари мозочка у напрямку зовнішньої поверхні (радіально) та завершувалися у зовнішньому зернистому шарі (рис. 5.14).

Середня довжина волокон радіальної глії склала: коротких – ($150,5 \pm 7,4$) мкм, довгих – ($224,3 \pm 10,1$) мкм.

При застосуванні імуногістохімічного маркера клони антитіл до синаптофізину, експресії білка синаптофізину виявлено у всіх шарах мозочка (рис. 5.15).

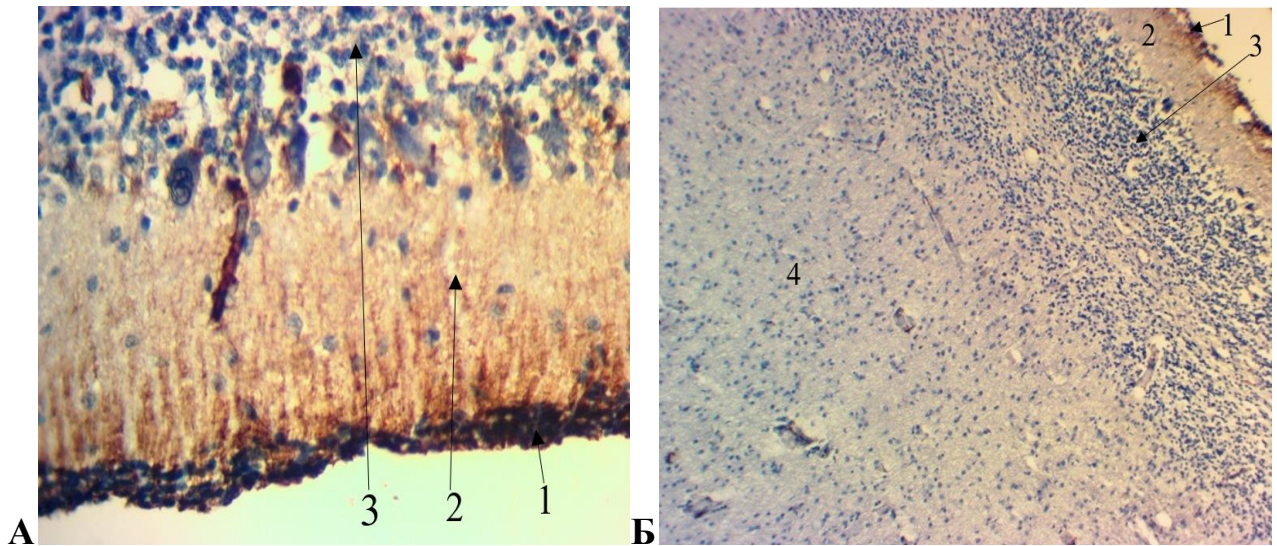


Рис. 5.14. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Віментин; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, 4 – проміжний шар. Віментин; $\times 100$.

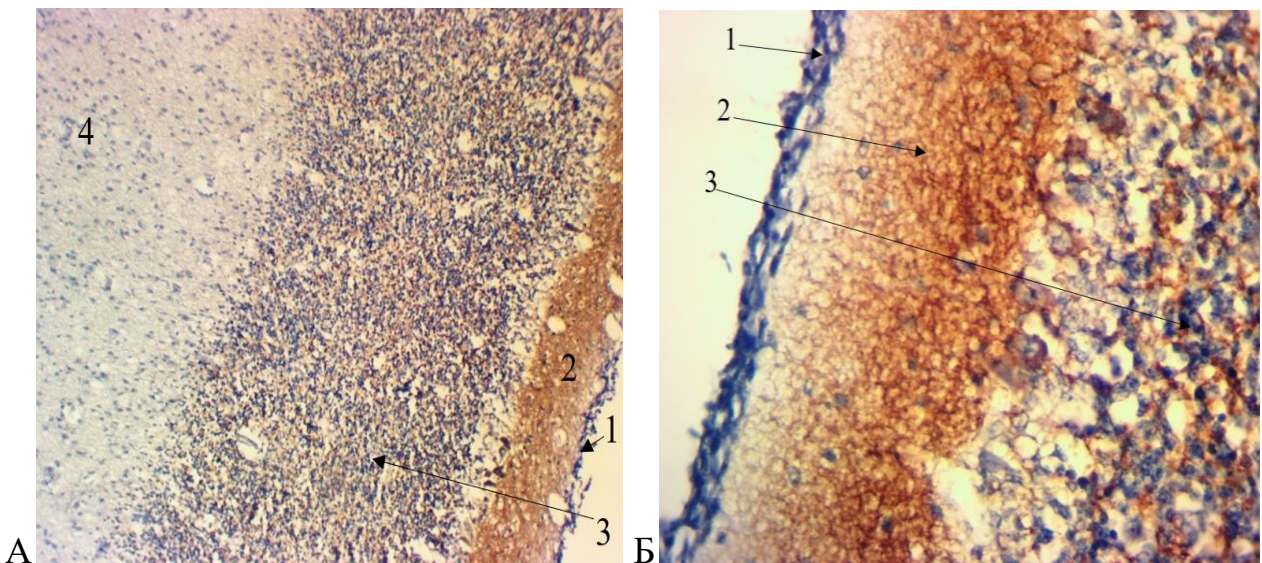


Рис. 5.15. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар, 4 – проміжний шар. Синаптофізін; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Синаптофізін; $\times 400$.

У процесі дослідження мозочка плодів людини 34-35 тижнів нами були одержані такі макрометричні розміри мозочка: поперечний розмір мозочка –

(46,0±2,3) мм. Розмір ЛПМ: поздовжній розмір – (25,0±1,2) мм, висота – (20,0±1,0) мм, поперечний розмір – (19,0±1,0) мм. Розмір ППМ: поздовжній розмір – (25,0±1,20) мм, висота – (20,0±1,0) мм, поперечний розмір – (19,0±1,0) мм. Розмір черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – (8,0±0,4) мм, поздовжній розмір черв'яка – (15,0±0,7) мм, висота черв'яка – (16,0±0,8) мм. Маса мозочка – (10,0±0,5) г.

Візуалізувалися поперечні борозни, які проходили через півкулі і черв'як, при цьому утворювали листки мозочка. Також спостерігалась глибока горизонтальна борозна, вона починалася у місці розташування середньої ніжки мозочка (рис. 5.16).



Рис. 5.16. Загальний вигляд мозочка плода людини 34-35 тижнів внутрішньоутробного розвитку (нижня поверхня). Фото EOS 1000 D.

Встановлено, що гістоцитоархітектоніка ПМ у даному ГТ чітко візуалізувалася. Були присутні три шари: вентрикулярний, проміжний, кора, яка включала в себе такі шари: внутрішній зернистий, молекулярний та зовнішній зернистий (рис. 5.17).

У період наукового дослідження нами були одержані такі морфометричні розміри мозочка: товщина всіх шарів ППМ склала (7817,1±390,8) мкм. Товщина кори ППМ – (1089,3±54,4) мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – (50,9±2,5) мкм, молекулярний –

($276,5 \pm 13,8$) мкм, внутрішній зернистий шар – ($761,9 \pm 38,0$) мкм. Проміжний шар – ($6702,7 \pm 335,1$) мкм, вентрикулярний шар – ($25,1 \pm 1,2$) мкм.

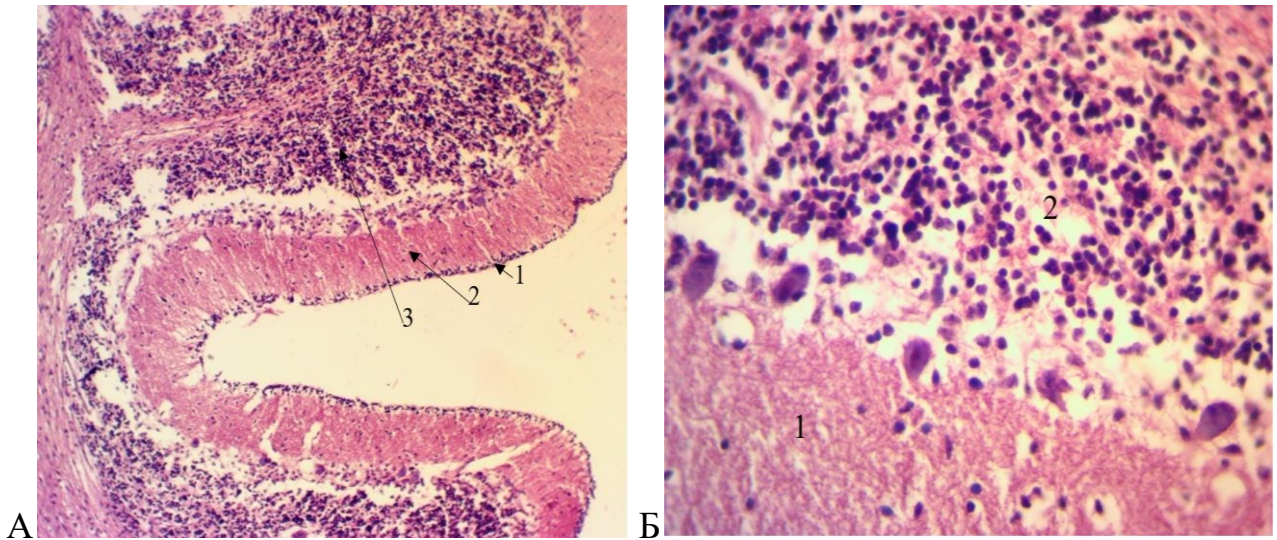


Рис. 5.17. Мозочок плода людини 34-35 тижнів. А. 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Гематоксилін-еозин; $\times 100$. Б. – права півкуля: 1 – молекулярний шар, 2 – внутрішній зернистий шар. Гематоксилін-еозин; $\times 400$.

При вимірюванні товщина всіх шарів ЛПМ склала ($7789,5 \pm 389,4$) мкм. Товщина кори ЛПМ – ($1087,8 \pm 54,3$) мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – ($50,5 \pm 2,5$) мкм, молекулярний – ($276,1 \pm 13,8$) мкм, внутрішній зернистий – ($761,2 \pm 38,0$) мкм. Проміжний шар – ($6676,6 \pm 333,8$) мкм, вентрикулярний шар – ($25,1 \pm 1,2$) мкм.

При порівнянні, товщина усіх шарів мозочка при гістологічному дослідженні варіювала відносно товщини шарів у правій та лівій півкулях.

На горизонтальному зрізі зубчасте ядро мало форму тонкої хвилястої стрічки, яка своєю опуклою частиною обернена латерально і дорзально. У присередньому напрямку контури зубчастого ядра не замкнені, таким чином формувалися ворота зубчастого ядра.

У період дослідження нами було одержано площу ядер мозочка: площа зубчастого ядра: ППМ склала ($7,6 \pm 0,3$) мм², ЛПМ – ($7,7 \pm 0,4$) мм². Площа коркоподібного ядра: ППМ склала ($4,8 \pm 0,2$) мм², ЛПМ – ($4,9 \pm 0,2$) мм². Площа

кулястого ядра: ППМ склала $(0,51 \pm 0,02)$ мм², ЛПМ – $(0,51 \pm 0,02)$ мм². Площа ядра вершини: ППМ склала $(0,10 \pm 0,01)$ мм², ЛПМ – $(0,10 \pm 0,01)$ мм².

За нашими даними форма зубчастого ядра у плодів 34-35 тижнів. наближалася до форми дорослої людини.

У вентрикулярному шарі щільність НСК становила – $(20,2 \pm 1,0)$ клітин на 0,01 мм². У зовнішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(25,4 \pm 1,2)$ клітин на 0,01 мм². У проміжному шарі – $(5,0 \pm 0,2)$ клітин на 0,01 мм². У внутрішньому зернистому шарі – $(17,1 \pm 0,8)$ клітин на 0,01 мм². Найменша щільність клітин була виявлена у молекулярному шарі – $(2,9 \pm 0,1)$ клітин на 0,01 мм², тим часом у зовнішньому зернистому шарі найбільша щільність НСК – $(25,4 \pm 1,2)$ клітин на 0,01 мм².

Виявлено, що більш інтенсивно проліферація НСК спостерігалася у зовнішньому зернистому та внутрішньому зернистому, дещо менш інтенсивно – у проміжному і найменша проліферація НСК у вентрикулярному шарі мозочка (рис. 5.18).

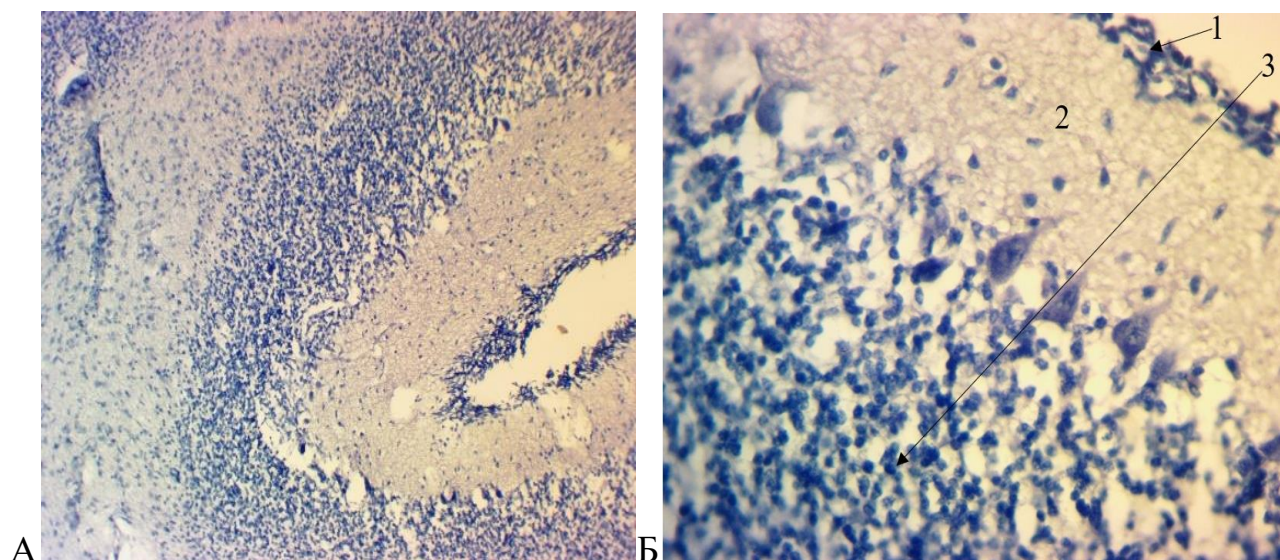


Рис. 5.18. А. – півкуля мозочка Ki-67; $\times 100$. Б. – півкуля мозочка. 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Ki-67; $\times 400$.

Експресія білка віментину у волокнах РГ спостерігалася відносно помірно у зовнішньому зернистому та проміжному шарах, а сильно – у вентрикулярному

та внутрішньому зернистому шарі (рис. 5.19). Ми встановили, що волокна РГ брали початок з вентрикулярного шару, проходили всі шари мозочка у напрямку зовнішньої поверхні мозочка (радіально) та закінчувалися у зовнішньому зернистому шарі.

Середня довжина волокон радіальної глії складала: коротких – $(150,5 \pm 7,4)$ мкм, довгих – $(224,3 \pm 9,4)$ мкм.

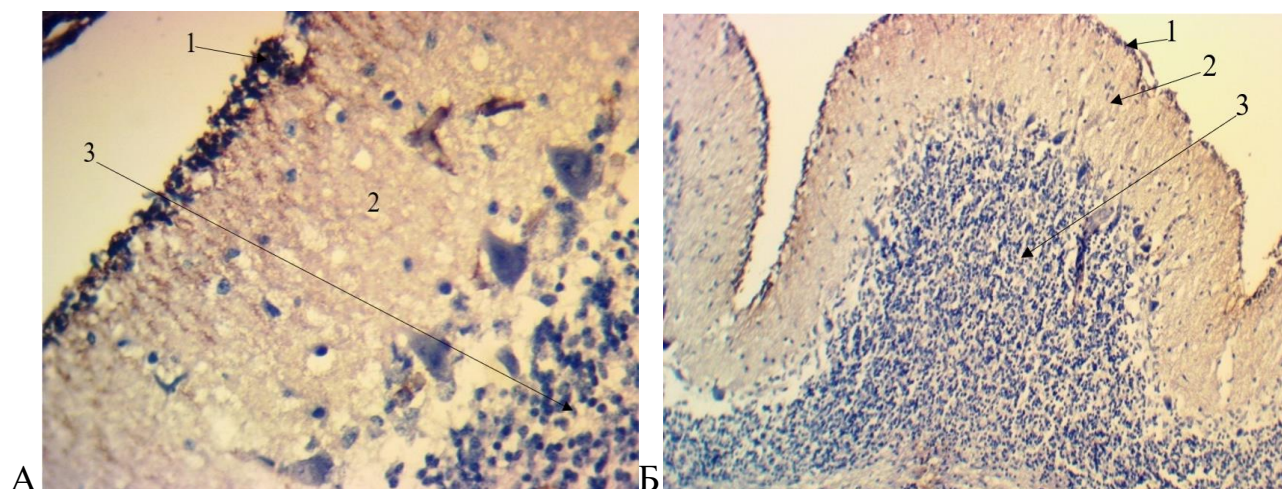


Рис. 5.19. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Віментин; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Віментин; $\times 100$.

Експресію білка синаптофізину ми спостерігали у всіх шарах мозочка у даному ГТ (рис. 5.20).

У процесі макрометричного дослідження мозочка 39-40 тижнів плодів людини нами було встановлено наступні параметри: поперечний розмір мозочка – $(53,0 \pm 2,1)$ мм. ЛПМ: поздовжній розмір – $(30,0 \pm 1,3)$ мм, висота – $(24,0 \pm 0,9)$ мм, поперечний розмір – $(20,0 \pm 0,8)$ мм. ППМ: поздовжній розмір – $(30,0 \pm 1,2)$ мм, висота – $(24,0 \pm 1,0)$ мм, поперечний розмір – $(21,0 \pm 0,8)$ мм. Параметри черв'яка мозочка: поперечний розмір черв'яка – $(12,0 \pm 0,4)$ мм, поздовжній розмір черв'яка – $(17,0 \pm 0,7)$ мм, висота черв'яка – $(16,0 \pm 0,7)$ мм. Маса мозочка – $(17,0 \pm 0,8)$ г.

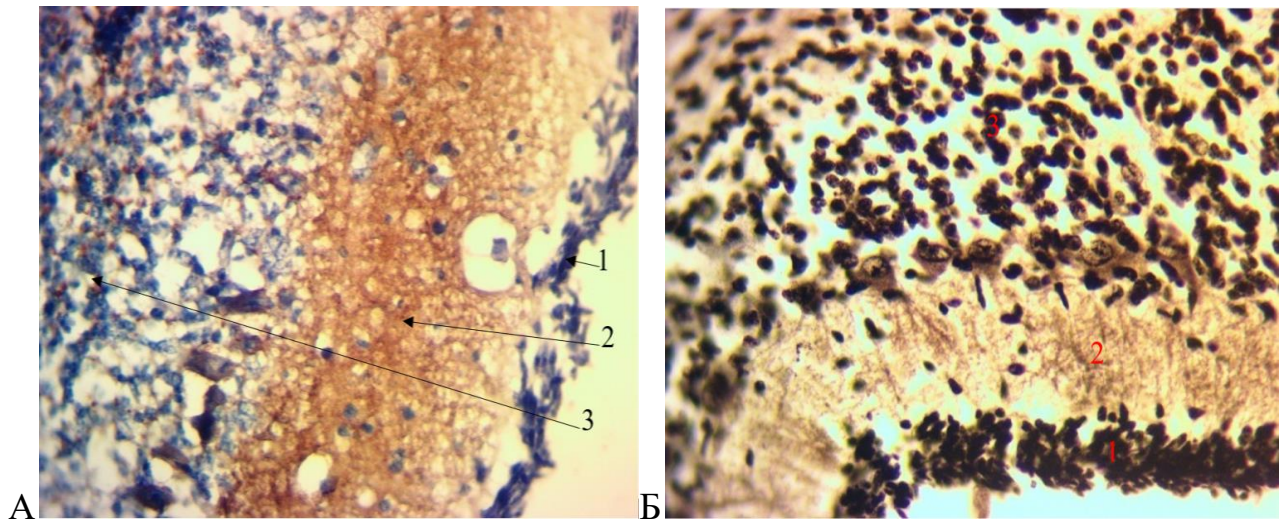


Рис. 5.20. А. – півкуля мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Синаптофізин; $\times 400$. Б. – півкуля мозочка. 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Імпрегнація сріблом за Більшовським; $\times 400$.

В мозочку виділяли нижню та верхню поверхні, границею між ними був дорзальний край мозочка, де локалізувалася горизонтальна глибока щілина (первинна). Нижня поверхня містила широке заглиблення, яке називалося долина мозочка. Відмічалася велика кількість щілин поперечних, які розташовувалися на всіх поверхнях півкуль та черв'яка мозочка, вони розташовувалися паралельно одна одній, при цьому формувалися вузькі та довгі листки мозочка. Ми відмітили, що борозни, які проходили через півкулі і черв'як мозочка не переривалися (рис. 5.21).



Рис. 5.21. Мозочок людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. (нижня поверхня). Фото EOS 1000 D.

В даному терміні гестації виявлено шари: вентрикулярний, проміжний, кора, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий, молекулярний, внутрішній зернистий (рис. 5.22).

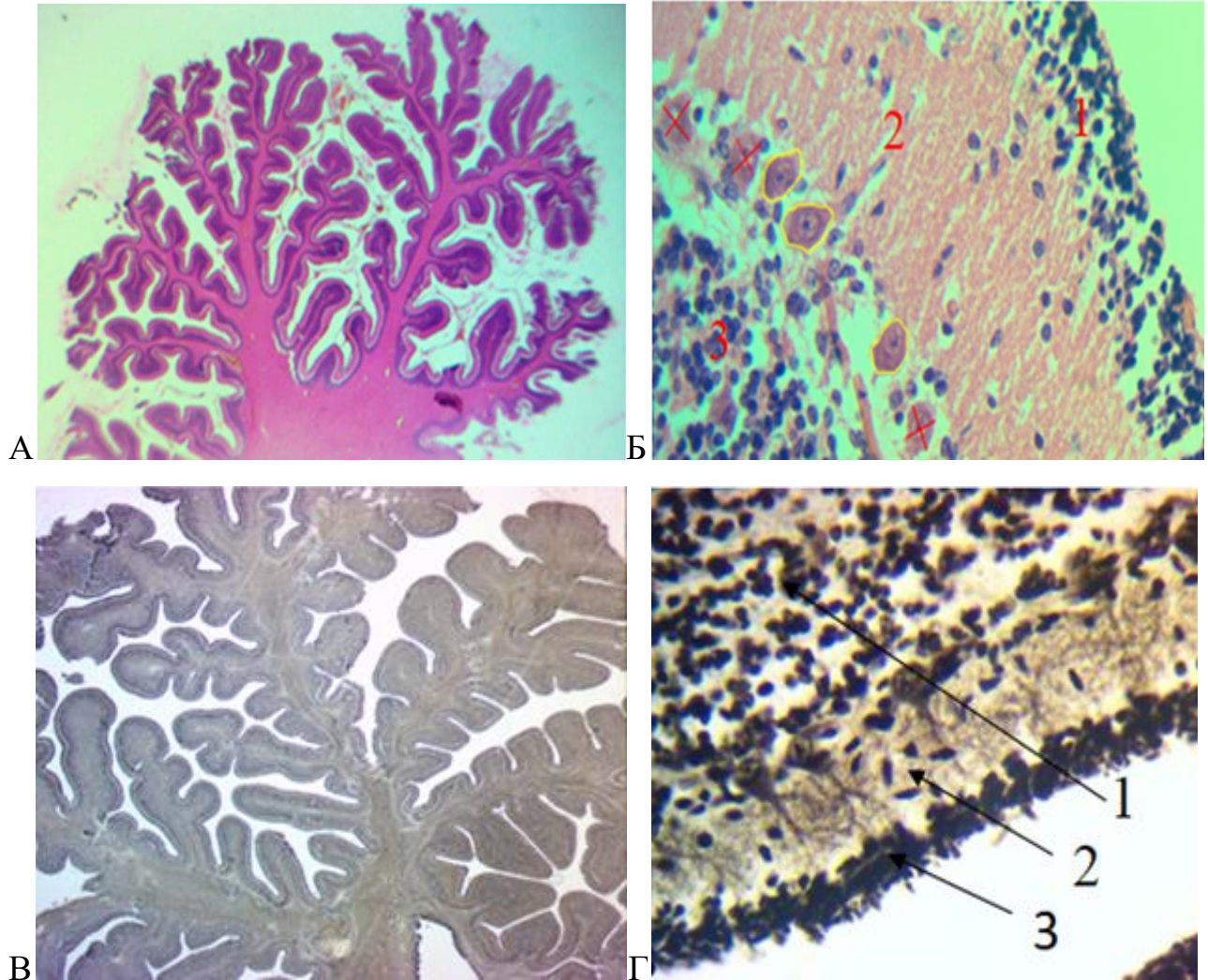


Рис. 5.22. Мозочок плода людини 39-40 тижів. А. – черв'як мозочка (вертикальний зріз). Гематоксилін-еозин; $\times 6$. Б. – шари: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – внутрішній зернистий шар. Клітини Пуркінє (жовтий – діаметр клітин, червоний – площа клітини). Гематоксилін-еозин; $\times 400$. В. – переріз черв'яка мозочка. Дерево життя. Імпрегнація сріблом за Більшовським; $\times 10$. Г. – шари: 1 – внутрішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – зовнішній зернистий шар. Імпрегнація сріблом за Більшовським; $\times 400$.

У період наукового дослідження нами були одержані такі морфометричні розміри мозочка: товщина всіх шарів ППМ – $(9689,3 \pm 436,2)$ мкм. Товщина кори

ППМ – $(926,9 \pm 43,6)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – $(47,4 \pm 1,9)$ мкм, молекулярний – $(35,6 \pm 1,5)$ мкм, внутрішній зернистий – $(843,9 \pm 38,8)$ мкм. Проміжний шар – $(8762,4 \pm 420,6)$ мкм, вентрикулярний шар – $(22,04 \pm 0,7)$ мкм.

Товщина усіх шарів ЛПМ – $(9571,6 \pm 469,0)$ мкм. Товщина кори ЛПМ – $(889,5 \pm 40,9)$ мкм, яка включала в себе такі шари: зовнішній зернистий – $(46,1 \pm 1,8)$ мкм, молекулярний – $(34,2 \pm 1,4)$ мкм, внутрішній зернистий шар – $(809,2 \pm 40,5)$ мкм. Проміжний шар – $(8682,1 \pm 425,4)$ мкм, вентрикулярний шар – $(22,0 \pm 0,7)$ мкм.

При порівнянні, товщина усіх шарів мозочка при гістологічному дослідженні варіювала відносно товщини шарів у правій та лівій півкулях.

На зрізі мозочка зубчасте ядро мало вигляд тонкої ввігнутої смужки, яка опуклою частиною обернена дозад та латерально. У присередньому напрямку конфігурація зубчастого ядра не замкнена і ця ділянка називалася воротами зубчастого ядра.

Під час дослідження нами було одержано площу ядер мозочка: площа зубчастого ядра: ППМ склала $(8,7 \pm 0,4)$ мм², ЛПМ – $(8,2 \pm 0,4)$ мм². Площа коркоподібного ядра: ППМ склала $(1,0 \pm 0,1)$ мм², ЛПМ – $(0,9 \pm 0,1)$ мм². Площа кулястого ядра: ППМ склала $(0,20 \pm 0,05)$ мм², ЛПМ – $(0,20 \pm 0,05)$ мм². Площа ядра вершини: ППМ склала $(0,10 \pm 0,05)$ мм², ЛПМ – $(0,10 \pm 0,05)$ мм².

Відмічалася щільність НСК більша у зовнішньому зернистому шарі і становила – $(272,0 \pm 12,5)$ клітин на 0,01 мм². У внутрішньому зернистому шарі (нейронів та гліоцитів) – $(152,0 \pm 7,6)$ клітин на 0,01 мм². У проміжному шарі – $(40,0 \pm 1,9)$ клітин на 0,01 мм². Найменша клітинна щільність виявлена у молекулярному шарі – $(27,0 \pm 1,2)$ клітин на 0,01 мм². В період дослідження гістологічних препаратів ми встановили площу та діаметр клітин Пуркінє, які знаходилися в молекулярному шарі і щільно прилягали до внутрішнього зернистого шару, які мали площу $(201,4 \pm 9,7)$ мкм² та діаметр $(15,0 \pm 0,7) \times (14,9 \pm 0,6)$ мкм.

При використанні білка проліферації Ki-67 спостерігалася краща проліферація клітин у зовнішньому зернистому, внутрішньому зернистому шарах, дещо менш виражена проліферація – у проміжному шарі мозочка, а

найменша проліферація у вентрикулярному шарі (рис. 5.23).

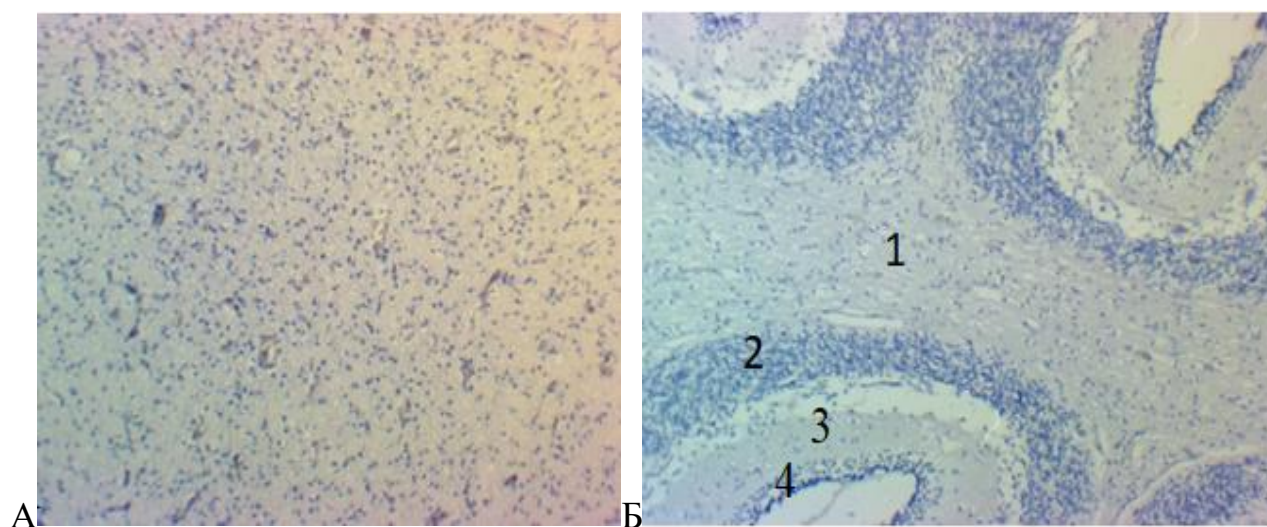


Рис. 5.23. А. – Проліферація гліобластів мозочка (коричневий колір). Кі-67; $\times 10$. Б. – черв'як мозочка: 1 – проміжний шар, 2 – внутрішній зернистий шар, 3 – молекулярний шар, 4 – зовнішній зернистий шар. Кі-67; $\times 100$.

При використанні білка віментину нами було встановлено, що волокна РГ проходили всі шари мозочка у напрямку зовнішньої поверхні мозочка (радіально) та завершувалися у зовнішньому зернистому шарі. Вираженість білка віментину у волокнах РГ виявлялася помірно у проміжному шарі та сильно – у молекулярному та зовнішньому зернистому шарі. При дослідженні довжина волокон РГ складала: коротких – $(173,7 \pm 7,8)$ мкм, довгих – $(340,7 \pm 15,1)$ мкм (рис. 5.24).

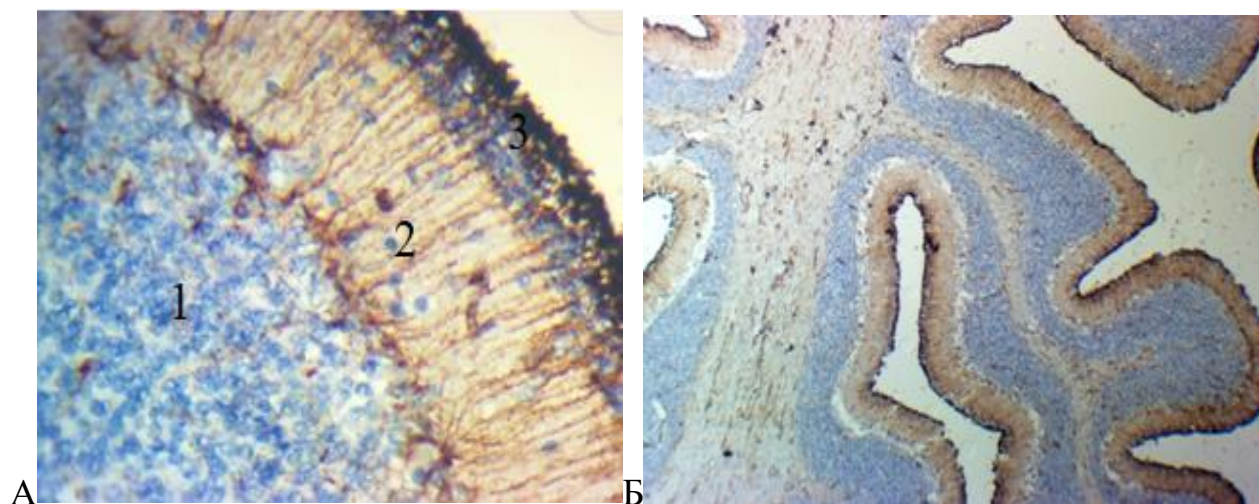


Рис. 5.24. А. – 1 – внутрішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – зовнішній зернистий шар. Віментин; $\times 400$. Б. – черв'як мозочка. Віментин; $\times 100$.

В результаті експресії білка синаптофізину ми отримали присутність експресії у всіх шарах мозочка (рис. 5.25).

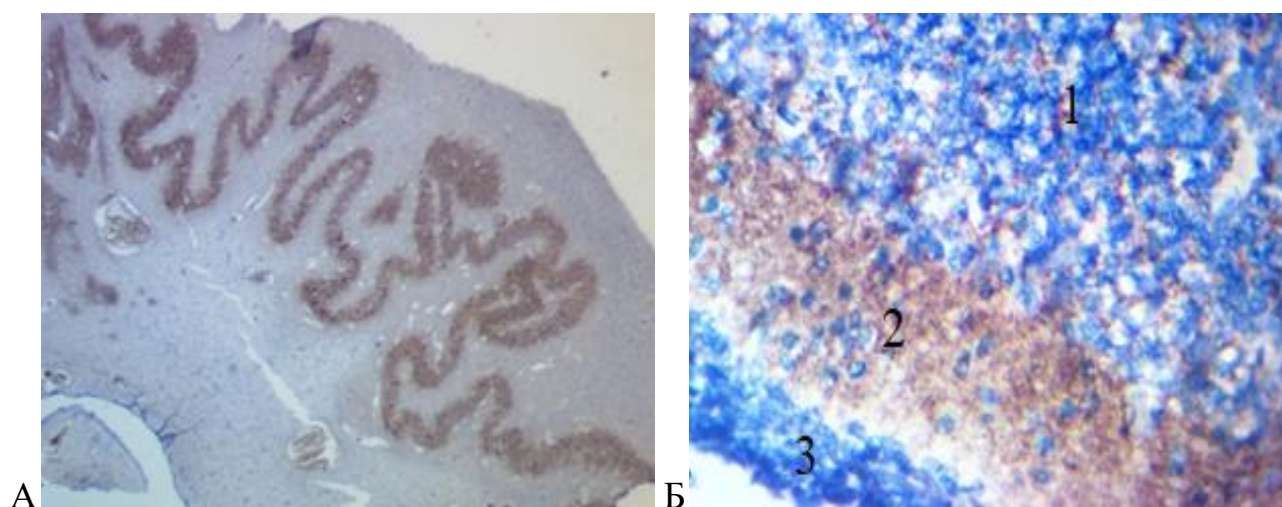


Рис. 5.25. А. – півкуля мозочка, ядра. Синаптофізин; $\times 6$. Б. – черв'як мозочка: 1 – зовнішній зернистий шар, 2 – молекулярний шар, 3 – зовнішній зернистий шар. Синаптофізин; $\times 400$.

Висновки:

1. Враховуючи розвиток мозочка з 22-23 по 39-40 тижні внутрішньоутробного розвитку плодів людини на всіх поверхнях півкуль мозочка і черв'яка виявлено поперечні борозни, які проходили крізь півкулі і черв'як, при цьому утворивши листки мозочка. Відмічалися глибокі борозни та часточки мозочка.

2. Чітко відмічалася наявність таких шарів: вентрикулярний, проміжний та кора мозочка. Найбільша щільність НСК спостерігалась у зовнішньому зернистому шарі з 30-31 по 39-40 тижні внутрішньоутробного розвитку. Найменша щільність клітин була виявлена у молекулярному шарі, починаючи з 22-23 тижня з подальшою тенденцією до зниження. Найбільшу товщину мав проміжний шар мозочка з тенденцією до збільшення, а найменшу товщину відмітили у молекулярному шарі.

3. Найбільша проліферація клітин була встановлена у зовнішньому та внутрішньому зернистому шарах мозочка та дещо менш інтенсивна у

проміжному шарі, і найменша інтенсивність у вентрикулярному шарі мозочка. Експресію білка синаптофізину виявляли у всіх шарах мозочка.

4. Волокна РГ, пронизували всі шари у напрямку назовні (радіально) та завершувалися у зовнішньому зернистому шарі. Помірну експресію білка віментину у волокнах РГ відмічали у проміжному шарі та сильну – у молекулярному та зовнішньому зернистому шарах.

Певні матеріали даного розділу опубліковано у наступних наукових роботах [62, 63, 126].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для комплексного вивчення ЦНС дослідники використовували класичні методи дослідження: макро- та мікроанатомічні, морфометричні, гістологічні, імуногістохімічні, а також статистичні методи.

За таким алгоритмом вивчення розвитку ЦНС, зокрема мозочка людини, у пренатальному періоді онтогенезу, на нашу думку, з'явилася можливість послідовно і повно описати та проаналізувати отримані нами результати.

Змикання нервової трубки відбувалося за рахунок розростання нервових клітин в ділянці нервової борозни, нервова трубка до 4-5 тижня внутрішньоутробного розвитку мала отвори в каудальному та краніальному кінцях – нейропори [115]. N. D. Greene та співав. [88] вказали, що до 5 тижня внутрішньоутробного життя нервова трубка повинна бути замкнена. Врахувавши результати інших авторів встановлено, що спочатку відбувалося закриття краніальної нейропори, а після 3-4 доби відбувалося закриття каудального кінця [117]. Якщо відбувався вплив певних факторів на ці процеси, виникала затримка закриття; нейропора, якщо каудального – виникає *spina bifida*, якщо краніального – аненцефалія [122].

При дослідженні ембріонів 6-7 тижнів на межі вентральної частини з'єднання *mesencephalon* та *metencephalon* спостерігалися найбільші розміри базальної та крилоподібної пластинки. В краніо-каудальному напрямку ромбоподібного мозку встановлено, що товщина мантийного шару базальної пластинки зменшувалася, а товщина нейроепітеліального шару навпаки збільшувалася. Тоді як, В. О. Тихолаз [51] в своїй роботі описував, що базальна та крилоподібна пластинки у краніальній частині мозочка мала більшу площу ніж у краніальній частині мозку. Нами же встановлено, що у 6-7 тижнів нервова трубка, яка оточувала четвертий шлуночок на рівні крилоподібної пластинки мала такі шари: нейроепітеліальний, мантийний та крайовий. На рівні ромбічної

губи мала такі шари: нейроепітеліальний, мантійний і крайовий.

У ембріонів 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку відбувався розвиток нервової трубки з подальшим поділом на відділи головного мозку. Нервова трубка розташовувалася навколо майбутнього третього шлуночка, бічних шлуночків та середнього мозкового міхура. У ембріонів 6-7 тижнів, задній мозок на поперечному зрізі голови в краніальному напрямку був представлений крилоподібною та базальною пластинками. У той же час з крилоподібної пластинки формувалася не тільки мозочок, а й інші відділи головного мозку, а також чутливі та асоціативні нейрони, а з базальної – рухові нейрони [131].

Нами визначено, що задній мозок, який у вигляді базальної пластинки, був розташований позаду перешийка, а збоку від нього була розміщена межова борозна та крилоподібна пластинка і ромбічна губа. Середній мозок був розташований попереду перешийка, що був представлений базальною та крилоподібною пластинками; між ними розміщувалась межова борозна. В ділянці ромбоподібного мозку, на рівні перешийку, четвертий шлуночок з'єднувався з порожниною середнього мозкового міхура. У ембріонів 6-7 тижнів крилоподібна пластинка мала найбільші розміри на рівні передньої частини з'єднання середнього та заднього мозку.

При дослідженні плодів людини терміном гестації з 8-9 по 39-40 тижні внутрішньоутробного розвитку спостерігалася тенденція до збільшення усіх макрометричних параметрів мозочка.

С. Н. Chang та співавт. [76] провів дослідження 231 здорового плода людини, щоб оцінити об'єм мозочка за допомогою 3-D ультразвукового об'ємного сканера. Результати показали, що об'єм мозочка плодів сильно корелював із гестаційним віком при нормальній вагітності. А також продемонстрував різку криву росту мозочка протягом внутрішньоутробного життя.

С. Clouchoux [80] провів дослідження мозочка за допомогою МРТ на 64 здорових плодах людини віком від 20 по 40 тижень та продемонстрував

найбільшу швидкість росту, з 4-кратним збільшенням (384 %) об'єму між 25 та 36 тижнями та відносною швидкістю росту – 12,87 % на тиждень.

J. Volpe [132] в своїй роботі вказав, що з 24 по 40 тиждень гестації мозочок росте швидко порівняно з іншими відділами головного мозку, тоді як з 30 по 40 тиждень – активно продовжується ріст і диференціація мозочка. Протягом плодового періоду спостерігалось збільшення поперечного розміру мозочка в 3,8 рази ($p \leq 0,05$) (див. рис. 6. 1), а також таких структур як ліва півкуля: поздовжній розмір в 3,7 рази ($p \leq 0,05$), поперечний в 4,0 рази ($p \leq 0,05$) і висота в 4,0 рази ($p \leq 0,05$); права півкуля: поздовжній розмір в 3,7 рази ($p \leq 0,05$), поперечний в 4,2 рази ($p \leq 0,05$) і висота в 4,0 рази ($p \leq 0,05$); черв'як мозочка: поздовжній розмір в 4,2 рази ($p \leq 0,05$), поперечний в 3,0 рази ($p \leq 0,05$) і висота в 5,3 рази ($p \leq 0,05$). Аналізуючи дані поперечних розмірів структур мозочка спостерігалось поступове збільшення розмірів протягом внутрішньоутробного розвитку (рис. 6.1).

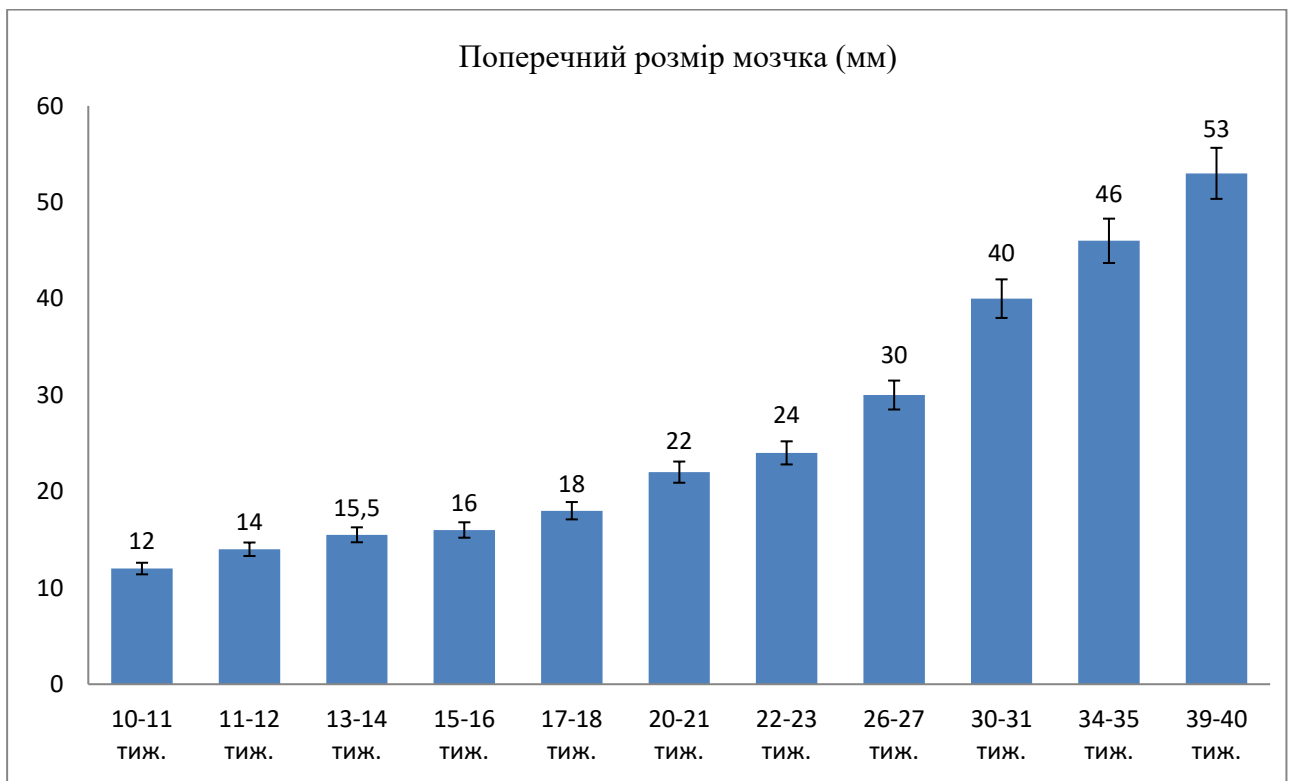


Рис. 6.1. Поперечний розмір мозочка під час внутрішньоутробного розвитку (мм).

У 13-14 тижнів внутрішньоутробного розвитку ми відмічали наявність первинної борозни мозочка. Верхня та нижня поверхні мозочка була гладенькі. З 15-16 тижня ми відмічали наявність на поверхнях півкуль та черв'яка мозочка поперечних борозен, вони були не глибокими, проходили через півкулі і черв'як, утворюючи листки мозочка. L. Fei та колеги [84] провели дослідження, використавши магнітно-резонансну томографію, 40 плодів людини віком з 14 по 22 тижень внутрішньоутробного розвитку, що не мали морфологічних порушень головного мозку, встановили, що первинну борозну було видно в 14 тижнів вагітності. З 16 тижня можна було визначити поперечні борозни, які формували листки мозочка. Задньолатеральна щілина та четвертий шлуночок були розпізнані на 17-му тижні, тоді як намет мозочка був видимий на 20-му тижні гестації.

К. Н. Cho та співав. [78] провели дослідження 20 ембріонів і плодів людини за такими віковими групами: 6 тижнів (4 ембріони), 7-9 тижнів (8 ембріонів), 11-12 тижнів (4 плоди) та 15-16 тижнів (4 плоди). Оцінивши гістологічні зрізи ембріонів 7 тижнів встановили: ромбічна губа мала потовщену алярну пластинку, вона виступала дорсально та згиналася латерально, розширювалася вентролатерально і зрощувалася з медіально розташованим середнім мозком. Черв'як мозочка розвинувся значно пізніше, ніж півкулі мозочка. У зоні первинної щілини в 12 тижнів зростала механічна напруга: обертання та зсув, що сприяли виникненню первинної щілини. Ми відмітили наявність первинної борозни в 13-14 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

Нами встановлено, що у 8-9 тижнів ще не сформований внутрішній зернистий шар, але зовнішній зернистий шар мав найбільшу щільність клітин відносно інших шарів мозочка в даному періоді, тоді як в 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку вже візуалізувався внутрішній зернистий шар. На нашу думку, це пов'язано з міграцією НСК із зовнішнього зернистого шару в напрямку вентрикулярного шару для формування внутрішнього зернистого шару, тоді як J. Volpe [132] вказував, що закладка клітин Пуркіньє і ядер мозочка відбувалася у перші тижні розвитку завдяки міграції нейробластів

вентрикулярного шару. У 9-10 тижнів НСК відокремлювалися від епендимного шару четвертого шлуночка і мігрували на поверхню зачатку мозочка (первинна міграція), утворивши зовнішній гермінативний шар. До 21-го тижня його товщина складала 6-9 клітинних шарів. Клітини диференціювалися у нейробласти і мігрували у зворотньому напрямку. Рух клітин через шар клітин Пуркінє направляла радіальна глія.

Нами встановлено, міграція НСК у період 8-9 тижнів відбувалась у радіальному напрямку із вентрикулярного до зовнішнього зернистого шару, а у зовнішньому зернистому шарі відбувалась міграція у тангенціальному напрямку по поверхні зовнішнього зернистого шару. J. Volpe [132] вказував, що міграція НСК у плодовому періоді відбувалась у радіальному напрямку назовні із вентрикулярного шару для формування в подальшому клітин Пуркінє та ядер мозочка. У ембріональному періоді відбувалось формування зовнішнього зернистого шару у тангенціальному напрямку, де клітини йшли над поверхнею мозочка, після того як сформувався зовнішній зернистий шар, в плодовому періоді відбувалась міграція НСК вздовж радіальних гліальних волокон Бергмана із зовнішнього зернистого шару в радіальному напрямку формуючи внутрішній зернистий шар.

Цитоархітектонічно у півкулях мозочка з 11 до 40 тижня внутрішньоутробного життя нами встановлено такі шари: вентрикулярний, проміжний, внутрішній зернистий, молекулярний і зовнішній зернистий. P. Rakic [119] охарактеризувала шари мозочка у період з 7 по 40 тижень гестації, вказавши, що клітини проліферували з вентрикулярного шару в радіальному напрямку, щоб зайняти всю товщину зачатку мозочка, але за винятком зовнішнього зернистого шару, він з'являвся як окремий шар до 10 тижня, а клітини Пуркінє з'являлися до 13 тижня і у 20-21 тиждень перетинали молекулярний шар.

Найбільшу щільність нейральних стовбурових клітин спостерігали у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах з 8-9 по 39-40 тижні відносно інших шарів, а найменшу щільність спостерігали в молекулярному шарі

(рис. 6.2).

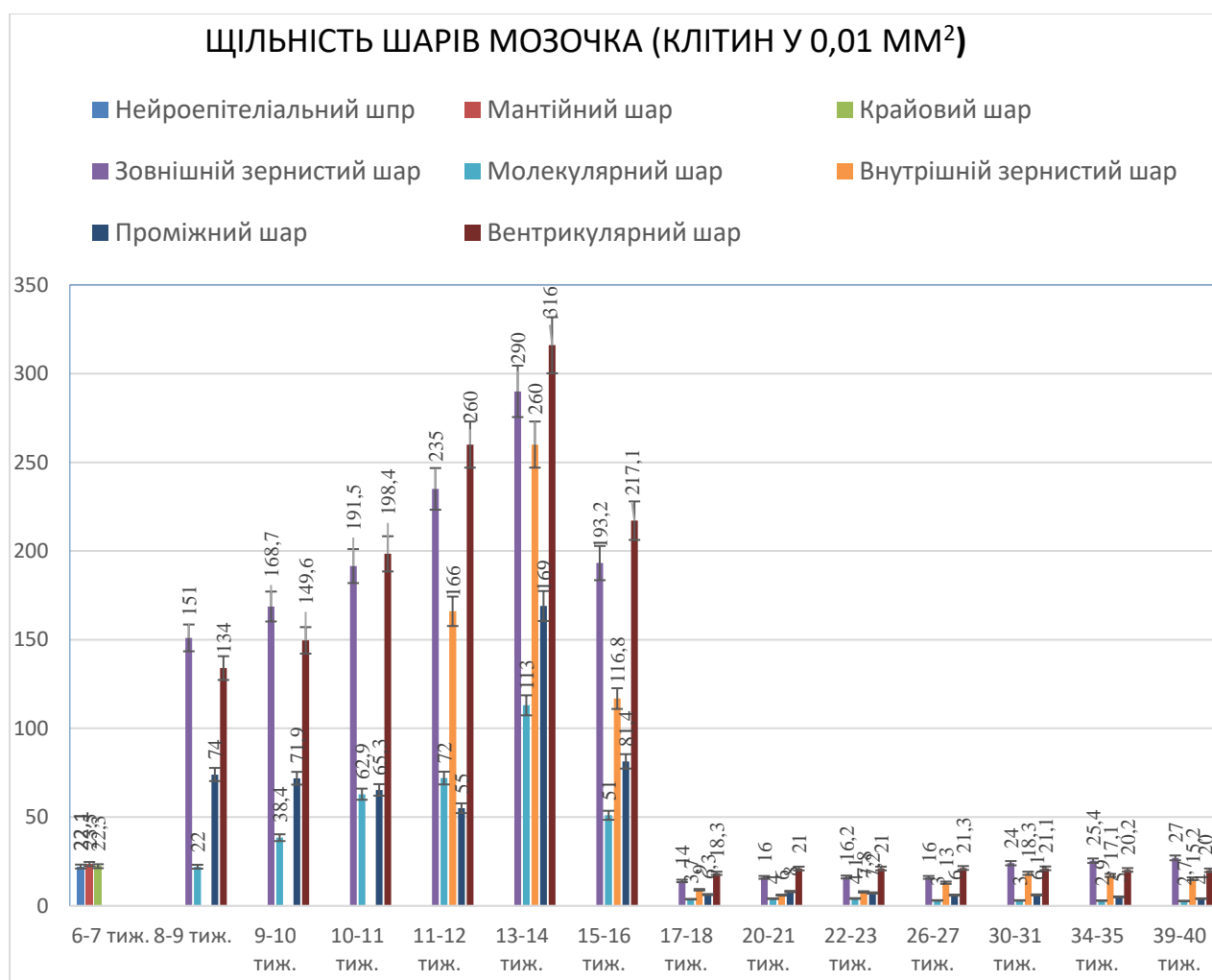


Рис. 6.2. Щільність нейральних стовбурових клітин у шарах мозочка ембріонів та плодів людини.

Врахувавши щільність всіх шарів мозочка відмічено, що до 13-14 тижня поступово зростала щільність НСК у всіх шарах мозочка, а з 17-18 тижня відмічено рівномірну щільність.

Оцінивши морфометричні параметри встановлено, що товщина зовнішнього зернистого та молекулярного шарів в період з 8-9 до 39-40 тижнів поступово зростала, а також виявлено в період з 26-27 по 34-35 тижні внутрішньоутробного життя у зовнішньому зернистому шарі інтенсивність зростала товщина шарів мозочка з подальшою тенденцією до стоншення, у молекулярному шарі також відмічалось збільшення товщини в період з 17-18 по

26-27 тижні з подальшою тенденцією до стоншення (рис. 6.3).

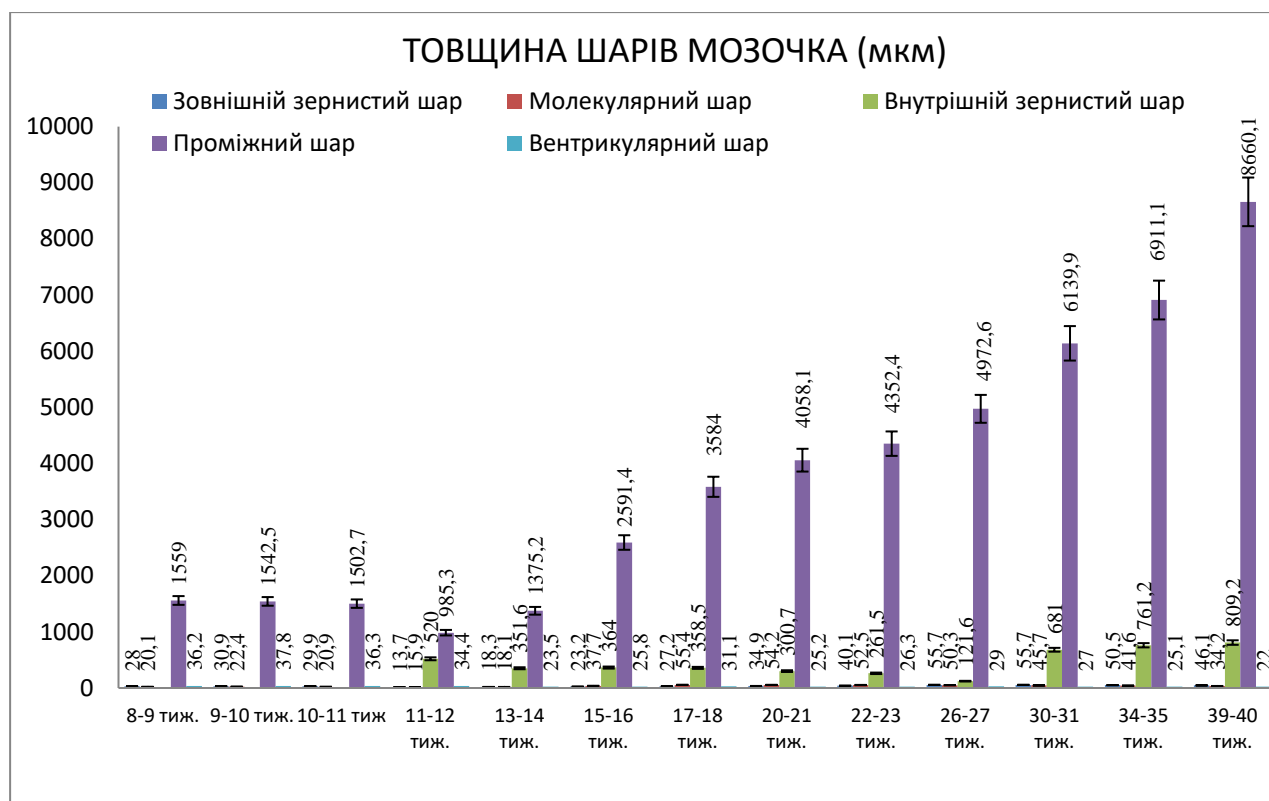


Рис. 6.3. Товщина шарів мозочка ембріонів та плодів людини.

Н. Abrahám і співавт. [68] дослідивши гістологічні зрізи мозочка плодів людини встановили, що ширина зовнішнього зернистого шару залишалася незмінною з 28 тижня внутрішньоутробного розвитку до кінця першого постнатального місяця, а в подальшому – зовнішній зернистий шар починав зменшуватися і повністю зникати до 11 постнатального місяця.

Ј. Volpe [132] в своїх дослідженнях вказував, що з 30 до 40 тижня активно проходив ріст і диференціація мозочка, клітин-попередників зерен зовнішнього зернистого шару (з подальшою міграцією всередину для формування внутрішнього зернистого шару). Протягом цього періоду зовнішній зернистий шар зберігав свою товщину практично сталою, але розширювався, у зв'язку зі збільшенням кількості і площі клітин. Після 40 тижнів вагітності ріст мозочка сповільнювався, а зовнішній зернистий шар поступово розсіювався. Однак це сповільнення не було різким і стоншений зовнішній зернистий шар був помітним

протягом першого післяпологового року. Тому порівнявши з нашими результатами, відмітили, що з 26-27 тижня відбувалося збільшення товщини зовнішнього зернистого шару з подальшим його стоншенням (рис. 6.4).

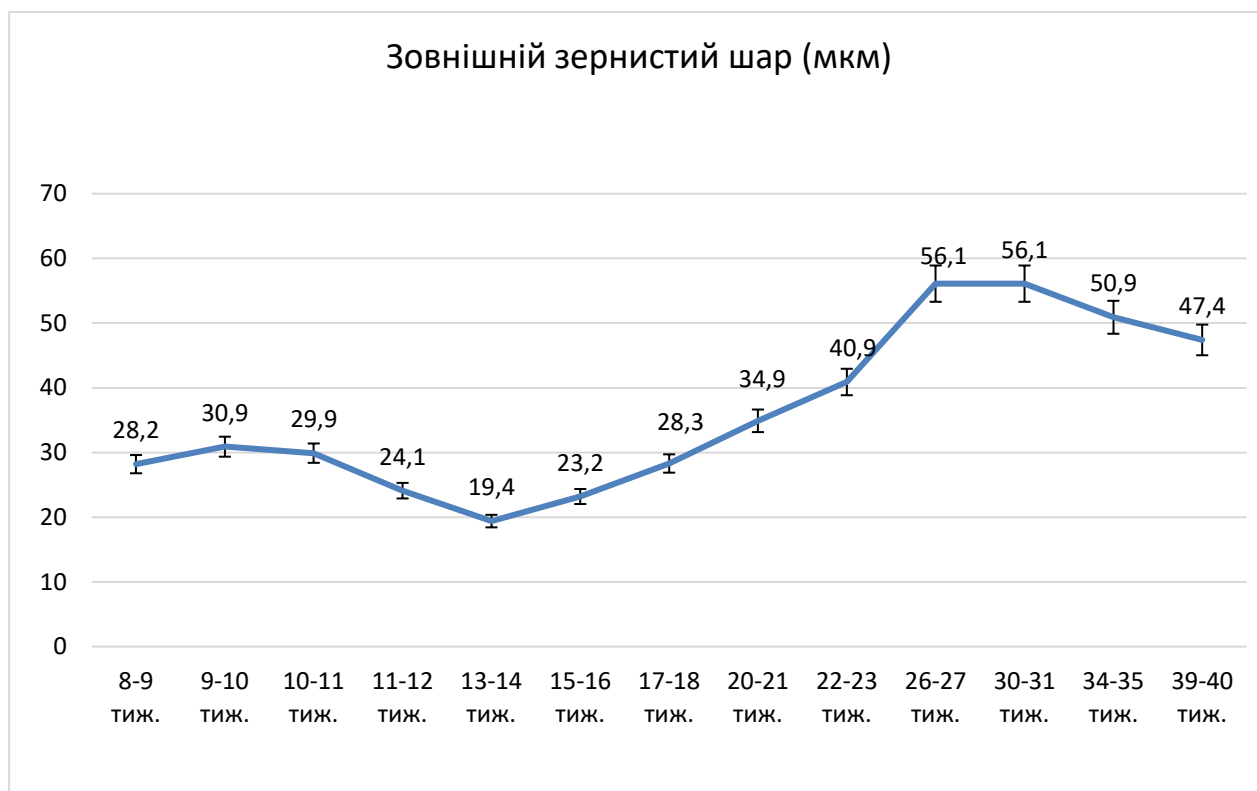


Рис. 6.4. Морфометричні параметри зовнішнього зернистого шару мозочка ембріонів та плодів людини.

Ми встановили, що в 8-9 тижнів вентрикулярний та зовнішній зернистий шари мали більшу товщину ніж в 11-12 тижнів внутрішньоутробного життя. У 8-9 тижнів внутрішньоутробного життя зовнішній зернистий шар представлений кулястими, недиференційованими клітинами, які мали площу – $(641,1 \pm 28,9)$ мкм², молекулярний шар представлений НСК, які мали площу – $(472,9 \pm 23,7)$ мкм², проміжний шар НСК – $(492,2 \pm 23,1)$ мкм², вентрикулярний шар представлений нейробластами – $(436,1 \pm 21,8)$ мкм².

Дослідивши морфометричні параметри, ми відмітили стоншення внутрішнього зернистого шару до 26-27 тижня, а в подальшому відмічалось стрімке збільшення товщини даного шару (рис. 6.5). Наші дослідження співпали

з дослідженнями R. L. Friede [85], який дослідив гістологічні зрізи мозочка 72 плодів людини та описав, що стрімкий ріст товщини внутрішнього зернистого шару спостерігався з 30 по 32 тиждень, а поява чіткої межі між внутрішнім зернистим шаром і білою речовиною з'явився з 36 тижня внутрішньоутробного розвитку.

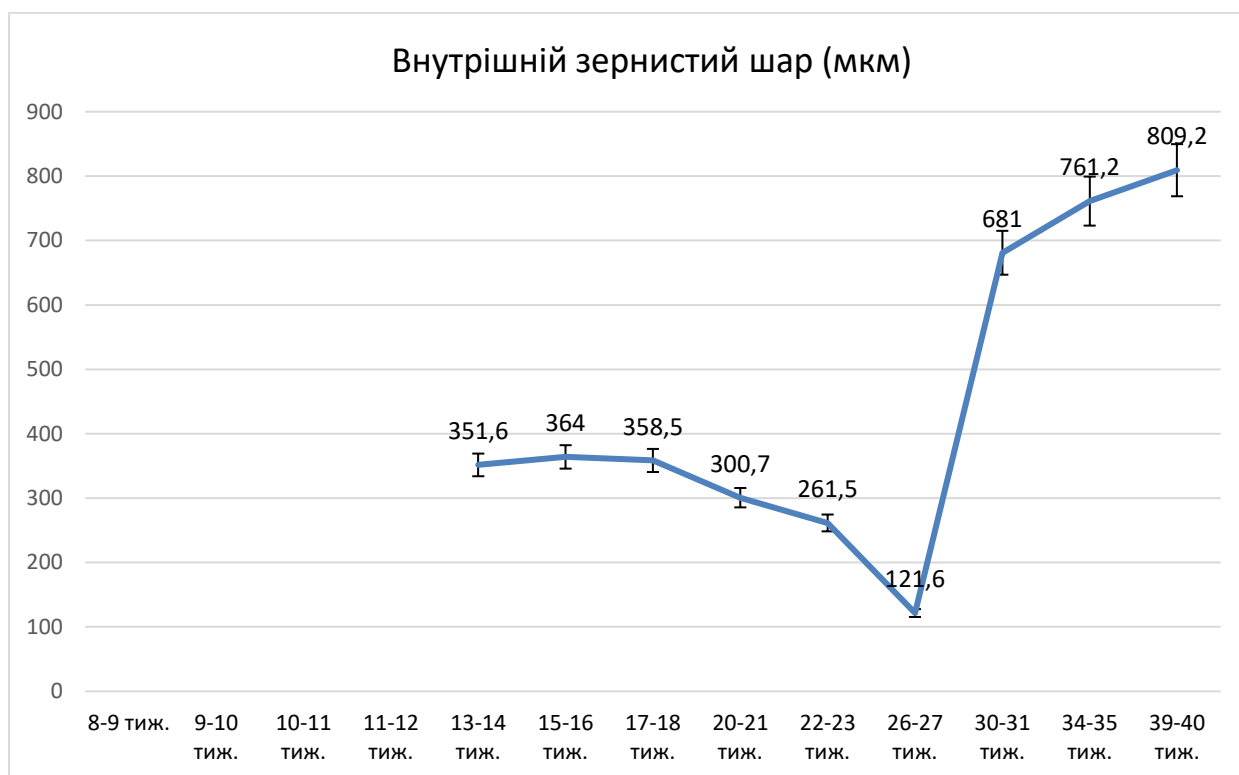


Рис. 6.5. Морфометричні параметри внутрішнього зернистого шару мозочка ембріонів та плодів людини.

R. L. Friede [85] дослідив гістологічні зрізи мозочка 72 плодів людини та встановив, що початок помітного зростання молекулярного шару було виявлено в період з 30 по 38 тиждень внутрішньоутробного розвитку. Наші результати вказують на стрімке зростання молекулярного шару з 17-18 тижня внутрішньоутробного розвитку з подальшим його зменшенням (рис. 6.6).

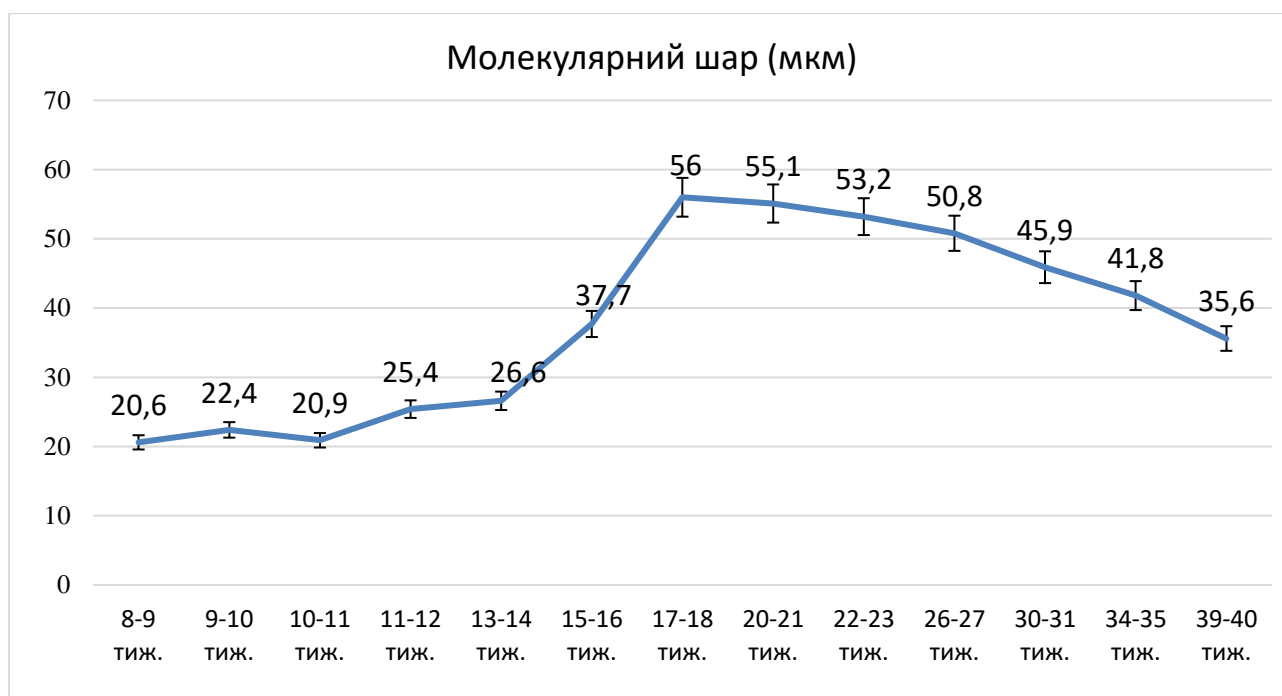


Рис. 6.6. Морфометричні параметри молекулярного шару мозочка ембріонів та плодів людини.

Оцінивши морфометричні параметри, відмічали збільшення товщини проміжного шару протягом всього внутрішньоутробного життя (рис. 6.7).



Рис. 6.7. Морфометричні параметри проміжного шару мозочка ембріонів та плодів людини.

Враховували морфометричні параметри, відмічали зменшення товщини

вентрикулярного шару протягом внутрішньоутробного життя (рис. 6.8).

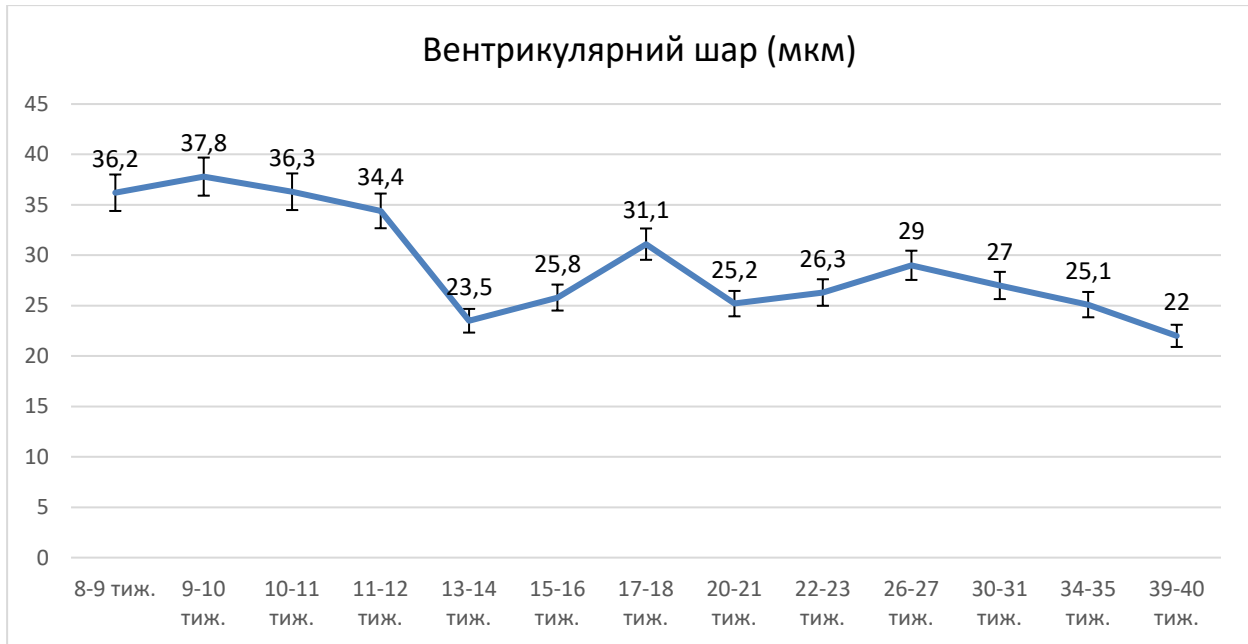


Рис. 6.8. Морфометричні параметри вентрикулярного шару мозочка ембріонів та плодів людини.

При дослідженні гістологічних зрізів мозочка плодів терміном гестації 17-18 тижнів ми встановили наявність ядер: зубчасте, коркоподібне, кулясте та ядро вершини. Зубчасте ядро – у формі тонкої вигнутої лінії, що випуклою стороною направлене латерально і дорзально. У присередньому напрямку конфігурація зубчастого ядра не замкнена, ця ділянка називалася воротами зубчастого ядра. Коркоподібне ядро розташовувалося біля воріт зубчастого ядра і мало круглу форму. Кулясте ядро розташовувалося медіально до коркоподібного ядра. Площа усіх ядер мозочка протягом внутрішньоутробного розвитку поступово збільшувалась та до народження становила: зубчастого ядра – $8,70 \pm 0,43 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$), коркоподібного ядра – $5,00 \pm 0,23 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$), кулястого ядра – $0,68 \pm 0,03 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$) та ядра вершини – $0,15 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$) (див. рис. 6.9). Н. J. Donkelaar та колеги [82] описали, що мозочок людини розвивався протягом тривалого часу, починаючи з раннього періоду ембріогенезу і до перших післяпологових років. Автор описував, що клітини, які формували ядра мозочка мігрували по волокна РГ із вентрикулярного шару. L. Fei та колеги [84] провели

дослідження, використавши магнітно-резонансну томографію, 40 плодів людини терміном гестації з 14 по 22 тижень внутрішньоутробного розвитку та встановили, що з 16 тижнів – спостерігалось зубчасте ядро.

F. Müller та колеги [107] встановили, що на 20 стадії (52 дні) клітини, які утворюють зубчасте ядро, мігрували радіально від вентрикулярного шару і ростромедіально від ромбічної губи.

K. H. Cho та співав. [78] провели дослідження 20 ембріонів і плодів людини за такими віковими групами: 6 тижнів (4 ембріони), 7-9 тижнів (8 ембріонів), 11-12 тижнів (4 плода) та 15-16 тижнів (4 плоди). Також підтвердили своїми дослідженнями, що в 15-16 тижнів внутрішньоутробного розвитку було виявлено зубчасте ядро.

K. Yamaguchi та співав. [138] встановили морфометричний розвиток ядер мозочка людини у 9 плодів (16-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку), немовлят (2 місяці) і 2 дорослих (16 і 63 роки). Автори вимірювали на гістологічних серійних зрізах мозку, що містили ядра мозочка: об'єм ядер, щільність та площу клітинного тіла нейронів. Кожне ядро (зубчасте, коркоподібне, кулясте та ядро вершини) було розпізнано навіть на 16 тижні внутрішньоутробного розвитку. Нервові клітини, що містили тільця Ніссля, спостерігалися в усіх ядрах після 23 тижня гестації. Об'єм ядра та щільність нейронів спостерігали на трьох стадіях: первинна або недиференційована стадія на 16 тижні внутрішньоутробного розвитку, вторинна стадія з варіабельністю на 21-32 тижні та третинна стадія з монотонним збільшенням об'єму ядра або поступовим зменшенням щільності нейронів після 35 тижня гестації.

Під час застосування білка проліферації Ki-67, в 8-9 тижнів ми відмітили те, що проліферація клітин відбувалася більш інтенсивно у вентрикулярному, зовнішньому зернистому шарі мозочка. Проте автор H. Abraham та колеги [68] проводили дослідження, використавши ІГХ білок проліферації Ki-67 в корі мозочка плода людини з 24 тижня внутрішньоутробного життя до 12 місяців після пологів і виявили інтенсивну проліферацію клітин у зовнішньому зернистому шарі мозочка людини в період між 28-м і 34-м тижнями

внутрішньоутробного розвитку. Після цього відбувалося поступове зменшення проліферації, яке тривало до восьмого післяпологового місяця.

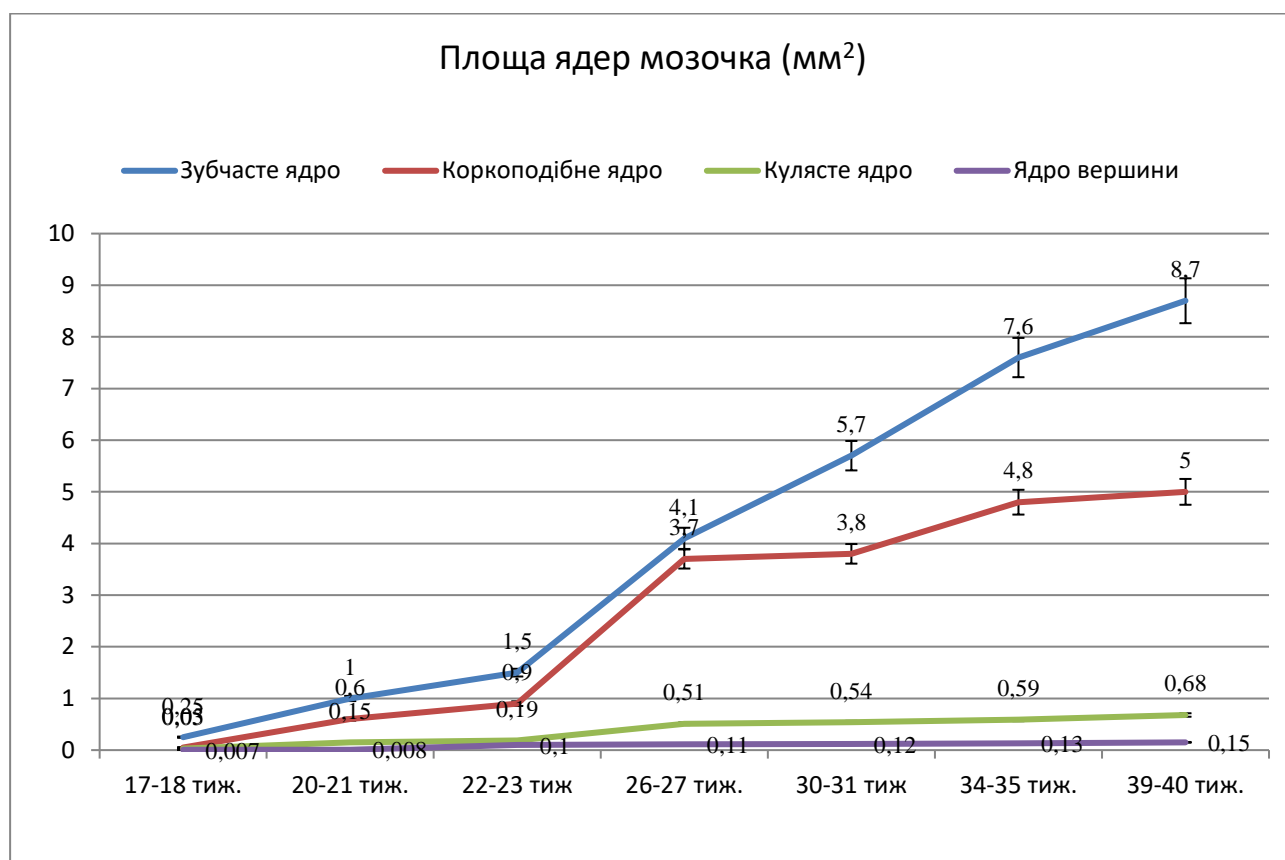


Рис. 6.9. Морфометричні параметри вентрикулярного шару мозочка ембріонів та плодів людини.

Н. Abrahám та колеги [68] відмітили наявність проліферованих клітин у внутрішньому зернистому шарі між 24-м і 28-м тижнями вагітності. Починаючи з 36-го тижня і далі, індекс мічення становив менше 1 %, хоча кілька мічених клітин завжди знаходили в цьому шарі навіть у пізньому постнатальному періоді. З отриманих наших результатів, ми встановили, що з 35-36 тижня внутрішній зернистий шар мав більшу проліферацію білка Ki-67 відносно інших шарів.

Враховавши отримані результати щодо проліферації клітин білка Ki-67 у 11-12 тижнів відмітили дещо зменшену інтенсивність проліферації клітин у зовнішньому зернистому шарі, а у вентрикулярному – більш інтенсивну.

Оцінивши результати експресії білка Ki-67 після 13-14 тижня ми відмітили більш інтенсивну проліферацію у вентрикулярному шарі, дещо менш інтенсивну у проміжному шарі. В 39-40 тижнів проліферація білка Ki-67 відмічалася більш інтенсивно у внутрішньому зернистому шарі і менш інтенсивно – у проміжному шарі.

При застосуванні ІГХ білка проліферації Ki-67, нами встановлено, що найменша проліферація білка Ki-67 була у проміжному та молекулярному шарах, тоді як Н. Abrahám [68] встановив протягом досліджуваного періоду в молекулярному та проміжному шарах мозочка найменшу проліферацію білка Ki-67.

Експресія синаптофізину з 8-9 по 11-12 тижня була слабо виражена у всіх шарах мозочка. Тоді як з 13-14 тижня до кінця плодового періоду відмічали поступове наростання експресії синаптофізину. Наші результати дослідження підтверджуються результатами досліджень авторів Н. В. Sarnat та колег [123], що проводили дослідження 172 плодів людини і новонароджених, вивчали імунореактивність синаптофізину. Науковці встановили початок експресії синаптофізину з'явився з 13 тижня внутрішньоутробного розвитку, синапси спочатку формувалися на малих нейронах у 13 тижнів, але з 16 тижня одночасно на малих і великих нейронах. У корі черв'яка мозочка дозрівали раніше синаптичні зв'язки, ніж у півкулях мозочка. Найбільш ранні синапси виникали навколо нейронів Пуркінє, а пізніше у внутрішньому зернистому шарі, але синаптичні клубочки добре сформовані лише після 26 тижня. На нашу думку, експресія синаптофізину незначно виражена у всіх шарах, тому що до 13 тижня відбувалася інтенсивна проліферація НСК і тому неможливе формування синаптичних зв'язків та мієлінізації волокон РГ.

А. Milosevic і співав. [105] досліджуючи синаптичні зв'язки встановили, що з 13 тижня присутня експресія синаптофізину у всіх шарах мозочка.

А. Т. Yachnis та колеги [136] досліджували ембріони та плоди людини, встановили, що з 8 тижня внутрішньоутробного розвитку відмічалась експресія віментину у вентрикулярному шарі аж до 8 місяців після пологів.

Експресія віментину відмічалася у волокнах РГ в 8-9 тижнів відносно помірно у проміжному шарі мозочка, а відносно сильно – у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах. В 11-12 тижнів відмічалось зменшення інтенсивності експресії віментину у зовнішньому зернистому шарі, а у вентрикулярному і проміжному шарах залишалось без змін, тобто відносно сильною. З 17-18 тижня експресія віментину відмічалася у вентрикулярному та внутрішньому зернистому шарах сильніше, а відносно помірно – у зовнішньому зернистому та проміжному шарах. Експресія віментину відмічалася відносно сильною у молекулярному та зовнішньому зернистому шарах, а відносно помірно – у проміжному шарі, що спостерігалось до 39-40 тижнів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної задачі щодо встановлення особливостей диференціювання сірої та білої речовини мозочка у внутрішньоутробному періоді розвитку людини та структурної організації нейронних комплексів.

1. Протягом внутрішньоутробного розвитку спостерігалось збільшення поперечного розміру мозочка у 3,8 рази ($p \leq 0,05$) до народження. Ліва півкуля: поздовжній розмір збільшився у 3,7 рази ($p \leq 0,05$), поперечний – у 4,0 рази ($p \leq 0,05$), висота – у 4,0 рази ($p \leq 0,05$). Права півкуля: поздовжній розмір збільшився у 3,7 рази ($p \leq 0,05$), поперечний – у 4,2 рази ($p \leq 0,05$) та висота – у 4,0 рази ($p \leq 0,05$). Черв'як мозочка: поздовжній розмір збільшився у 4,2 рази ($p \leq 0,05$), поперечний розмір – у 3,0 рази ($p \leq 0,05$) і висота збільшилась у 5,3 рази ($p \leq 0,05$).

2. У 6–7 тижнів встановлено наявність ромбічної губи, яка мала наступні шари: нейроепітеліальний, мантійний, крайовий. З 8-9 тижня відбувається диференціювання зовнішнього зернистого, молекулярного, проміжного, та вентрикулярного шарів. У даному періоді ще не сформований внутрішній зернистий шар. У 11-12 тижнів сіра речовина мозочка складалась з зовнішнього зернистого, молекулярного, внутрішнього зернистого шарів, а біла речовина мала проміжний та вентрикулярний шари. Встановлено відносне збільшення товщини зовнішнього зернистого та молекулярного шарів протягом усього плодового періоду. До 26-27 тижня внутрішній зернистий шар мав тенденцію до стоншення, а з 30-31 тижня встановлено відносно стрімке збільшення товщини даного шару. Встановлено поступове збільшення товщини проміжного шару та стоншення вентрикулярного шару протягом усього періоду внутрішньоутробного розвитку. Протягом плодового періоду у кожній віковій групі найбільша щільність нейральних стовбурових клітин була у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах, а найменша щільність – у молекулярному шарі.

3. У 17-18 тижнів встановлено наявність скупчень нейроно-гліальних комплексів, які формували ядра мозочка: зубчасте, коркоподібне, кулясте та ядро вершини. Зубчасте ядро мало форму тонкої вигнутої стрічки, опуклим боком направлене дорзо-латерально. У присередньому напрямку конфігурація зубчастого ядра не замкнена; у воротах зубчастого ядра міститься коркоподібне ядро. Площа усіх ядер мозочка протягом внутрішньоутробного розвитку поступово збільшувалась та до народження становила: зубчастого ядра – $8,70 \pm 0,43 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$), коркоподібного ядра – $5,00 \pm 0,23 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$), кулястого ядра – $0,68 \pm 0,03 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$) та ядра вершини – $0,15 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ ($p \leq 0,05$).

4. До 11-12 тижня синаптофізин мав слабо виражену експресію у всіх шарах мозочка тоді, як з 13-14 тижня встановлено поступове зростання інтенсивності експресії синаптофізину у всіх шарах мозочка. Віментин мав більш інтенсивну експресію у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах, а відносно помірну – у проміжному шарі. З 17-18 тижня вентрикулярний та внутрішній зернисті шари мали більшу інтенсивність експресії, а відносно помірну – у зовнішньому зернистому, молекулярному та проміжному шарах.

5. З 8-9 тижня встановлено найбільш інтенсивну проліферацію нейральних стовбурових клітин у вентрикулярному та зовнішньому зернистому шарах відносно інших шарів. У подальшому висока інтенсивність проліферації залишалась у вентрикулярному шарі, а у зовнішньому зернистому – зменшувалась. З 35-36 тижня проліферація нейральних стовбурових клітин відмічалась більш інтенсивніше у внутрішньому зернистому шарі та менш інтенсивно у проміжному шарі тоді, як у вентрикулярному – встановлено найменш інтенсивну проліферацію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов, Г. Г. (2002). Основы количественной патологической анатомии. Москва: Изд. Медицина.
2. Антонюк, О. П. (2003). Розвиток, формування та становлення пазух твердої мозкової оболони у ранньому періоді онтогенезу людини. (*Автореф. дис. канд. мед. наук*). Харків.
3. Ахтемійчук, Ю. Т., & Власова, О. В. (2002). Ембріотопографічні взаємовідношення нирок з похідними вісцерального листка мезодерми. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 1(2), 28-30. <http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/7708/1/Sc794.pdf>
4. Ахтемійчук, Ю. Т., & Заволович, А. Й. (2005). Анатомічні та гістотопографічні особливості гастродуоденального переходу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 4(4), 71-78. <http://kaos.bsmu.edu.ua/article/view/258546>
5. Ахтемійчук, Ю. Т., & Проняєв, Д. В. (2008). Анатомічні особливості клубово-сліпокишкового переходу в перинатальному періоді онтогенезу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 7(3), 45-49. <http://kaos.bsmu.edu.ua/article/view/>
6. Ахтемійчук, Ю. Т., & П'ятницька, Т. В. (2010). Гістотопографія маткових труб у плодів людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 9(4), 50-54. DOI: <https://doi.org/10.24061/195107>
7. Ахтемійчук, Ю. Т., Хмара, Т. В., & Проняєв, Д. В. (2008). Варіант анатомії органів черевної порожнини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 7(3), 81-82. <http://kaos.bsmu.edu.ua/article/view/243111>
8. Ахтемійчук, Ю. Т., & Цигикало, О. В. (2000). Фотодокументування морфологічних досліджень. *Вісник морфології*, 6(2), 327-329.
9. Бобрик, І. І., & Черкасов, В. Г. (2001). Сучасні аспекти функціональної анатомії центральної нервової системи. *Київ*, 152 с.

10. Власова, О. В. (2006). Анатомічні особливості дванадцятипалої кишки в нижньому поверсі черевної порожнини в ранньому періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. канд. мед. наук). Тернопіль. <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17241>
11. Волошин, Н. А., & Григорьева, Е. А. (2005). Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал Академії медичних наук України*, 11(2), 223-238.
12. Воронцова, Н. В., Клишевский, В. Ф., Упоров, А. В., & Юрин, А. Г. (1996). Меланотическая нейроэктодермальная опухоль у новорожденного. *Архив Патологии*, 58(1), 58-61.
13. Галич, С. Р., Щурко, Д. М., & Щурко, М. І. (2013). Епідеміологія вроджених вад розвитку плода в Одеському регіоні. *Таврический медикобиологический вестник*, 16(2), 48-52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tmbv_2013_16_2%281%29_14
14. Гойко, О. В. (2009). Методичний підхід щодо вибору методу статистичної обробки даних для медико-соціологічних досліджень. *Медична інформатика та інженерія*, 2, 52-58. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mii_2015_2_10
15. Горальський, Л. П., Хомич, В. Т., & Кононський, О. І. (2011). Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. *Житомир: «Полісся»*, 288. <https://docplayer.net/67107205-L-p-goralskiy-v-t-h-o-m-i-ch-ol-kononskiy-osnovi-gistologichnoyi-tehniki-i-morfofunkcionalni-metodi-doslidzhen-u-normi-ta-pri-patologiyi.html>
16. Данилова, Р. К. (2010). Руководство по гистологии. (Т. 1-2). СанктПетербург: Изд. СпецЛит. https://books.google.com.ua/books?id=TcubCgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=uk&source=gbg_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
17. Дем'яненко, І. О. (2012). Ранній гістогенез дихальної системи у людини в умовах типової та атипової імплантації. (Автореф. дис. канд. мед. наук). Сімферополь.

18. Запорожан, В. М., Бондар, О. В., Куліш, О. М., & Запорожан, В. М. (2010). Вроджені вади розвитку плода: сучасні проблеми та перспективи. *Одеський медичний журнал*, 1(117), 8-12.
https://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2010.01/omj101.pdf
19. Зарицький, Г. А. (2013). Правові, законодавчі та етичні аспекти при виконанні наукових морфологічних досліджень. *Збірник наукових праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*, 22(2), 526-530.
https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka/zbornikNMAPO22_2.pdf
20. Зозуля, Ю. А., Лисяний, Н. И., Любич, Л. Д., Грищенко, В. И., Петренко, А. Ю., & Бабійчук, Г. А. (2003). Длительное культивирование in vitro криоконсервированных и нативных нейроцитов эмбрионов человека. *Український нейрохірургічний журнал*, 2(22), 11-14.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2003_2_4
21. Зозуля, Ю. А., Семенова, В. М., & Егорова, Д. М. (2011). Перспективы использования мезенхимальных стволовых клеток в восстановительном лечении заболеваний ЦНС. *Журнал НАМН України*, 17 (4), 343-352.
22. Калигин, М. С. (2009). Клетки-мишени фактора стволовых клеток во внутренних органах человека в ходе онтогенеза. (Автореф дис. канд. мед. наук). Казань. <https://www.dissercat.com/content/kletki-misheni-faktora-stvolovykh-kletok-vo-vnutrennikh-organakh-cheloveka-v-khode-ontogenez>
23. Кирик, О. В., & Коржевский, Д. Э. (2012). Виментин в клетках эпандимы и субвентрикулярной пролиферативной зоны конечного мозга. *Клеточные технологии в биологии и медицине*, 4, 210-214.
24. Кирилова, Л. Г. (2006). Ранняя диагностика, профилактика, лікування та реабілітація пре- і перинатальних порушень ЦНС у дітей. (Автореф. дис. доктора мед. наук). Київ. <http://irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000253984>
25. Кисели, Д. (1962). Практическая микротехника и гистохимия. *Будапешт: Изд. Академии наук Венгрии*. 382с.
<https://www.twirpx.com/file/1449613/>

26. Коноплицький, В. С., Лукіянець, О. О., Сасюк, А. І., & Саприга, І. В. (2022). Морфологічне дослідження будови стінки прямої кишки у плодів різного гестаційного віку. *Izdevnieciba baltija pablisning*, 88-104. DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-199-2-6>
27. Коржевский, Д. Э., Кирик, О. В., Карпенко, М. Н. Григорьев, И. П., Сухорукова, Е. Г., Колос, Е. А., & Гиляров, А. В. (2014). Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии. Москва: Изд. СпецЛит. 124с. <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=253816>
28. Коржевский, Д. Э., Сухорукова, Е. Г., & Кирик, О. В. (2011). Современные методы иммуноцитохимии – основа для изучения структурной организации глиоцитов и оценки глиальной реакции в органах нервной системы. *Тезисы доклад. Ретиноиды*, 71-76.
29. Королёв, В. А., Георгиевская, Л. С., & Апухтин, Ю. П. (2011). Темпы дифференцировки эпителиальных и мезенхимных производных поджелудочной железы у ранних зародышей человека. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*, 1(2), 34-36.
30. Коростышевская, А. М., & Савелов, А. А. (2012). Роль магнитно-резонансной томографии плода в диагностике врожденных пороков развития. *Бюллетень сибирской медицины*, 5, 128-131. DOI: [10.20538/1682-0363-2012-5-128-131](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-5-128-131)
31. Корочкин, Л. И. (2005). Стволовые клетки. *Природа*, 6(1078), 28–42.
32. Котова, Н. В., & Майчук, В. О. (2012). Молекулярно-генетичні основи етіопатогенезу та профілактики вроджених дефектів невральної трубки. *Інтегративна антропологія*, 2(20), 44-50. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/2456/GavrychenkoArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
33. Кулаженко, В. П., & Брагина, З. Н. (1989). Патология амниогенеза в раннем пренатальном периоде развития человека. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*, 8, 58-64.
34. Кулініченко, В. Л., Мішалов, В. Д., & Чайковський, Ю. Б. (2007).

Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень (методичні рекомендації). Київ: УЦНМІ та ПЛР. 30с.

35. Лісяний, М. І., & Любич, Л. Д. (2005). Експресія маркерних протеїнів в процесі культивування прогеніторних нейроклітин *in vitro*. *Проблеми кріобіології*, 5, 335-336.

<http://dspace.nbuiv.gov.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/137023/36-Liubych.pdf?sequence=1>

36. Марчук, В. Ф. (2007). Особливості морфогенезу і становлення будови яєчників у пренатальному періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. канд. мед. наук). Дніпропетровськ.

<http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/4386>

37. Мішалов, В. Д., Чайковський, Ю. Б., & Твердохліб, І. В. (2007). Про правові, законодавчі та етичні норми і вимоги при виконанні наукових морфологічних досліджень. *Морфологія*, 1(2), 108-115. DOI:

<https://doi.org/10.26641/1997-9665.2007.2.108-115>

38. Нефедова, Н. А., Харлова, О. А., Мальков, П. Г., & Данилова, Н. В. (2016). Иммуногистохимическая оценка экспрессия маркера *musashi-1* в аденокарциноме и доброкачественных новообразованиях толстой кишки. *Клиническая морфология*, 1, 4-10.

39. Павлюк, О. В. (2003). Розвиток і становлення топографії бічних шлуночків головного мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. канд. мед наук). НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ.

<http://www.disslib.org/rozvytok-i-stanovlennja-topohrafiyi-bichnykh-shlunochkiv-holovnoho-mozku-v.html>

40. Пішак, В. П. (2011). Морфогенез і становлення топографії шлуночків головного мозку у плодів 7-8 місяців. *Вісник морфології*, 17(1), 11-14.

<http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/2439>

41. Репин, В. С., & Ржанинова, А. А. (2002). Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. Москва: Изд. РеМеТэкс.

42. Решетілова, Н. Б. (2001). Розвиток та становлення топографії

третього шлуночка головного мозку в ранньому періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. канд. мед наук). НМУ ім. О.О. Богомольця, Київ. <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/56>

43. Рибачук, О. А., & Півнева, Т. А. (2013). Роль нейральних стовбурових клітин в регенерації центральної нервової системи. *Фізіологія*, 59(2), 111-121. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fiziol_2013_59_2_19

44. Ромейс, Б. (1953). Микроскопическая техника. Москва: *Издательство иностранной литературы*, 719с.

45. Савельев, С. В. (2002). Стадии эмбрионального развития мозга человека. *ВЕДИ*, 112 с. <https://studfile.net/preview/16371458/>

46. Савельев, С. В. (2012). Патология эмбрионального морфогенеза головного мозга человека. *Вестник РАМН*, 8, 40-46. <https://cyberleninka.ru/article/n/patologiya-embriionalnogo-morfogeneza-golovno-mozga-cheloveka>

47. Сєроух, О. Г. (2012). Нейроно-гліально-капілярні відносини в постцентральной звивині кори головного мозку людини. (Автореф. дис. канд. мед. наук). Харків. [PA392422](https://doi.org/10.26907/2542-2025.2012.03.03.01)

48. Слободян, О. М. (2007). Інтегроване морфометричне дослідження дванадцятипалої кишки в перинатальному періоді онтогенезу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 6(4), 47-49. <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/3978>

49. Старлычанова, Л. Д. (1979). Сравнительная характеристика цито- и ангиоархитектоники нижних олив и зубчатых ядер мозжечка в пренатальном онтогенезе человека. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*, 76(2), 5-9.

50. Терещенко, А. А., & Шиян, Д. Н. (2015). Морфологические особенности ветвей верхней мозжечковой артерии в зубчатом ядре мозжечка. *Актуальні питання медичної науки та практики*, 2(1(82)), 114-120. <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/10455/1/A.%20Tereshchenko%2C%20D.%20Shyian.pdf>

51. Тихолаз, В. О. (2016). Морфометричні параметри структур головного

мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(1(133)), 313-317.

http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2016_4%281%29_63

52. Унгурян, В. П. (1999). Розвиток і становлення топографії компонентів воріт печінки в ранньому періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. канд. мед. наук). Тернопіль.

https://otherreferats.allbest.ru/medicine/00348697_0.html

53. Фетісов, В. С. (2018). Паке́т статистичного аналізу даних STATISTICA Видавництво НДУ ім. М. Гоголя, с-106

<http://lib.ndu.edu.ua/dspace/handle/123456789/32>

54. Хилько, Ю. К. (2003). Розвиток, становлення та відмінності в будові стінок пазух твердої оболонки головного мозку людини в онтогенезі. (Автореф. дис. доктора мед. наук). Харків.

<http://base.dnsgb.com.ua/files/ard/2003/03hykmlo.pdf>

55. Хмара, Т. В. (2007). Закономірності морфогенезу і становлення топографії чоловічих статевих органів у ранньому періоді онтогенезу людини. (Автореф. дис. доктора мед. наук). Тернопіль

<http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/40>

56. Цинда, Н. И. (1966). Развитие коры лимбической области мозга человека в пренатальном онтогенезе. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*, 51(8), 73-82.

57. Шиян, Д. М. (2013). Морфометрические особенности зубчатого ядра мозжечка. *Галицький лікарський вісник*, 20(1(2)), 94-95. Режим доступу:

http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2013_20_1%282%29_40

58. Шиян, Д. М. (2015). Морфологічні особливості будови коркоподібного ядра мозочка. *Медицина сьогодні і завтра*, 3, 44-47. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2015_3_10

59. Шиян, Д. М. (2016). Макромікроскопічні особливості ядра вершини мозочка харківський національний медичний університет. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(3), 275-278.

http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2016_2%283%29_57

60. Школьніков, В. С., Гумінський, Ю. Й., Тихолаз, В. О., Холод, Л. П., & Стельмашук, П. О. (2014). Структура причин пізніх абортів і мертвонароджених у Вінницькій області за 2013 рік. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 18(1), 27-30.

<https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/2765>

61. Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Світ медицини та біології*, 1(59), 151-156.

<https://womab.com.ua/ua/smb-2017-01/6510>

62. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2018). Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Web of Scholar*, 2(20), 56-60.

<https://www.researchgate.net/publication/328562854>

63. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник морфології*, 2 (23), 202-207. <https://www.morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/48>

64. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., Стельмашук, П. О., & Тихолаз, В. О. (2017). Патент на корисну Україну №113356. МПК А61В 5/107, G01В 5/02, G01В 5/20 (2006.01). Спосіб визначення макрометричних параметрів структур мозочка.

65. Школьніков, В. С., Тихолаз, В. О., Залевський, Л. Л., Стельмашук, П. О., Приходько С. О., & Грищенко Ю. В. (2022). Патент на винахід України №125315 Спосіб визначення щільності клітин в шарах утворів центральної нервової системи у пренатальному періоді онтогенезу людини.

66. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., Стельмашук, П. О., Тихолаз, В. О., & Залевська, І. В. (2018). Патент на винахід України №117723 МПКG09В 32/28, G01N 1/30, А61В 5/103 (2006.01). Спосіб фіксації мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини для імуногістохімічного

дослідження.

67. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., Стельмащук, П. О., & Тихолаз, В. О. (2017). Патент України №114998. МПК А61В 5/103, А61В 5/107, G01В 5/00 (2006.01) Спосіб визначення макрометричних параметрів структур черв'яка мозочка.

68. Abrahám, H., Tornóczky, T., Kosztolányi, G., & Seress, L. (2001). Cell formation in the cortical layers of the developing human cerebellum. *International journal of developmental neuroscience*, 19(1), 53-62. [doi: 10.1016/s0736-5748\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(00)00065-4)

69. Aldinger, K. A., Thomson, Z., Phelps, I. G., Haldipur, P., Deng, M., Timms, A. E., & Millen, K. J. (2021). Spatial and cell type transcriptional landscape of human cerebellar development. *Nature neuroscience*, 24(8), 1163-1175. [doi: 10.1038/s41593-021-00872-y](https://doi.org/10.1038/s41593-021-00872-y)

70. Antanitus, D. S., Choi, B. H., & Lapham, L. W. (1976). The demonstration of glia fibrillary acidic protein in the cerebrum of the human fetus by indirect immunofluorescence. *Brain research*, 103, 613-616. [DOI: 10.1016/0006-8993\(76\)90464-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90464-9)

71. Araujo, A., Carpi-Santos, R., & Gomes, F. (2019). The role of astrocytes in the development of the cerebellum. *Cerebellum*, 18, 1017-1035. [doi: 10.1007/s12311-019-01046-0](https://doi.org/10.1007/s12311-019-01046-0)

72. Beckinghausen, J., & Sillitoe, R. V. (2019). Insights into cerebellar development and connectivity. *Neuroscience letters*, 688, 2-13. [doi: 10.1016/j.neulet.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.013)

73. Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in cognitive sciences*, 17(5), 241-254. [DOI: 10.1016/j.tics.2013.03.003](https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.003)

74. Brossard-Racine, M., & Limperopoulos, C. (2016). Normal Cerebellar Development by Qualitative and Quantitative MR Imaging: From the Fetus to the Adolescent. *Neuroimaging clinical of North America*, 26(3), 331-339. [DOI: 10.1016/j.nic.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.nic.2016.03.004)

75. Buffo, A., & Rossi, F. (2013). Origin, lineage and function of cerebellar glia. *Progress neurobiology*, 109, 42-63. [doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.08.001)
76. Chanas-Sacre, G., Rogister, B., Moonen, G., & Leprince, P. (2000). Radial glia phenotype: origin, regulation, and transdifferentiation. *Neuroscience research*, 61, 357-363. [DOI: 10.1002/1097-4547\(20000815\)61:4<357::AID-JNR1>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000815)61:4<357::AID-JNR1>3.0.CO;2-7)
77. Chang, C. H., Chang, F. M., Yu, C. H., Ko, H. C., & Chen, H. Y. (2000). Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound in medicine and biology*, 26(6), 981-988. [DOI: 10.1016/s0301-5629\(00\)00225-8](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(00)00225-8)
78. Cho, K. H., Rodríguez-Vázquez, J. F., Kim, J. H., Abe, H., Murakami, G., & Cho, B. H. (2011). Early fetal development of the human cerebellum. *Surgical and radiologic anatomy*, 33(6), 523-530. [DOI: 10.1007/s00276-011-0796-8](https://doi.org/10.1007/s00276-011-0796-8)
79. Choi, B. H. (1986). Glial fibrillary acidic protein in radial glia of the early human fetal cerebrum: a light and electron microscopic immunoperoxidase study. *Neuropathology and experimental neurology*, 45, 408-418 [DOI: 10.1097/00005072-198607000-00003](https://doi.org/10.1097/00005072-198607000-00003)
80. Clouchoux, C., Guizard, N., Evans, A. C., Plessis, A. J., & Limperopoulos, C. (2012). Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. *Obstetrics and gynecology*, 206, 171-178. [DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.002)
81. Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology. Ernst, L. M. (2011). – P. 290.
82. Donkelaar, H. J., Lammens, M., Wesseling, P., Thijssen, H. O., & Renier, W. O. (2003). Development and developmental disorders of the human cerebellum. *Neurological sciences*, 250, 1025-1036. [doi: 10.1007/s00415-003-0199-9](https://doi.org/10.1007/s00415-003-0199-9)
83. Englund, C., Kowalczyk, T., Daza, R. A., Dagan, A., Lau, C., Rose, M. F., & Hevner, R. F. (2006). Unipolar brush cells of the cerebellum are produced in the rhombic lip and migrate through developing white matter. *Neurosci*, 26(36), 9184-9195. [doi: 10.1523/JNEUROSCI.1610-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1610-06.2006).
84. Fei, L., Zhonghe, Z., Lin, X., Teng, G., Meng, H., Yu, T., Liu, S. (2011). Development of the human fetal cerebellum in the second trimester: a post mortem

magnetic resonance imaging evaluation. *Published online*, 219(5), 582-588.
[doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01418](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.01418)

85. Friede, R. L. (1973). Dating the development of human cerebellum. *Acta Neuropathologica*, 23(1), 48-58. [DOI: 10.1007/BF00689004](https://doi.org/10.1007/BF00689004)

86. Gadson, D. R., & Emery, J. L. (1976). Some quantitative morphological aspects of post-natal human cerebellar growth. *Neurological sciences*, 29(24), 137-148. [DOI: 10.1016/0022-510x\(76\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0022-510x(76)90166-0)

87. Goel, P., Singla, M., Ghai, R., Jain, S., Budhiraja, V., & Ramesh Babu, C. S. (2010). Transverse cerebellar diameter a marker for estimation of gestational age. *Journal of the Anatomical Society*, 59(2), 158-161. [DOI:10.1016/S0003-2778\(10\)80017-6](https://doi.org/10.1016/S0003-2778(10)80017-6)

88. Greene, N. D., & Copp, A. J. (2009). Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenatl diagnosis*, 29(4), 303-311. [DOI: 10.1002/pd.2206](https://doi.org/10.1002/pd.2206)

89. Gudović, R., Milutinović, B., & Ristanović, D. (1998). Dynamics of granule cells migration into the internal granular layer in developing human cerebellum. *Hirnforschung*, 39(2), 223-229. [PMID: 10022346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022346/)

90. Hartfuss, E., Galli, R., Heins, N., & Götz, M. (2001). Characterization of CNS precursor subtypes and radial glia. *Developmental biology*, 229, 15-30. [DOI: 10.1006/dbio.2000.9962](https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9962)

91. Hatab, M. R., Kamourieh, S. W., & Twickler, D. M. (2008). MR volume of the fetal cerebellum in relation to growth. *Magnetic resonance imaging*, 27, 840-845. [DOI: 10.1002/jmri.21290](https://doi.org/10.1002/jmri.21290)

92. Juriloff, D. M., Harris, M. J. (2018). Insights into the Etiology of Mammalian Neural Tube Closure Defects from Developmental, Genetic and Evolutionary Studies. *Dev Biol*, 6(3), 22. [doi: 10.3390/jdb6030022](https://doi.org/10.3390/jdb6030022)

93. Kapur, R. P., Mahony, B. S., & Finch, L. (2009). Normal and abnormal anatomy of the cerebellar vermis in midgestational human fetuses. *Birth defects research. Part A. Clinical molecular teratology*, 85, 700-709. [DOI: 10.1002/bdra.20589](https://doi.org/10.1002/bdra.20589)

94. Karzbrun, E., Khankhel, A. H., Megale, H. C., Glasauer, S. M. K., Wyle, Y., Britton, G., & Streichan, S. J. (2021). Human neural tube morphogenesis in vitro by geometric constraints. *Nature*, 599(7884), 268-272. [DOI: 10.1038/s41586-021-04026-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04026-9)
95. Kedzia, A., Obara-Moszyńska, M., & Chmielnicka-Kopaczyk, M. (2009). Assessment of ghrelin, GHS-R, GH, and neurohormones in human fetal pituitary glands and central nervous system: an immunohistochemical study. *Folia histochemical cytobiologica*, 47(3), 505-510. [DOI: 10.2478/v10042-009-0106-z](https://doi.org/10.2478/v10042-009-0106-z)
96. Kido, M., Ueno, M., Onodera, M., Matsumoto, K., Imai, T., Haba, R., & Sakamoto, H. (2009). Medulloblastoma with myogenic differentiation showing double immunopositivity for synaptophysin and myoglobin. *Pathologie Internationale*, 59(4), 255-260. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02360.x>
97. Kinsman, S. L., & Johnston, M. V. (2011). Congenital anomalies of the central nervous system. *Saunders Elsevier*, 585. https://www.researchgate.net/publication/290485791_Congenital_anomalies_of_the_central_nervous_system
98. Komuro, H., & Yacubova, E. (2003) Recent advances in cerebellar granule cell migration. *Cellular and molecular life sciences*, 60(6), 1084-1098. [DOI: 10.1007/s00018-003-2248-z](https://doi.org/10.1007/s00018-003-2248-z)
99. Lerman-Sagie, T., Prayer, D., Stöcklein, S., & Malinger, G. (2018). Fetal cerebellar disorders. *Handbook of clinical neurology*, 155, 3-23. [DOI: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00001-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00001-9)
100. Leto, K., Arancillo, M., Becker, E. B., Buffo, A., Chiang, C., Ding, B. & Hawkes, R. (2016). Consensus paper: cerebellar development. *Cerebellum*, 15, 789-828. [DOI: 10.1007/s12311-015-0724-2](https://doi.org/10.1007/s12311-015-0724-2)
101. Lossi, L., Zagzag, D., Greco, M. A., & Merighi, A. (1998). Apoptosis of undifferentiated progenitors and granule cell precursors in the postnatal human cerebellar cortex correlates with expression of BCL-2, ICE and CPP32 proteins. *Comparative Neurology*, 399, 359-372. [doi: 10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980928\)399:3<359](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980928)399:3<359)

102. Machado-Rivas, F., Afacan, O., Khan, S., Marami, B., Rollins, C. K., Ortinau, & Jaimes, C. (2021). Tractography of the Cerebellar Peduncles in Second- and Third-Trimester Fetuses. *Neuroradiology*, 42(1), 194-200. DOI: [10.3174/ajnr.A6869](https://doi.org/10.3174/ajnr.A6869)
103. Martinez, S., Andreu, A., Mecklenburg, N., & Echevarria, D. (2013). Cellular and molecular basis of cerebellar development. *Frontiers cellular neuroscience*, 7, 18. doi:[10.3389/fnana.2013.00018](https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00018)
104. Marzban, H., Bigio, M. R. D., Alizadeh, J., Ghavami, S., Zachariah, R. M., & Rastegar, M. (2015). Cellular commitment in the developing cerebellum. *Frontiers cellular neuroscience*, 12(8), 450 doi.org/10.3389/fncel.2014.00450
105. Milosevic, A., & Zecevic, N. (1998). Developmental changes in human cerebellum: expression of intracellular calcium receptors, calcium-binding proteins, and phosphorylated and nonphosphorylated neurofilament protein. *Comparative neurology*, 396(4), 442-460. [doi:10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980713\)396](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980713)396)
106. Müller, F., & O'Rahilly, R. (1988). The development of the human brain, including the longitudinal zoning in the diencephalon at stage 15. *Anatomy and embryology*, 179(1), 55-571. DOI: [10.1007/BF00305100](https://doi.org/10.1007/BF00305100)
107. Müller, F., & O'Rahilly, R. (1990). The human brain at stages 18–20, including the choroid plexuses and the amygdaloid and septal nuclei. *Anatomy and embryology*, 182(3), 285-306. DOI: [10.1007/BF00185521](https://doi.org/10.1007/BF00185521)
108. Müller, F., & O'Rahilly, R. (1990). The human brain at stages 21–23, with particular reference to the cerebral cortical plate and to the development of the cerebellum. *Anatomy and embryology*, 182(4), 375-400. DOI: [10.1007/BF02433497](https://doi.org/10.1007/BF02433497)
109. Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & Huijzen, C. (2008). The Human Central Nervous System. *Synopsis and Atlas*. P. 942. ISBN: [978-3-540-34684-5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-34684-5)
110. Nowakowska-Kotas, M., Kędzia, A., & Dudek, K. (2014). Development of external surfaces of human cerebellar lobes in the fetal period. *Cerebellum*, 13(5), 541-548. DOI: [10.1007/s12311-014-0566-3](https://doi.org/10.1007/s12311-014-0566-3)
111. O'Rahilly, R., & Muller, F. (1994). Neurulation in the normal embryo.

CIBA Foundation Symposium, 181, 70-82. DOI: [10.1002/9780470514559.ch5](https://doi.org/10.1002/9780470514559.ch5)

112. Park, H. T., Wu, J., & Rao, Y. (2002). Molecular control of neuronal migration. *Bioessays*, 24(9), 821-827. doi: [10.1002/bies.10141](https://doi.org/10.1002/bies.10141)

113. Pibiri, V., Gerosa, C., Vinci, L., Faa, G., & Ambu, R. (2017). Immunoreactivity pattern of calretinin in the developing human cerebellar cortex. *Acta histochemical*, 119(3), 228-234. DOI: [10.1016/j.acthis.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2017.01.005)

114. Pinto, L., & Cotz, M. (2007). Radial glial cell heterogeneity – the source of diverse progeny in the CNS. *Progress in neurobiology*, 83, 2-23. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2007.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.02.010)

115. Pyrgaki, C., Trainor, P., Hadjantonakis, A., & Niswander, L. (2010). Dynamic imaging of mammalian neural tube closure. *Developmental biology*, 344(2), 941-947. DOI: [10.1016/j.ydbio.2010.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.06.010)

116. Rahimi-Balaei, M., Bergen, H., Kong, J., & Marzban, H. (2018). Neuronal Migration During Development of the Cerebellum. *Frontiers cellular neuroscience*, 12, 484. doi: [10.3389/fncel.2018.00484](https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00484)

117. Rakic, P. (2000). Clonal expansion of cells in cerebral cortex. *Novartis Found Symp.*, 228, 30-42.

118. Rakic, P., & Sidman, R. L. (1970). Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans. *Comparative Neurology*, 139(4), 473-500. <https://doi.org/10.1002/cne.901390407>

119. Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241, 170-176. doi: [10.1126/science.3291116](https://doi.org/10.1126/science.3291116)

120. Rutten, M. J., Pistorius, L. R., & Mulder, E. J. (2009). Fetal cerebellar volume and symmetry on 3-D ultrasound: volume measurement with multiplanar and vocal techniques. *Ultrasound Med Biol*, 35, 1284-1289. DOI: [10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.016)

121. Saladin, K., (2012). Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function. *Harvard University Press*, 612.

122. Salih, M. A., Murshid, W. R., & Seidahmed, M. Z. (2014). Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects. *Saudi Med*, 35, 5-14.

[PMID: 25551113](#)

123. Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., & Auer, R. N. (2013). Sequence of synaptogenesis in the fetal and neonatal cerebellar system - part 1: Guillain-Mollaret triangle (dentato-rubro-olivo-cerebellar circuit). *Developmental neuroscience*, 35(1), 69-81. [doi: 10.1159/000350503](#).

124. Scott, J., Hamzelou, K., Rajagopalan, V., Habas, P., Kim, K., Barkovich, A. J., & Studholme, C. (2012). 3D morphometric analysis of human fetal cerebellar development. *Cerebellum*, 11, 761-770. [doi: 10.1007/s12311-011-0338-2](#)

125. Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., Kyselova, T. M., & Gnonna, V. O. (2019). Macro- and microstructure of human fetus cerebellum at the 13–14 weeks of intrauterine development. *Світ медицини та біології*, 1(67), 203-207. [DOI 10.26724/2079-8334-2019-1-67-203](#)

126. Shkolnikov, V. S., Zalevsky, L. L., & Shkolnikova, T. Yu. (2022). Morphological features of embryos' and human fetuses' cerebellum. *World of medicine and biology*, 1(79), 249-254. [DOI 10.26724/2079-8334-2022-1-79-249-254](#)

127. Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., & Zalevska, I. V. (2017). Structural organization of the cerebellum of 17-18 week human fetuses during intrauterine development. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*, 2, 5-9. [DOI:10.19221/201722](#)

128. Stiles, J., & Terry, L. J. (2010). The basics of Brain Development. *Neuropsychol Review*, 20, 327-348. [DOI: 10.1007/s11065-010-9148-4](#)

129. Susan, S., Harold, E., & Jeremiah, C. H. (2008). Gray's Anatomy 40th edn. *Spain: Churchill Livingstone*, 375-379.

130. Uhlén, M. (2015). The Human Protein Atlas. URL <http://www.proteinatlas.org/>

131. Volpe, J. J. (2008). Neurology of the newborn: 5th ed. p. 1042. [PMID: 7022034](#)

132. Volpe, J. (2009). Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *Child Neurology*, 24(9), 1085-1104. [DOI: 10.1177/0883073809338067](#)

133. White, J. J., Arancillo, M., Stay, T. L., George-Jones, N. A., Levy, S. L., Heck, D. H., & Sillitoe, R. V. (2014). Cerebellar zonal patterning relies on Purkinje cell neurotransmission. *Neurosci*, 11 (34(24)), 8231-8245. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0122-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0122-14.2014)
134. Xu, F., Ge, X., Shi, Y., Zhang, Z., Tang, Y., Lin, X., & Liu, S. (2020). Morphometric development of the human fetal cerebellum during the early second trimester. *Neuroimage*, 15(207), 116372. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2019.116372](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116372)
135. Xu, H., Yang, Y., Tang, X., Zhao, M., Liang, F., Xu, P., & Fan, X. (2013). Bergmann glia function in granule cell migration during cerebellum development. *Molecular neurobiology*, 47(2), 833-844. DOI: [10.1007/s12035-013-8405-y](https://doi.org/10.1007/s12035-013-8405-y)
136. Yachnis, A. T., Rorke, L. B., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (1993). Expression of neuronal and glial polypeptides during histogenesis of the human cerebellar cortex including observations on the dentate nucleus. *Comparative neurology*, 15, 334(3), 356-569. doi: [10.1002/cne.903340303](https://doi.org/10.1002/cne.903340303)
137. Yamada, K., & Watanabe, M. (2002). Cytodifferentiation of Bergmann glia and its relationship with Purkinje cells. *Anatomical science international*, 77(2), 94-108. DOI: [10.1046/j.0022-7722.2002.00021.x](https://doi.org/10.1046/j.0022-7722.2002.00021.x)
138. Yamaguchi, K., Goto, N., & Yamamoto, T. Y. (1989). Development of human cerebellar nuclei. Morphometric study. Affiliations expand. *Acta Anatomica*, 136(1), 61-68. DOI: [10.1159/000146799](https://doi.org/10.1159/000146799)
139. Zalevskiy, L. L., Shkolnikov, V. S., & Prykhodko, S. O. (2019). Histostructural organization of the cerebellum of human fetuses for 8–9 weeks of prenatal development. *Reports of Morphology*, 25(3), 45-51. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(3\)-08](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(3)-08)
140. Zecevic, N, & Rakic, P. (1976). Differentiation of Purkinje cells and their relationship to other components of developing cerebellar cortex in man. *Comparative neurology*, 167(1), 27-47. DOI: [10.1002/cne.901670103](https://doi.org/10.1002/cne.901670103)
141. Zhong, W., & Chia, W. (2008). Neurogenesis and asymmetric cell division. *Current Opinion Neurobiology*, 18, 4-11. DOI: [10.1016/j.conb.2008.05.002](https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.05.002)
142. Zordan, P., Croci, L., Hawkes, R., & Consalez, G. G. (2008). Comparative

analysis of proneural gene expression in the embryonic cerebellum. *Developmental Dynamics*, 237, 1726-1735. [doi: 10.1002/dvdy.21571](https://doi.org/10.1002/dvdy.21571)

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Світ медицини та біології*, 1(59), 151-156. <https://womab.com.ua/ua/smb-2017-01/6510>
2. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 17-18 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*, 2, 5-10. DOI:10.19221/201722
3. Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Вісник морфології*, 2(23), 202-207. <https://www.morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/48>
4. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2018). Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. *Web of Scholar*, 2(20), 56-60. <https://www.researchgate.net/publication/328562854>
5. Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., Kyselova, T. M., & Gnonna, V. O. (2019). Macro-and microstructure of human fetus cerebellum at the 13-14 weeks of intrauterine development. *Світ медицини та біології*, 1(67), 203-207. DOI 10.26724/2079-8334-2019-1-67-203
6. Zalevskiy, L. L., Shkolnikov, V. S., & Prykhodko, S. O. (2019). Histostructural organization of the cerebellum of human fetuses for 8-9 weeks of prenatal development. *Reports of Morphology*, 25(3), 45-51. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(3\)-08](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(3)-08)
7. Shkolnikov, V. S., Zalevsky, L. L., & Shkolnikova, T. Yu. (2022).

Morphological features of embryos' and human fetuses' cerebellum. *World of medicine and biology*, 1(79), 249-254. DOI [10.26724/2079-8334-2022-1-79-249-254](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-249-254).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2016). Стан вивчення морфології, гістогенезу та топографії структур мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини та при вадах розвитку. *Biomedical and biosocial anthropology*, 27, 199-204. http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2016_27_42

9. Патент на винахід № 117723, України, МПК G09B 23/28. Спосіб фіксації мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини для імуногістохімічного дослідження / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Тихолаз В.О., Стельмащук П.О., Залевська І.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2017 09901; заявл. 12.10.17; опубл. 10.09.18, Бюл. №17.

10. Патент на винахід №125315, України, МПК G01N 1/28. Спосіб визначення щільності клітин в шарах утворів центральної нервової системи у пренатальному періоді онтогенезу людини / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Тихолаз В.О., Стельмащук П.О., Приходько С.О., Грищенко Ю.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2019 11417; заявл. 25.11.19; опубл. 16.02.22, Бюл. №7.

11. Патент на корисну модель № 114998, України, МПК А61В 5/103. Спосіб визначення макрометричних параметрів структур черв'яка мозочка / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Стельмащук П.О., Тихолаз В.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2016 11195; заявл. 07.11.16; опубл. 27.03.17, Бюл. №6.

12. Патент на корисну модель № 113356, України, МПК А61В 5/107. Спосіб визначення макрометричних параметрів структур мозочка / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Стельмащук П.О., Тихолаз В.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І.

Пирогова. – № у 2016 07526; заявл. 11.07.16; опубл. 25.01.17, Бюл. №2.

13. Патент на корисну модель № 115849, України, МПК А61В 17/00. Спосіб фіксації мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Стельмашук П.О., Грищенко Ю.В., Тихолаз В.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2016 12379; заявл. 05.12.16; опубл. 25.04.17, Бюл. №8.

14. Патент на корисну модель № 128134, України, МПК G01N 21/00. Спосіб визначення площі ядер мозочка у пренатальному періоді онтогенезу людини / Школьніков В.С., Залевський Л.Л., Тихолаз В.О., Стельмашук П.О., Залевська І.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2018 01061; заявл. 05.02.18; опубл. 10.09.18, Бюл. №17.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

15. Залевський Л. Л., Школьніков В. С., Залевська І. В. Цитоархітектоніка шарів мозочку людини у другій половині пренатального періоду. International scientific and practical conference: “Ideas and innovations in natural sciences” Lublin, 12-13 March 2021. С. 134-136.

16. Залевський, Л. Л., Школьніков, В. С. Відмінності формування шарів мозочку людини в ембріональний та плодовий періоди. Матеріали п'ятої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» м. Дніпро, 20-22 жовтня 2021 року. С. 43-44.

17. Залевський, Л. Л., Школьніков, В. С. Характеристика щільності нейральних клітин шарів мозочка людини у пренатальному періоді. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку). м. Тернопіль, 9-11 квітня 2020 року. С. 76-77.

18. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л. Розвиток мозочка плода людини

в різні терміни гестації. Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології» присвячена пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г. В., Роменського О. Ю., Когана Б. Й., Шапаренка П. П., Жученка С. П. м. Вінниця, 21-22 вересня 2017 року. С. 256-257.

Апробація результатів дисертації:

- науково-практичній конференції з міжнародною участю International scientific and practical conference: “Ideas and innovations in natural sciences” (Lublin, 2021);
- п'ятій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро 2021);
- Всеукраїнській конференції з міжнародною участю “Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини” (Тернопіль, 2020);
- IV International Scientific and Practical Conference “The Goals of the World Science 2018” (Dubai, 2018);
- науково-практичній конференції “Прикладні аспекти морфології” (Вінниця, 2017).

ДОДАТОК Б-1

«Затверджено»

проректор з науково – педагогічної роботи

Одеського національного
медичного університету,

к.мед.н., доцент

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 21 »

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Морфологія мозочка плодів людини в пренатальному періоді онтогенезу.
 2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра анатомії людини, м. Вінниця, Пирогова, 56, 21018, Україна, , здобувач Залевський Леонід Леонідович.
 3. **Джерела інформації:** Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2018). Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Web of Scholar. 2(20). 56-60.
Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., Kyselova, T. M., & Gnonna, V. O. (2019). Macro- and microstructure of human fetus cerebellum at the 13-14 weeks of intrauterine development. Світ медицини та біології. 1(67). 203-207.
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету
 5. **Термін впровадження:** жовтень 2022 р. - січень 2023 р.
 6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
 7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо розвитку та морфологію мозочка плодів людини у внутрішньоутробному розвитку.
 8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 5 від 20 січня 2023 р.).

Відповідальний за впровадження:

В.о. зав. кафедри нормальної та
патологічної клінічної анатомії
Одеського національного
медичного університету
к. мед. н., доцент



Наталія НЕСКОРОМНА

ДОДАТОК Б-2

Форма

Погоджено
Проректор з науково-педагогічної
роботи та розвитку


Кваша С.М.
(підпис) (Прізвище, ініціали)

« 20 » березня 2023 р.

Затверджую
Проректор з наукової роботи та
інноваційної діяльності


Кондратюк В.М.
(підпис) (Прізвище, ініціали)

« 20 » березня 2023 р.

А К Т

**про впровадження/використання результатів
докторської (кандидатської) дисертаційної роботи
у навчальний процес**

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему:
Структурна перебудова мозочка людини протягом пренатального періоду
онтогенезу.

Що представлена на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) філософії
за спеціальністю 222. Медицина 14.03.01 – «Нормальна анатомія»

виконано Залевським Леонідом Леонідовичем

впроваджено у навчальну програму для викладання дисципліни «Анатомія
свійських тварин», використання результатів наукових досліджень у
навчальному процесі дозволяє якісно зафіксувати мозочок для подальшого та
поглибленого дослідження мозочка, на кафедрі анатомії, гістології і
патоморфології тварин ім. акад. В.Г. Касьяненка Національного університету
біоресурсів і природокористування України у підготовці фахівців ОС «Магістр»
спеціальності 211 «Ветеринарна медицина».

Декан факультету д.б.н., професор,
академік НААН України

Цвіліховський М.І.

Директор ННІ здоров'я тварин
д.вет.н., професор

Голопура С.І.

Завідувач кафедри
д.вет.н., професор

Мельник О.П.

ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Олег Власенко

« 16 » січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Морфологія мозочка плодів людини в пренатальному періоді онтогенезу.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра анатомії людини, м. Вінниця, Пирогова, 56, 21018, Україна.

Розроблювач: Залевський Леонід Леонідович.

Джерела інформації: Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2018). Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Web of Scholar. 2(20). 56-60.

Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., Kyselova, T. M., & Gnonna, V. O. (2019). Macro-and microstructure of human fetus cerebellum at the 13-14 weeks of intrauterine development. Світ медицини та біології. 1(67). 203-207.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра анатомії людини.

3. **Результати застосування** пропозиції за період з жовтень по січень 2023 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри анатомії людини на практичних заняттях.

4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо розвитку та морфологію мозочка плодів людини у внутрішньоутробному розвитку.

5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

6. **Затверджено** на засіданні кафедри 16 січня 2023 р. (протокол № 10)

Відповідальний за впровадження: к.м.н. доц.



Олександра ШИПІЦІНА

Завідувач ЗВО кафедри анатомії людини
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор



Віталій ТИХОЛАЗ

ДОДАТОК Б-4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Олег Власенко
«_____» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Використання Ki-67 під час дослідження проліферації нейральних стовбурових клітин мозочка у ембріонів та плодів людини.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України», кафедра анатомії людини, м. Вінниця, Пирогова, 56, 21018, Україна.

Розроблювач: Залевський Леонід Леонідович.

Джерела інформації: Zalevskiy, L. L., Shkolnikov, V. S., & Prykhodko, S.O. (2019). Histostructural organization of the cerebellum of human fetuses for 8-9 weeks of prenatal development. Reports of Morphology. 25(3). 45-51.

Школьніков, В. С., & Залевський, Л. Л. (2017). Структурна організація мозочка плодів людини 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Світ медицини та біології, 1(59), 151-156.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра гістології.

3. **Результати застосування** пропозиції за період з жовтня по січень 2023 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри гістології на практичних заняттях.

4. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо розвитку нервової трубки та міграція нейральних стовбурових клітин мозочка в ембріональному періоді внутрішньоутробного розвитку.

5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

6. **Затверджено** на засіданні кафедри 02 лютого 2023 р. (протокол №8)

Відповідальний за впровадження: ас.



Ольга СТЕЛЬМАЩУК

Завідувач ЗВО кафедри гістології

Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
кандидат медичних наук, доцент



Анатолій КОРОЛЬ

ДОДАТОК Б-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету,
доцент

Ігор GERUSH

2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

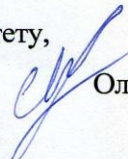
1. **Пропозиція для впровадження:** Морфологія мозочка плодів людини у пренатальному періоді онтогенезу.
2. **Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, кафедра анатомії людини, здобувач Леонід ЗАЛЕВСЬКИЙ.
3. **Джерела інформації:**
Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2018). Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Web of Scholar. 2(20). 56-60.
Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., Kyselova, T. M., & Gnonna, V. O. (2019). Macro- and microstructure of human fetus cerebellum at the 13-14 weeks of intrauterine development. Світ медицини та біології. 1(67). 203-207.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет; кафедра гістології, цитології та ембріології.
5. **Термін впровадження:** жовтень 2022 р. – січень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з гістології, цитології та ембріології, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо розвитку та морфології мозочка плодів людини у внутрішньоутробному розвитку.
8. **Зауваження і пропозиції:** Зауважень і пропозицій не поступило.

Затверджено на засіданні кафедри гістології, цитології та ембріології
(протокол № 8 від 8 лютого 2023 р.).

Завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

 Олександр ЦИГИКАЛО

ДОДАТОК Б-6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доц. Ігор ГЕРУШ
2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Морфологія мозочка плодів людини в пренатальному періоді онтогенезу».

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; Залевський Леонід Леонідович.

Джерела інформації:

1. Школьніков, В. С., Залевський, Л. Л., & Залевська, І. В. (2018). Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Web of Scholar. 2(20). 56-60.
2. Shkolnikov, V. S., Zalevskiy, L. L., Kyselova, T. M., & Gnonna, V. O. (2019). Macro-and microstructure of human fetus cerebellum at the 13-14 weeks of intrauterine development. Світ медицини та біології. 1(67). 203-207.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету.

Термін впровадження: жовтень – січень 2023 р.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, у науково-дослідну роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 11 від 23.01.2023 р.).

Завідувач кафедри анатомії,

клінічної анатомії

та оперативної хірургії

Буковинського державного

медичного університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Олександр СЛОБОДЯН