

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-03

УДК: 611.81:612.82:57.017.642

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЯДЕР МОСТА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 39-40 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Лопаткіна О. П., Тихолаз В. О., Школьніков В. С., Тихолаз О. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: lopatkinaksyusha@gmail.com

Статтю отримано 02 жовтня 2023 р.; прийнято до друку 01 листопада 2023 р.

Анотація. Вивчення ембріонального розвитку мозку людини є важливим для розуміння ранніх механізмів розвитку ЦНС та оцінки впливу внутрішньоутробних факторів на формування структур головного мозку. Базові знання про розвиток моста плода є важливими для будь-якої пренатальної оцінки у випадках підозри на аномалії розвитку головного мозку. Метою нашої роботи є дослідження макрометричних параметрів моста плодів людини на стадії 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку, розмірів та площі ядер черепних нервів, які містяться в мості, а також морфометричне дослідження нейронів ядер черепних нервів. Анатомо-гістологічне дослідження було проведено на 5 плодах людини терміном гестації 39-40 тижнів. Матеріал для дослідження був отриманий із Вінницького обласного патологоанатомічного бюро, мертворождалих, які загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями центральної нервової системи. Препарати мозку підлягали фіксації 10% нейтральним розчином формаліну. На персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Excel 2016 та програмного забезпечення "Statistica 6.1" (ліцензійний №BXXR901E246122FA) були статистично опрацьовані цифрові дані. Під час морфометричного дослідження застосовували комп'ютерну гістометрію (Tour View). Нами було встановлено, що у плодів людини на 39-40 тижні гестації найбільшу площу мало головне ядро трійчастого нерва, найменшу - заднє завиткове ядро присінково-завиткового нерва. Найбільша площа нейронів була у ядра лицевого нерва. Найбільший діаметр і площу ядер клітин мало головне ядро трійчастого нерва, тоді як діаметр та площа клітин лицевого, відвідного та присінково-завиткового нервів мають майже однакові розміри.

Ключові слова: пренатальний онтогенез, міст, ядра моста, нейрони ядер моста.

Вступ

Вивчення ембріонального розвитку мозку людини є важливим для розуміння ранніх механізмів розвитку ЦНС та оцінки впливу внутрішньоутробних факторів на формування структур головного мозку. Становлення головного мозку залежить від складних і взаємопов'язаних механізмів, особливо під час вагітності та в перші місяці після пологів, з взаємодією між генетичними, епігенетичними та екологічними факторами [7].

Нервова система починає функціонувати рано під час внутрішньоутробного життя [5]. Проте недостатньо дослідженими залишаються морфологічні основи раннього функціонування ЦНС.

Дослідженням структури ядер моста в пренатальному онтогенезі людини займалися Т. Nara (1989) та В. N. Rao (2009), які в своїх дослідженнях продемонстрували, що міст визначається вже на 7-му тижні вагітності як похідне від metencephalon. Клітини нейронів утворюють різні ядра моста, які дуже помітні серед сітчастого формування [8]. Морфометричні дані та цитоархітектурні розміри моста плода людини мізерні [10, 11].

Більшість черепних нервів починають розвиватися на 26-32 добу внутрішньоутробного розвитку і досягають свого розвитку на стадії 41-46 доби [6]. F. Muller & R. O'rahilly, (2011) вивчав початковий розвиток черепних нервів у ембріонів людини 4-8 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Усі "справжні" черепні нерви (III-XII) можна розпізнати на 6 тижні гестації [9].

За даними J. A. Smit (2022) на 21-26 добу гестації

ознак розвитку черепних нервів немає, на стадії 26-32 доби спостерігається початковий розвиток трійчастого, лицевого та присінково-завиткового нервів. Відвідний нерв розвивається на стадії 35-42 доби внутрішньоутробного розвитку [13].

Хоча у наведених вище дослідженнях розкриті питання розвитку черепних нервів, проте ці дослідження виконані на тваринах і потребують більш поглибленого дослідження морфогенезу та гістогенезу ядер черепних нервів, які розташовуються у мості в пренатальному онтогенезі.

Базові знання про розвиток моста плода є важливими для будь-якої пренатальної оцінки у випадках підозри на аномалії розвитку головного мозку [1, 14].

Метою нашої роботи є дослідження макрометричних параметрів моста плодів людини на стадії 39-40 тижнів гестації, розмірів та площі ядер черепних нервів, які містяться в мості, а також морфометричне дослідження нейронів ядер черепних нервів.

Матеріали та методи

Анатомо-гістологічне дослідження проведено на 5 плодах людини терміном 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вага плодів становила $3210,5 \pm 160,5$ г, тім'яно-куприкова довжина - $393,7 \pm 19,6$ мм.

Матеріал для дослідження був отриманий із Вінницького обласного патологоанатомічного бюро, мертвороджених, які загинули від причин, не пов'язаних із зах-

воруваннями центральної нервової системи. Препарати мозку підлягали фіксації 10% нейтральним розчином формаліну. На парафінових блоках проводили горизонтальні зрізи моста товщиною 8-9 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином та толудіновим синім за модифікацією Ніссля. Отримані препарати оцінювали візуально за допомогою мікроскопа МБС-9 та Euromex iScore series, відеозахват виконували за допомогою камери Euromex Microscopem B.V. DC. 1359 F 100 з використанням збільшення: $\times 1$, $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$. Під час морфометричного дослідження застосовували комп'ютерну гістометрію (TourView).

Робота виконана з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (1996). Матеріали дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини, прийнятої 59-ю Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 році.

Штангенциркулем ШЦ-125 визначали висоту моста від нижньої межі (цибулинно-мостова борозна) до верхньої (борозна між мостом і ніжками середнього мозку) по основній борозні; ширину - від найбільш виступаючої точки від одного мосто-мозочкового кута до іншого; товщину - від найбільш виступаючої точки задньої поверхні моста до найбільш виступаючої точки передньої поверхні моста [2].

За допомогою комп'ютерної гістометрії на зрізах моста були досліджені площі ядер відвідного нерва, головного ядра трійчастого нерва, лицевого та заднього завиткового ядра присінково-завиткового нерва, а також площі та діаметри нейронів та площі ядер клітин відповідних ядер.

На персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Excel 2016 та програмного забезпечення "Statistica 6.1" (ліцензійний №BX XR901E246122FA) були статистично опрацьовані цифрові дані.

Стаття виконана в межах НДР кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Встановлення закономірностей органогенезу та гістогенезу і топографії внутрішніх органів грудної, черевної порожнини, а також структур центральної нервової системи плодів людини (макроскопічне, гістологічне, імуногістохімічне та УЗ-дослідження)".

Результати. Обговорення

Визначали макрометричні параметри моста плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку: висота моста - $15,5 \pm 0,78$ мм, поздовжній розмір - $19 \pm 0,95$ мм, поперечний розмір - $20,5 \pm 1,02$ мм. Вага моста становила $34,3 \pm 1,72$ г.

Міст був розділений на вентральну та дорсальну частини. Вентральна частина складалася в основному з

великої кількості нейронів власних ядер моста та аксонів пірамідного шляху, дорсальна частина - переважно з волокон.

Ядро відвідного нерва розташовується на дорсальній поверхні моста, ближче до порожнини четвертого шлуночка. Межі ядра відвідного нерва у плодів людини 39-40 тижнів гестації чіткі, мають овальну форму. Площа ядра становила $0,32 \pm 0,12$ мм². Нейрони ядра сформовані, різної величини, округлої форми. Площа нейронів $117,02 \pm 5,85$ мкм². Площа ядра клітини дорівнювала $63,26 \pm 3,16$ мкм², діаметр - $8,91 \pm 0,58$ мкм (рис. 1). Встановлені нами дані підтверджують дослідження Bianchi R. (1996), у якому науковець вказав, що тіла нервових клітин були малими, середніми та великими за розміром і мали овальну, округлу чи веретеноподібну форму. Цитоплазма всіх нейронів виявилася базофільною завдяки чітко вираженим розсіяним гранулам Ніссля. Мультіполярні нейрони мали від чотирьох до восьми первинних дендритів, які дали широке вторинне розгалуження. На веретеноподібних нейронах два дендрити, що виходять з протилежних полюсів подовженого тіла нервової клітини. Дендрити всіх нейронів були в основному обмежені межами ядра. Цей висновок свідчить про те, що нейронні зв'язки відвідного ядра, що забезпечуються аферентними волокнами, які проходять крізь нього або закінчуються в ньому, майже повністю відбуваються всередині ядра [3].

Нижче й значно латеральніше ядра відвідного нерва розташовується головне ядро трійчастого нерва, контури якого чіткі, мають видовжену овальну форму, з великими нейронами (рис. 2). Площа ядра становить $0,51 \pm 0,32$ мм². Площа нейронів $327,33 \pm 16,37$ мкм². Площа ядра клітини дорівнювала $105,78 \pm 5,29$ мкм², діаметр - $18,01 \pm 0,9$ мкм (рис. 3). D. T. Yew et al. (1991) досліджували імуногістохімічним та ультраструктурними методами ядра трійчастого нерва новонароджених дітей, які померли протягом 24 годин після народження. Позитивні енкефалінові нейрони виявлені в головному ядрі трійчастого нерва. У головному чутливому за функцію ядрі часто спостерігалася утворення "клубоч-

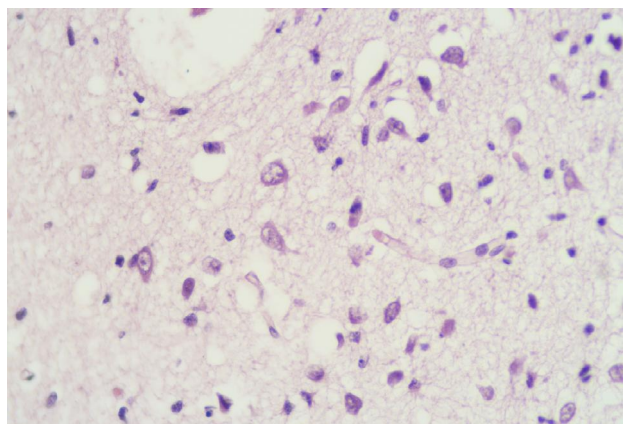


Рис. 1. Міст плода людини 39-40 тижнів гестації, гематоксилін-еозин, $\times 40$; нейрони ядер відвідного нерва різних розмірів.

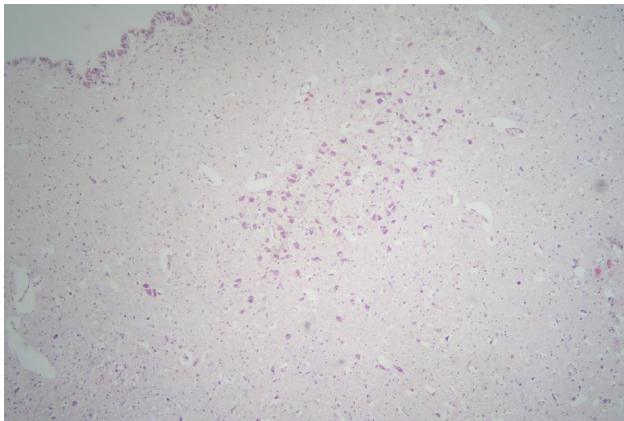


Рис. 2. Міст плода людини 39-40 тижнів гестації, гематоксилін-еозин, X4; межі головного ядра трійчастого нерва.

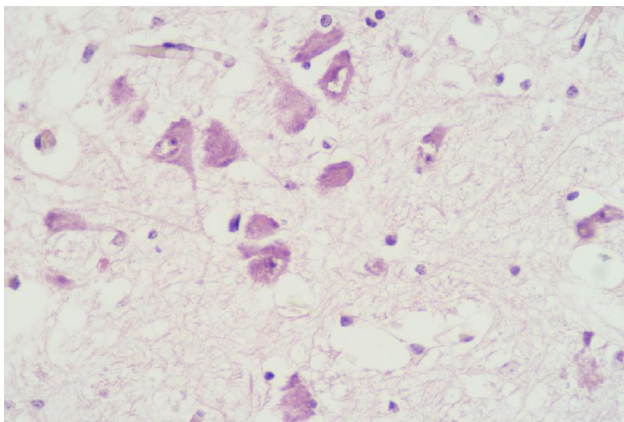


Рис. 3. Міст плода людини 39-40 тижнів гестації, гематоксилін-еозин, x 40; нейрони головного ядра трійчастого нерва.

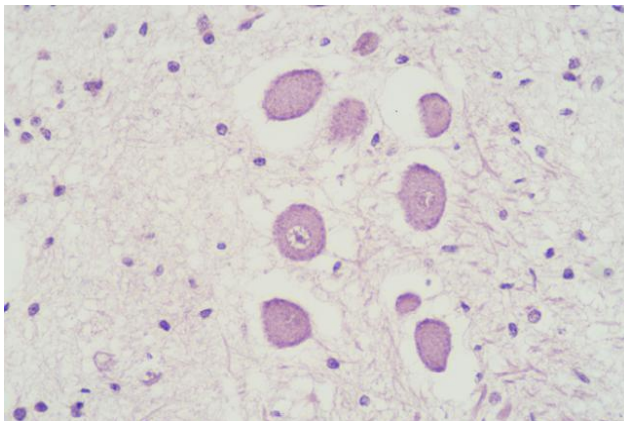


Рис. 4. Міст плода людини 39-40 тижнів гестації, гематоксилін-еозин, x 40; нейрони заднього завиткового ядра присінково-завиткового нерва, у деяких з них відсутні ядра.

ка" [15]. У дослідженні черепних нервів в ембріональному періоді A. Borges, & J. Casselman (2010) зазначено, що з усіх черепних нервів ядра трійчастого є найбільшими, що підтверджується і нашим дослідженням [4].

Заднє завиткове ядро присінково-завиткового нерва у плодів людини 39-40 тижнів гестації знаходиться в латеральній ділянці препарату моста, майже на одному рівні з ядром відповідного нерва, з чіткими межами, невелике за розміром, овальної форми, площа його дорівнює $0,082 \pm 0,03 \text{ мм}^2$. Нейронів не багато, вони великі, видовжені. Площа нейрона в середньому складала $485,33 \pm 24,26 \text{ мкм}^2$, але наявні нейрони, у яких відсутні ядра (рис. 4). Площа ядра клітини становить $68,47 \pm 3,42 \text{ мкм}^2$, діаметр - $8,15 \pm 0,41 \text{ мкм}$. У своїй роботі S. Saini (2019) вказав, що існує велика кількість даних морфологічних досліджень розвитку завиткових ядер присінково-завиткового нерва тварин, а досліджень на людях небагато [12].

Ядро лицевого нерва розташоване ближче до вентральної частини моста, між ядром трійчастого та відповідного нервів. Межі ядра чіткі, неправильної округлої форми. Ядро невелике, площею $0,17 \pm 0,085 \text{ мм}^2$. Нейрони різної форми та розмірів, мультиполярні, мають багато дендритів. Площа нейронів становить $625,69 \pm 1,25 \text{ мкм}^2$. Площа ядра клітини складала $73,56 \pm 3,68 \text{ мкм}^2$, діаметр - $9,4 \pm 0,47 \text{ мкм}$. У наукових роботах Т. Nara (1989) вказано, що розміри та довжина нейронів, кількість тільця Ніссля поступово збільшувалися після 30 тижнів гестації. Кількість нейронів була практично однаковою незалежно від віку [10].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У плодів людини на 39-40 тижні гестації нами були виявлені ядра відповідного, лицевого, трійчастого та заднього завиткового ядра присінково-завиткового нерва.

2. Найбільшу площу мало головне ядро трійчастого нерва ($0,51 \pm 0,32 \text{ мм}^2$), найменшу - заднє завиткове ядро присінково-завиткового нерва ($0,082 \pm 0,03 \text{ мм}^2$).

3. На 39-40 тижні внутрішньоутробного розвитку найбільша площа нейронів у ядра лицевого нерва ($625,69 \pm 1,25 \text{ мкм}^2$), тоді як площа нейрона заднього завиткового ядра присінково-завиткового нерва становить $485,33 \pm 24,26 \text{ мкм}^2$, трійчастого - $327,33 \pm 16,37 \text{ мкм}^2$ та відповідного - $117,23 \pm 5,85 \text{ мкм}^2$.

4. Найбільший діаметр і площу ядер клітин має головне ядро трійчастого нерва ($18,01 \pm 0,9$ та $105,78 \pm 5,29$ відповідно), тоді як діаметр та площа клітин лицевого, відповідного та присінково-завиткового нервів мають майже однакові розміри.

Надалі заплановано провести порівняльну характеристику цитоархітекτονіки моста між ембріональним періодом та плодовим.

Список посилань - References

- [1] Achiron, R., Kivilevitch, Z., Lipitz, S., Gamzu, R., Almog, B., & Zalel, Y. (2004). Development of the human fetal pons: in utero ultrasonographic study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society*

of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 24(5), 506-510. DOI: 10.1002/uog.1731

- [2] Avtandilov, G. G. (1990). *Медицинская морфометрия. Руководство* [Medical morphometry. Management]. M.: Medicine.

- ISBN 5225007538
- [3] Bianchi, R., Rodella, L., Rezzani, R., & Gioia, M. (1996). Cytoarchitecture of the abducens nucleus of man: a Nissl and Golgi study. *Cells Tissues Organs*, 157(3), 210-216. DOI: 10.1159/000147883
- [4] Borges, A., & Casselman, J. (2010). Imaging the trigeminal nerve. *European journal of radiology*, 74(2), 323-340. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.02.006
- [5] Borsani, E., Della Vedova, A. M., Rezzani, R., Rodella, L. F. & Cristini, C. (2019). Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: An overview. *Brain and development*, 41(3), 225-233. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.10.009
- [6] Brown, J. W. (1990). Prenatal development of the human nucleus ambiguus during the embryonic and early fetal periods. *American Journal of Anatomy*, 189(3), 267-283. DOI: 10.1002/aja.1001890310
- [7] Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., H?ppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2014). The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*, 276, 48-71. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.12.044
- [8] Hatta, T., Satow, F., Hatta, J., Hashimoto, R., Udagawa, J., Matsumoto, A., & Otani, H. (2007). Development of the pons in human fetuses. *Congenital anomalies*, 47(2), 63-67. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2007.00145
- [9] Muller, F., & O'rahilly, R. (2011). The initial appearance of the cranial nerves and related neuronal migration in staged human embryos. *Cells Tissues Organs*, 193(4), 215-238. DOI: 10.1159/000320026
- [10] Nara, T., Goto, N., Nozaki, H., & Maekawa, K. (1989). Development of the human facial nucleus: a morphometric study. *No to Hattatsu = Brain and Development*, 21(5), 453-459. PMID: 2803797
- [11] Rao, B. N., & Padmini, M. P. (2009). Histogenesis of Neurons in the nucleus of facial nerve-A Study In. *J. Anat. Soc. India*, 58(2), 135-139.
- [12] Saini, S., Kaur, C., Pal, I., Kumar, P., Jacob, T. G., Thakar, A., ... & Roy, T. S. (2019). Morphological development of the human cochlear nucleus. *Hearing Research*, 382. DOI: 10.1016/j.heares.2019.107784
- [13] Smit, J. A., Jacobs, K., Bais, B., Meijer, B., Seinen, M. N., de Bree, K., ... & de Bakker, B. S. (2022). A three?dimensional analysis of the development of cranial nerves in human embryos. *Clinical Anatomy*, 35(5), 666-672. DOI: 10.1002/ca.23889
- [14] Tate, M. C., Lindquist, R. A., Nguyen, T., Sanai, N., Barkovich, A. J., Huang, E. J., ... & Alvarez-Buylla, A. (2015). Postnatal growth of the human pons: a morphometric and immunohistochemical analysis. *Journal of Comparative Neurology*, 523(3), 449-462. DOI: 10.1002/cne.23690
- [15] Yew, D. T., Pang, K. M. & Mok, Y. C. (1991). Immunohistochemical and ultrastructural studies of the various nuclei of the trigeminal complex in the human newborn. *Neuroscience*, 45(1), 23-35. DOI: 10.1016/0306-4522(91)90100-3

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE PONTINE NUCLEI IN HUMAN FETUS 39-40 WEEKS OF INTRAUTERINE DEVELOPMENT

Lopatkina O. P., Tykholaz V. O., Shkolnikov V. S., Tykholaz O. V.

Annotation. The study of the embryonic development of the human brain is important for understanding the early mechanisms of CNS development and assessing the influence of intrauterine factors on the formation of brain structures. Basic knowledge about the development of the fetal pons is important for any prenatal assessment in cases of suspected abnormalities of brain development. The aim of our study is to define the macrometric parameters of the human fetal pons at the stage of 39-40 weeks of fetal development, the size and area of the cranial nerve nuclei, which are located in the pons, as well as a morphometric study of neurons of the nuclei of cranial nerves. Anatomical and histological research was carried out on 5 human fetuses with a gestation period of 39-40 weeks. The material for the study was obtained from the Vinnytsia Regional Pathology Bureau, stillborns who died from causes not related to diseases of the central nervous system. Brain preparations were fixed with 10% neutral formalin solution. Digital data were statistically processed on a personal computer using Microsoft Excel 2016 and the software "Statistica 6.1" (license number BXXR901E246122FA). Computer histometry (Toup View) was used during the morphometric study. We found that in human fetuses at 39-40 weeks of gestation, the principal nucleus of the trigeminal nerve had the largest area. The dorsal cochlear nucleus of the vestibulocochlear nerve had the smallest area. The largest area of neurons was in the nucleus of the facial nerve. The largest diameter and area of cell nuclei has the principal nucleus of the trigeminal nerve, while the diameter and area of cells of nuclei of the facial, abductor and vestibulocochlear nerves have almost the same size.

Keywords: prenatal ontogenesis, pons, pontine nuclei, neurons of pontine nuclei.