DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-412-419
UDC 611.81:612]:57.017

Lopatkina O. P., Tykholaz V. O., Shkolnikov V. S., Zalevskyi L. L., Galunko G. M.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF THE ABDUCENS NERVE NUCLEUS IN HUMAN FETUSES OF DIFFERENT GESTATIONAL PERIODS

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Vinnytsya, Ukraine)
lopatkinaksyusha@gmail.com

As part of the brainstem, the human pons is an important relay of sensory and motor information from the brain to the cerebellum. The posterior surface of the pons in the roof area contains important vegetative structures, as well as the nuclei of the V-VIII pairs of cranial nerves. Congenital absence or hypoplasia of the nucleus of the abducens nerve can be observed in some rare diseases, such as Möbius and Duane syndrome. Many studies on the cytoarchitectural organisation of the nuclei of the abducens nerve have been conducted in animals and adult humans. Morphometry was used to estimate the size of the nucleus of the abducens nerve and to determine changes in its structure in human fetuses from 9-10 to 39-40 weeks of intrauterine development. The area of the nucleus of the abducens nerve in human fetuses from 9-10 weeks to 39-40 weeks of intrauterine development became 2.9 times larger. The fastest rate of increase in the area of the nucleus of the abducens nerve has been established in human fetuses at 11-12 weeks of intrauterine development. Slower rates of increase in the area of the nucleus of the abducens nerve have been found in human fetuses at 20-21 and 37-38 weeks of gestation. The area of neurons of the nucleus of the abducens nerve in human fetuses from 9-10 weeks to 39-40 weeks of intrauterine development increased 8.1 times. The fastest rates of increase in the area of neurons of the nucleus of the abducens nerve were found in human fetuses at 11-12 and 25-26 weeks of gestation. The slowest rates of increase in the area of neurons of the abducens nerve's nucleus were found in fetuses of 34-35 weeks of gestation.

Key words: *human fetuses, intrauterine development, pons, pons nuclei, abducens nerve.*

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed within the framework of the research work of the Department of Human Anatomy of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya "Establishment of regularities of organ and histogenesis and topography of internal organs of the thoracic, abdominal cavities, as well as structures of the central nervous system of human fetuses (macroscopic, histological, immunohistochemical study), state registration number 0118U001043.

Introduction.

As part of the brain stem, the human pons is an important relay of sensory and motor information from the brain to the cerebellum. In addition, the pons plays an important role in regulating breathing, sleep, swallowing, eyeball movements, hearing, posture, and consciousness. Anatomically, the pons can be divided into a tegmentum, a tectum and a base. The tegmentum of pons forms the upper wall of the 4th ventricle. The tectum of pons is also located on the posterior surface of the pons. It contains important vegetative structures, as well as the nuclei of the V-VIII pairs of cranial nerves [1]. In human fetuses, the nuclei of the pons are formed from a stream of cells migrating from the rhombic lip between 8 and 20 weeks of intrauterine development.

The abducens nerve (VI pair of cranial nerves) innervates the eye's lateral rectus muscle and controls the eyeball's horizontal movements. Thanks to recent advances in medicine, early eyeball movements can be visualised using ultrasound, and the first slow changes in eyeball position can be seen at around 14-16 weeks [2]. Congenital absence or hypoplasia of the nucleus of the abducens nerve can be observed in some rare diseases, such as Möbius and Duane syndrome. Mébius syndrome is a rare neurological disorder involving weakness or paralysis of several cranial nerves, most commonly the abducens and facial nerves. Hypoplasia or atrophy of the cranial nerve nuclei can be seen on neuroimaging, and most cases appear to be associated with intrauterine damage to the blood vessels of the brainstem. Duane's syndrome is a congenital disorder of eyeball movement characterised by limited or absent eyeball abduction [3, 4]. In order to detect abnormalities in the development of the nucleus of the abducens nerve, it is necessary to study its normal structure at different periods of prenatal ontogeny.

Many studies on the cytoarchitectural organisation of the nuclei of the abducens nerve have been conducted in animals and adults [5]. The nucleus of the abducens nerve is located ventral to the bottom of the fourth ventricle in the pons, lateral to the medial longitudinal bundle. In their work, Yamaguchi, K., & Honma, K. (2012) indicated that the rudiments of the nucleus of the abducens nerve appear at 4-5 weeks of embryonic development [6]. The subsequent successive stages of development of the nucleus of the abducens nerve in human fetuses have not been sufficiently studied. The scientific work of Somani, A. N., & Adesina, O. O. (2022) indicates that already at the 20th week of fetal development, the nucleus of the abducens nerve can be identified as a mass of cells, which is located lateral to the facial tubercle and medial to the vestibular nuclei of the vestibulocochlear nerve. The nucleus grows more rapidly towards the end of fetal development between 20 and 43 weeks [7].

The aim of the study.

To determine the size and area of the nucleus of the abducens nerve and to determine its changes and structure in human fetuses in the period from 9-10 to 39-40 weeks of intrauterine development using macrometric parameters.

Object and research methods.

Anatomical and histological examination was performed on 146 human fetuses aged 9-10 to 39-40 weeks of intrauterine development, which were obtained as a

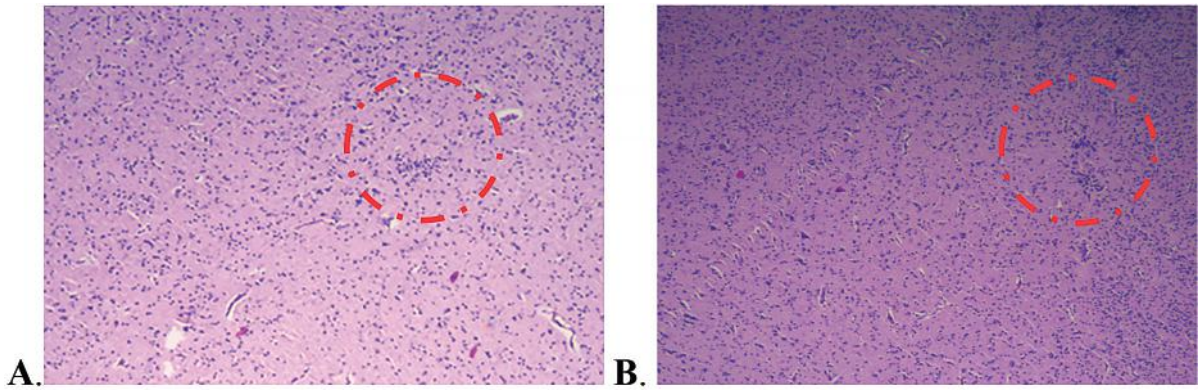

Figure 1 – Horizontal cross-section of the pons in human fetuses. The nucleus of the abducens nerve. A – 9-10 weeks. Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: x40. B – 11-12 weeks. Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: x40.

result of abortions and miscarriages, late abortions for medical reasons and stillbirths that died from various causes that were not associated with diseases of the brain and spinal cord from maternity hospitals in Vinnytsia and the Vinnytsia Pathological Bureau. They were divided into 12 age groups: 9-10, 11-12, 14-15, 17-18, 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32, 34-35, 37-38, and 39-40 weeks of gestation.

The mass of the pons was determined using an electronic balance with an error of ≈0.05 to ≈1.0 mg, and the dimensions of the pons were measured using a caliper SHC-125 [8]. The height, width, and thickness of the pons were determined. Pons preparations were fixed with a neutral 10% formalin solution. Horizontal sections of the pons were made at the level of the middle of the main furrow with a thickness of 8-9 µm and embedded in paraffin. The finished sections were stained with haematoxylin-eosin and toluidine blue according to the Nissl modification. Microscopic examination was performed using an Euromex iScope series microscope with a camera Euromex Microscope B.V. DC. 1359 F 100, using the following magnifications: x1, x4, x10, x40, x100, x400. Computer histometry (Toup View) was used for morphometric studies.

Statistical digital data were processed on a personal computer using Microsoft Excel 2016 and Statistica 6.1 software (licence number BXXR901E246122FA) [9]. To determine the normality of the distribution, the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were performed using the Statistica 6.1 software package, and histograms were constructed on their basis to visually assess the distribution of features. The standard deviation and variance were also determined for each sample.

This study was conducted following the Opinion of the Biomedical Ethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Extract from the minutes of the meeting of the Bioethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya № 10 of 23.11.2017), in compliance with the main provisions of the GCP (1996) and the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being concerning the Application of Biology and Medicine (1996). The study materials do not contradict the basic bioethical standards of the Helsinki Declaration for the Ethical Principles of Scientific and Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 59th General Assembly of the World Medical Association in 2008.

Research results and their discussion.

The nucleus of the abducens nerve in human fetuses at 9-10 and 11-12 weeks of gestation is represented by spherical cytochrome neuroblasts containing basophilic nuclei with nucleoli. The nucleus is oval, without a clear border **(fig. 1)**. The average values of the nucleus area were 0.110±0.005 mm^2 and 0.157±0.008 mm^2, respectively.

In human fetuses with 14-15 weeks of intrauterine development, the nucleus of the abducens nerve has a rounded, elongated shape without clear boundaries. The average nucleus area is 0.183±0.009 mm^2.

The nucleus of the abducens nerve in human fetuses of 17-18 and 20-21 weeks of intrauterine development is elongated and without clear boundaries. The neurons of the nucleus are the same size, spherical or rounded. The average values of the nucleus area are 0.191±0.009 mm^2 and 0.195±0.010 mm^2, respectively.

The boundaries of the nucleus of the abducens nerve in human fetuses at 22-23, 25-26 and 28-29 weeks of gestation are indistinct. The nucleus has an irregular oval shape; some neurons of the nucleus are not yet fully differentiated into mature neurons; mature neurons have processes. The nucleus area averaged

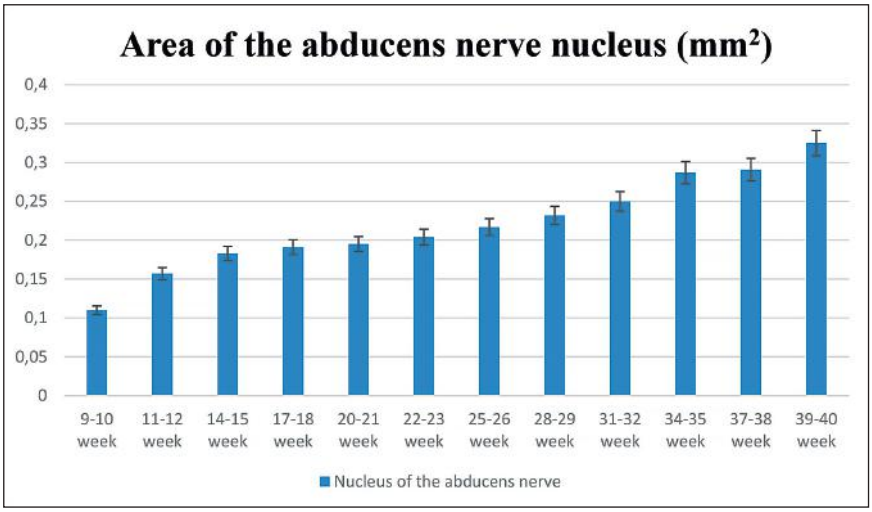

Figure 2 – Bar chart of changes in the area of the abducens nerve nucleus in human fetuses of different gestational ages.

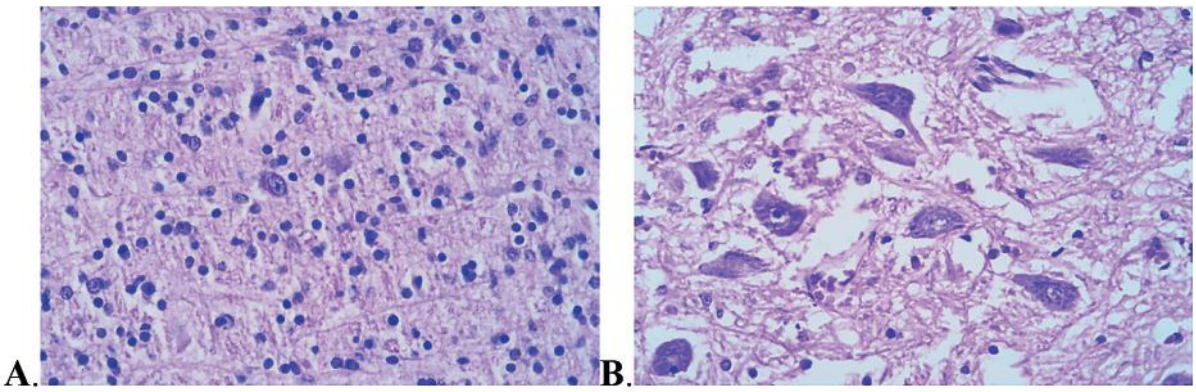

Figure 3 – Horizontal cross-section of the pons in human fetuses. The nucleus of the abducens nerve. A – Neurons at 9-10 weeks. Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: x100. B – Neurons at 31-32 weeks. Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: x400.

0.204±0.010, 0.217±0.010 and 0.232±0.011 mm^2, respectively.

In human fetuses at 31-32 and 34-35 weeks of gestation, the nucleus of the abducens nerve has clear external contours, oval or rounded in shape. The average nucleus area values were 0.25±0.01 and 0.287±0.011 mm^2, respectively.

In human fetuses with 37-38 and 39-40 weeks of intrauterine development, the nucleus of the abducens nerve has clear external boundaries and an irregular oval shape. The average area of the nucleus was 0.291±0.014 and 0.325±0.016 mm^2.

From 9-10 to 39-40 weeks of intrauterine development, the area of the nucleus of the abducens nerve became 2.9 times larger ($p<0.001$). A significant increase in the area of the nucleus of the abducens nerve was determined in human fetuses at 11-12 weeks of gestation by 42.7% compared to the same indicator at 9-10 weeks ($p<0.01$). Slower rates were found in human fetuses at 20-21 and 37-38 weeks of gestation, respectively, by 2.1 and 1.4% compared with the same indicator in the previous age groups ($p<0.01$) **(fig. 2)**.

The neurons of the nucleus of the abducens nerve at 9-10 and 11-12 weeks of age have the same size and shape **(fig. 3)**. The neuronal area averaged 42.5±2.1 and 65.29±3.26 μm^2, respectively.

At 14-15 weeks of gestation, the nucleus neurons were oval and rounded, almost identical in size, with an average neuronal area of 82.7±4.1 μm^2.

The mean values of the area of neurons at 17-18 weeks of intrauterine development were 112.9±5.6 μm^2, and at 20-21 weeks, 117.0±5.8 μm^2.

The area of neurons at 22-23, 25-26 and 28-29 weeks of gestation averaged 138.1±6.9, 215.4±10.8 and 259.81±12.99 μm^2, respectively.

At 31-32 and 34-35 weeks of gestation, the neurons were almost identical in size and had an elongated, club-shaped shape **(see fig. 3)**. The average area of neurons was 298.34±14.92 and 302.4±15.1 μm^2, respectively.

The nucleus neurons at 37-38 weeks of gestation are not fully differentiated into mature neurons, differing in size and shape, while at 39-40 weeks of gestation, they are round or oval in shape. The average area of neurons was 325.9±16.3 and 345.1±17.2 μm^2, respectively.

In human fetuses, from 9-10 weeks to 39-40 weeks of intrauterine development, the area of neurons of the nucleus of the abducens nerve increased 8.1 times ($p<0.001$). In human fetuses at 11-12 and 25-26 weeks of gestation, the area of neurons of the nucleus of the abducens nerve increased by 53.6 and 56%, respectively, compared with the same indicator in the previous age groups ($p<0.01$). A slight increase in the area of neurons of the nucleus of the abducens nerve was observed in human fetuses at 34-35 weeks of gestation – by 1.4% compared to the same indicators in the previous age groups ($p<0.05$) **(fig. 4)**.

According to Yamaguchi K. & Honma K. (2012) and Maish W. N. & Berry E. C. (2020), the contours of the nucleus of the abducens nerve could be identified at 20 weeks of fetal development. The nucleus area increases more rapidly towards the end of gestation between 20 and 43 weeks. Nucleus neurons were clearly distinguished from glial cells by their transparent nuclei. The neurons of the nuclei had different shapes and sizes, the larger neurons were located in the centre of the nucleus, and Nissl's substance was detected at 20-21 weeks [5, 6]. In our study, in human fetuses at 20-21 weeks of gestation, the nucleus of the abducens nerve has no clear boundary and an elongated shape. Most of the neurons of the nucleus of the abducens nerve are not formed. The nuclei

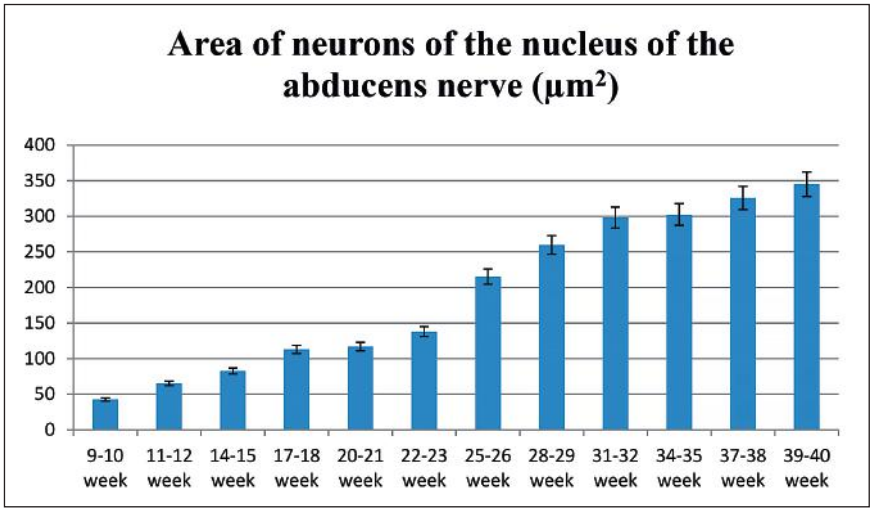

Figure 4 – Bar chart of changes in the area of neurons in the nucleus of the abducens nerve in human fetuses of different gestational ages.

of the cell with a large round nucleus, in which a dense basophilic nucleus and homogeneous eosinophilic cytoplasm were determined.

Padmini M. P. & Rao B.N. (2019), in their study, indicated that the nucleus of the abducens nerve was identified in the tegmentum of the pons at 18 weeks of gestation [10]. According to our study, the contours of the nucleus could be identified at 14-15 weeks of gestation, neurons at the stage of differentiation into mature ones, almost identical in size and shape.

In their work, Bianchi R., Rodella L., Rezzani R. & Gioia M. (1996) demonstrated that the neuronal bodies of the nucleus of the abducens nerve were small, medium and large in size and polygonal, oval or round [11], which coincides with our studies.

Conclusions.

The area of the nucleus of the abducens nerve in human fetuses from 9-10 to 39-40 weeks of intrauterine development became 2.9 times larger. The fastest rate of increase in the area of the nucleus of the abducens nerve was found in human fetuses at 11-12 weeks of intrauterine development. Slower rates of increase in the area of the nucleus of the abducens nerve were found in human fetuses at 20-21 and 37-38 weeks. The area of neurons of the nucleus of the abducens nerve in human fetuses from 9-10 to 39-40 weeks became 8.1 times larger. The fastest rates of increase in the area of neurons of the nucleus of the abducens nerve were found in human fetuses of 11-12 and 25-26 weeks. Slower rates of increase in the area of neurons of the abducens nerve's nucleus were found in fetuses of 34-35 weeks of gestation.

Prospects for further research.

Establishing the patterns of expression of immunohistochemical markers in the prenatal period of human ontogeny is planned for the future.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-412-419
УДК 611.81:612]:57.017

Лопаткіна О. П., Тихолаз В. О., Школьніков В. С., Залевський Л. Л., Галунко Г. М.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЯДРА ВІДВІДНОГО НЕРВА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
lopatkinaksyusha@gmail.com

Міст людини як частина стовбура мозку, є важливим ретранслятором сенсорної та моторної інформації від кінцевого мозку до мозочка. На задній поверхні моста в ділянці покрівлі містяться важливі вегетативні структури, а також ядра V-VIII пар черепних нервів. Вроджена відсутність або гіпоплазія ядра відвідного нерва може спостерігатися при деяких рідкісних захворюваннях, таких як синдром Мебіуса та Дуейна. Багато досліджень на цитоархітектурну організацію ядер відвідного нерва було проведено на тваринах та на дорослих людях. За допомогою морфометрії були оцінені розміри ядра відвідного нерва, визначені зміни його структури у плодів людини від 9-10 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Площа ядра відвідного нерва у плодів людини з 9-10 тижня до 39-40 тижня внутрішньоутробного розвитку стала більшою в 2,9 рази. Найшвидший темп збільшення площі ядра відвідного нерва встановлено у плодів людини в 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Повільні темпи збільшення площі ядра відвідного нерва встановлені у плодів людини в 20-21 та 37-38 тижнів гестації. Площа нейронів ядра відвідного нерва у плодів людини з 9-10 тижня до 39-40 тижня внутрішньоутробного розвитку стала більшою у 8,1 рази. Найшвидші темпи збільшення площі нейронів ядра відвідного нерва виявлені у плодів людини 11-12 та 25-26 тижнів гестації. Повільні темпи збільшення площі нейронів ядра відвідного нерва встановлені у плодів людини 34-35 тижнів гестації.

Ключові слова: *плоди людини, внутрішньоутробний розвиток, міст, ядра моста, відвідний нерв.*

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана в рамках НДР кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Встановлення закономірностей органо- та гістогенезу і топографії внутрішніх органів грудної, черевної порожнин, а також структур центральної нервової системи плодів людини (макроскопічне, гістологічне, імуногістохімічне дослідження), № державної реєстрації 0118U001043.

Вступ.

Міст людини як частина стовбура мозку, є важливим ретранслятором сенсорної та моторної інформації від кінцевого мозку до мозочка. Крім того, міст відіграє важливу роль у регуляції дихання, сну, ковтання, рухів очних яблук, слуху, постави та свідомості. Анатомічно міст можна розділити на покрив, покрівлю та основу. Покрив моста утворює верхню стінку 4-го шлуночка. Покрівля моста також розташоване на задній поверхні моста і містить важливі вегетативні структури, а також ядра V–VIII пар черепних нервів [1]. У плодів людини ядра моста утворюються з потоку клітин, що мігрують з ромбічної губи між 8 і 20 тижнями внутрішньоутробного розвитку.

Відвідний нерв (VI пара черепних нервів) іннервує латеральний прямий м'яз ока і контролює горизонтальні рухи очного яблука. Завдяки останнім досягненням в медицині ранні рухи очними яблуками можна візуалізувати за допомогою УЗД, а перші повільні зміни положення очних яблук можна побачити приблизно на 14-16 тижні [2]. Вроджена відсутність або гіпоплазія ядра відвідного нерва може спостерігатися при деяких рідкісних захворюваннях, таких як синдром Мебіуса та Дуейна. Синдром Мебіуса – це рідкісний неврологічний розлад, що включає слабкість або параліч кількох черепних нервів, найчастіше відвідного та лицевого. Гіпоплазія або атрофія ядер черепних нервів може бути помітна на не-

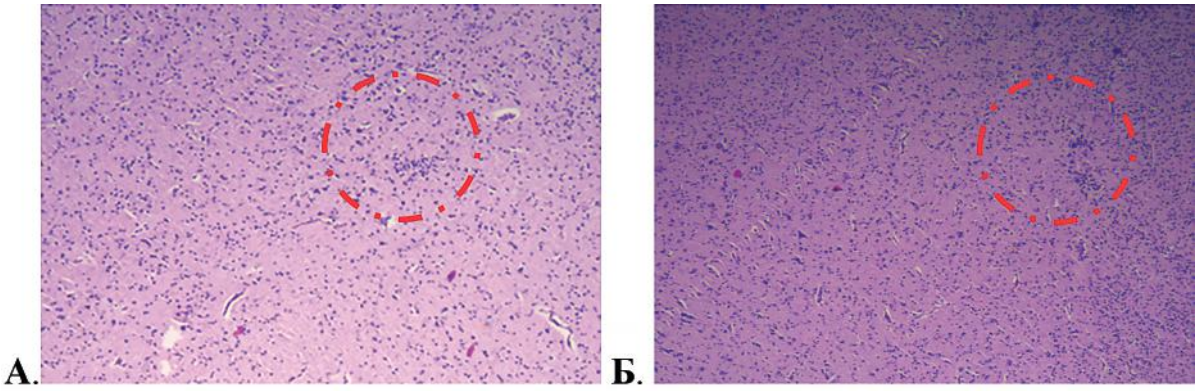

Рисунок 1 – Горизонтальний перетин моста у плодів людини. Ядро відвідного нерва. А – 9-10 тижнів. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: х40. Б – 11-12 тижнів. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: х40.

йровізуалізації, і більшість випадків, як виявляється, пов'язано з внутрішньоутробним ураженням судин стовбура мозку. Синдром Дуейна – це вроджений розлад рухів очними яблуками, що характеризується обмеженням або відсутністю відведенням очними яблуками [3, 4]. Для того щоб виявити відхилення у розвитку ядра відвідного нерва необхідно дослідити його нормальну структуру в різні періоди пренатального онтогенезу.

Багато досліджень на цитоархітектурну організацію ядер відвідного нерва було проведено на тваринах та на дорослих людях [5]. Ядро відвідного нерва розташовується вентрально від дна четвертого шлуночка в покриві моста, латеральніше медіального поздовжнього пучка. Yamaguchi, K., & Honma, K. (2012) в своїй роботі вказали, що зачатки ядра відвідного нерва з'являються на 4-5 тижні ембріонального розвитку [6]. Наступні послідовні стадії розвитку ядра відвідного нерва у плодів людини були вивчені недостатньо. В науковій роботі Somani, A. N., & Adesina, O. O. (2022) вказано, що вже на 20 тижні внутрішньоутробного розвитку можна ідентифікувати як масу клітин ядро відвідного нерва, яке розташоване латеральніше лицевого горбка та медіальніше вестибулярних ядер присінково-завиткового нерва. Ядро збільшується швидше до кінця внутрішньоутробного розвитку між 20 і 43 тижнями [7].

Мета дослідження.

За допомогою макрометричних параметрів встановити розміри та площу ядра відвідного нерва та визначити його зміни та структуру у плодів людини в терміні від 9-10 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

Об'єкт і методи дослідження.

Анатомо-гістологічне дослідження проводилось на 146 плодах людини у віці від 9-10 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку, які були отримані внаслідок абортів та викиднів, пізніх абортів за медичними показниками та мертвонароджених, які загинули від різних причин, які не були пов'язані із захворюваннями головного та спинного мозку з пологових будинків м. Вінниці та Вінницького патолого-анатомічного бюро. Вони були поділені на 12 вікових груп: 9-10, 11-12, 14-15, 17-18, 20-21, 22-23, 25-26, 28-29, 31-32, 34-35, 37-38 та 39-40 тижнів гестації.

Масу моста визначали за допомогою електронних вагів з похибкою від ≈0,05 до ≈1,0 мг, розміри моста вимірювали штангенциркулем ШЦ-125 [8]. Визначали висоту, ширину та товщину моста. Препарати моста фіксували нейтральним 10% розчином формаліну. Проводили горизонтальні зрізи моста на рівні середини основної борозни товщиною 8-9 мкм, заливали в парафін. Готові зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та толуїдиновим синім за модифікацією Ніссля. Мікроскопічне дослідження проводили з використанням мікроскопа Euromex iScope series з камерою Euromex Microscope B.V. DC. 1359 F 100, використовуючи наступні збільшення: x1, x4, x10, x40, x100, x400. Для морфометричного дослідження застосовували комп'ютерну гістометрію (Toup View).

Рисунок 2 – Стовпчикова діаграма зміни площі ядра відвідного нерва у плодів людини різного гестаційного віку.

На персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Excel 2016 та програмного забезпечення «Statistica 6.1» (ліцензійний № BXXR901E246122FA) були опрацьовані статистичні цифрові дані [9]. Для визначення нормальності розподілу в пакеті програмного забезпечення «Statistica 6.1» визначали показники тестів Колмагорова-Смірнова та Шапіро-Уілка та на їх основі будували гістограми для візуальної оцінки розподілу ознак. У кожній з вибірок також визначали стандартне відхилення та дисперсію.

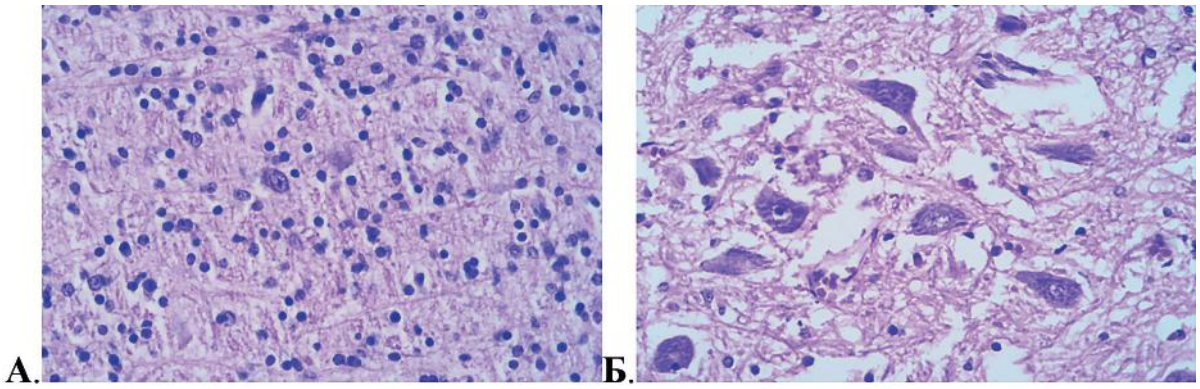

Рисунок 3 – Горизонтальний перетин моста у плодів людини. Ядро відвідного нерва. А – Нейрони в 9-10 тижнів. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: х100. Б – Нейрони в 31-32 тижнів. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: х400.

Дане дослідження було виконане згідно Висновку комісії з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (Витяг з протоколу засідання Комітету біоетики ВНМУ імені М. І. Пирогова № 10 від 23.11.2017 р.), з дотриманням основних положень GCP (1996) та Конвенції про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (1996). Матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини прийнятої 59-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 році.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ядро відвідного нерва у плодів людини в терміні гестації 9-10 та 11-12 тижнів представлене кулястими цитохромними нейробластами, які містять базофільні ядра з ядерцями. Ядро овальної форми, без чіткої межі **(рис. 1)**. Середні значення площі ядра становили 0,110±0,005 мм^2 та 0,157±0,008 мм^2 відповідно.

У плодів людини 14-15 тижнів внутрішньоутробного розвитку ядро відвідного нерва має округлу видовжену форму, без чітких меж. Середнє значення площі ядра становить 0,183±0,009 мм^2.

Ядро відвідного нерва у плодів людини 17-18 та 20-21 тижнів внутрішньоутробного розвитку видовжене, без чіткої межі, нейрони ядра однакові за розмірами, кулястої або округлої форми. Середні значення площі ядра 0,191±0,009 мм^2 та 0,195±0,010 мм^2 відповідно.

Межі ядра відвідного нерва у плодів людини в терміні гестації 22-23, 25-26 та 28-29 тижнів нечіткі, ядро має неправильну овальну форму, деякі нейрони ядра ще не повністю диференційовані у зрілі, зрілі нейрони мають відростки. Площа ядра в середньому становила 0,204±0,010, 0,217±0,010 та 0,232±0,011 мм^2 відповідно.

У плодів людини в терміні гестації 31-32 та 34-35 тижнів ядро відвідного нерва має чіткі зовнішні контури, овальної або округлої форми. Середні значення площі ядра становили 0,25±0,01 та 0,287±0,011 мм^2 відповідно.

У плодів людини 37-38 та 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку ядро відвідного нерва має чіткі зовнішні межі, неправильної овальної форми, середня площа ядра становила 0,291±0,014 та 0,325±0,016 мм^2.

З 9-10 до 39-40 тижня внутрішньоутробного розвитку площа ядра відвідного нерва стала більшою в 2,9 рази ($p<0,001$). Значне збільшення площі ядра відвідного нерва визначалося у плодів людини в терміні гестації 11-12 тижнів на 42,7% порівняно з аналогічним показником в терміні 9-10 тижнів ($p<0,01$). Повільні темпи встановлені у плодів людини в терміні гестації 20-21 та 37-38 тижнів відповідно на 2,1 та 1,4% в порівнянні з аналогічним показником в попередніх вікових групах ($p<0,01$) **(рис. 2).**

Нейрони ядра відвідного нерва в терміні 9-10 та 11-12 тижнів мають однакові розміри та форму **(рис. 3)**, площа нейронів в середньому становила 42,5±2,1 та 65,29±3,26 мкм^2 відповідно.

Нейрони ядра в терміні гестації 14-15 тижнів овальної та округлої форми, майже однакові за розмірами, площа нейронів в середньому становила 82,7±4,1 мкм^2.

Середні значення площі нейронів в 17-18 тижнів внутрішньоутробного розвитку становили 112,9±5,6 мкм^2, в 20-21 тижнів – 117,0±5,8 мкм^2.

Площі нейронів в терміні гестації 22-23, 25-26 та 28-29 тижнів в середньому становили 138,1±6,9, 215,4±10,8 та 259,81±12,99 мкм^2 відповідно.

Рисунок 4 – Стовпчикова діаграма зміни площі нейронів ядра відвідного нерва у плодів людини різного гестаційного віку.

В терміні гестації 31-32 та 34-35 тижнів нейрони майже однакові за розмірами, мають видовжену, булавоподібну форму **(див. рис. 3)**. Середня площа нейронів становила 298,34±14,92 та 302,4±15,1 мкм^2 відповідно.

Нейрони ядра в терміні гестації 37-38 тижні не повністю диференційовані у зрілі, різні за розмірами та формою, тоді як в терміні 39-40 тижнів округлої або овальної форми. Середня площа нейронів становила 325,9±16,3 та 345,1±17,2 мкм^2 відповідно.

У плодів людини з 9-10 тижня до 39-40 тижня внутрішньоутробного розвитку площа нейронів ядра відвідного нерва збільшилася у 8,1 рази ($p<0,001$). У плодів людини в терміні гестації 11-12 та 25-26 тижнів площа нейронів ядра відвідного нерва збільшилася на 53,6 та 56% відповідно в порівнянні з аналогічним показником у попередніх вікових групах ($p<0,01$). Незначне збільшення площі нейронів ядра відвідного нерва спостерігається у плодів людини в терміні 34-35 тижнів гестації – на 1,4% порівняно з аналогічними показниками у попередніх вікових групах ($p<0,05$) **(рис. 4)**.

За даними Yamaguchi K. & Honma K. (2012) та Maish W. N. & Berry E. C. (2020) контури ядра відвідного нерва можна було ідентифікувати на 20 тижні внутрішньоутробного розвитку. Площа ядра збільшується швидше до кінця гестації між 20 і 43 тижнями. Нейрони ядра чітко відрізнялися від гліальних клітин завдяки прозорим ядрам. Нейрони ядер мали різну форму та розміри, більші за розмірами нейрони були розташовані в центрі ядра, речовина Ніссля виявилася у терміні 20-21 тижнів [5, 6]. Під час нашого дослідження у плодів людини в терміні гестації 20-21 тижнів ядро відвідного нерва немає чіткої межі, видовженої форми. Більшість нейронів ядра відвідного нерва не сформовані, ядра клітини з великим круглим ядром, в якому визначали щільне базофільне ядерце та гомогенну еозинофільну цитоплазму.

Padmini M. P. & Rao B. N. (2019) в своєму дослідженні вказали, що ядро відвідного нерву ідентифікувалося в покриві моста на 18 тижні гестації [10]. Згідно нашого дослідження контури ядра можна було ідентифікувати на 14-15 тижні гестації, нейрони на стадії диференціації в зрілі, майже однакові за розмірами та формою.

В своїй роботі Bianchi R, Rodella L, Rezzani R. & Gioia M. (1996) продемонстрували, що тіла нейронів ядра відвідного нерва були малими, середніми та великими за розмірами і полігональними, овальними або круглими за формою [11], що збігається і з нашими дослідженнями.

Висновки.

Площа ядра відвідного нерва у плодів людини з 9-10 до 39-40 тижня внутрішньоутробного розвитку стала більшою в 2,9 рази. Найшвидший темп збільшення площі ядра відвідного нерва встановлено у плодів людини в 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Повільні темпи збільшення площі ядра відвідного нерва встановлені у плодів людини в 20-21 та 37-38 тижнів. Площа нейронів ядра відвідного нерва у плодів людини з 9-10 до 39-40 тижня стала в 8,1 раз більшою. Найшвидші темпи збільшення площі нейронів ядра відвідного нерва виявлені у плодів людини 11-12 та 25-26 тижнів. Повільні темпи збільшення площі нейронів ядра відвідного нерва встановлені у плодів людини 34-35 тижнів гестації.

Перспективи подальших досліджень.

В перспективі у подальшому планується встановити закономірності експресії імунно-гістохімічних маркерів в пренатальному періоді онтогенезу людини.

References / Література

1. Saladin KS. Anatomy & physiology: the unity of form and function. New York: McGraw-Hill; 2010;5:1136-1186.
2. Nguyen V, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, cranial nerve 6 (abducens). StatPearls Publishing LLC; 2018. 4 p. Available from: https://www.researchgate.net/publication/329717395.
3. Monawwer SA, Ali S, Naeem R, Ali SH, Rabbani A, Khan M, et al. Moebius Syndrome: An Updated Review of Literature. Child Neurology Open. 2023;10:2329048X231205405. DOI: https://doi.org/10.1177/2329048X231 205405.
4. Prasad P, Saxena A, Saxena R. Duane syndrome: An overview on the current management. Taiwan Journal of Ophthalmology. 2023;13(4):489-499. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-23-00078.
5. Maish WN, Berry EC. Abducens nucleus projections: A literature review with case report. Int J Anat Var. 2020;13(3):1-3.
6. Yamaguchi K, Honma K. Development of the human abducens nucleus: a morphometric study. Brain Dev. 2012;34(9):712-718. DOI: https://doi.org/ 10.1016/j.braindev.2011.12.009.
7. Somani AN, Adesina OO. Neuroanatomy, Abducens Nucleus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
8. Avtandilov GG. Medical morphometry. Management. M.: Medicine; 1990. 384 p.
9. Shkolnikov VS, Zalevsky LL, Shkolnikova TY. Morphological features of embryos'and human fetuses'cerebellum. World of Medicine and Biology. 2022;18(79):249-254. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-249-254.
10. Padmini MP, Rao BN. A study on morpho-histogenesis of human foetal pons. Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology. 2019;6(1):41-44. DOI: 10.18231/2394-2126.2019.0010.
11. Bianchi R, Rodella L, Rezzani R, Gioia M. Cytoarchitecture of the abducens nucleus of man: a Nissl and Golgi study. Acta Anat (Basel). 1996;157(3):210-216. DOI: 10.1159/000147883.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЯДРА ВІДВІДНОГО НЕРВА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ РІЗНОГО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ

Лопаткіна О. П., Тихолаз В. О., Школьніков В. С., Залевський Л. Л., Галунко Г.М.

Резюме. Міст людини є частиною стовбура мозку, який передає чутливу та моторну інформацію від кінцевого мозку до мозочка. В ділянці покрівлі моста на задній поверхні знаходяться важливі вегетативні структури, а також ядра V-VIII пар черепних нервів. Вроджена відсутність або гіпоплазія ядра відвідного нерва може спостерігатися при деяких рідкісних захворюваннях, таких як синдром Мебіуса та синдром Дуейна. Синдром Мебіуса – це рідкісний неврологічний розлад, що включає слабкість або параліч відвідного та лицевого нервів. Синдром Дуейна – це вроджений розлад рухів очними яблуками, що характеризується обмеженням або відсутністю відведенням очними яблуками. Багато досліджень на цитоархітектурну організацію ядер відвідного нерва було проведено на тваринах та на дорослих людях. Мета цього дослідження полягає в тому, щоб за допомогою макрометричних параметрів моста встановити розміри та площу ядра відвідного нерва та ви-

значити його зміни та структуру у плодів людини в терміні від 9-10 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Анатомо-гістологічне дослідження проводилось на 146 плодах людини у віці від 9-10 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку, які були отримані внаслідок абортів та викиднів, пізніх абортів за медичними показниками та мертвонароджених, які загинули від різних причин, які не були пов'язані із захворюваннями головного та спинного мозку. Площа ядра відвідного нерва у плодів людини з 9-10 до 39-40 тижня внутрішньоутробного розвитку стала більшою в 2,9 рази. Найшвидший темп збільшення площі ядра відвідного нерва встановлено у плодів людини в 11-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Повільні темпи збільшення площі ядра відвідного нерва встановлені у плодів людини в 20-21 та 37-38 тижнів. Площа нейронів ядра відвідного нерва у плодів людини з 9-10 до 39-40 тижня внутрішньоутробного розвитку стала більшою у 8,1 рази. Найшвидші темпи збільшення площі нейронів ядра відвідного нерва виявлені у плодів людини в 11-12 та 25-26 тижнів. Повільні темпи збільшення площі нейронів ядра відвідного нерва встановлені у плодів людини в терміні гестації 34-35 тижнів.

Ключові слова*:* плоди людини, внутрішньоутробний розвиток, міст, ядра моста, нейрони ядер моста, відвідний нерв.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF THE ABDUCENS NERVE NUCLEUS IN HUMAN FETUSES OF DIFFERENT GESTATIONAL PERIODS

Lopatkina O. P., Tykholaz V. O., Shkolnikov V. S., Zalevskyi L. L., Galunko G. M.

Abstract. The human pons, as part of the brainstem, is an important structure through which sensory and motor information pass from the cerebrum to the cerebellum. The tegmentum of pons on its posterior surface contains important vegetative structures, as well as the nuclei of V-VIII pairs of cranial nerves. Congenital absence or hypoplasia of the abducens nerve nucleus can be observed in some rare diseases, such as Moebius and Duane syndrome. Moebius syndrome is a rare neurological disorder involving weakness or paralysis of the abducens and facial nerves. Duane syndrome is a congenital eyeball movement disorder characterized by limited or absent eyeball abduction. A lot of studies on the cytoarchitectural organization of the abducens nerve nuclei have been carried out in animals and in adult humans. The purpose of this study is to determine the size and area of the nucleus of the abducens nerve using the macrometric parameters of the pons and to determine its changes and structure in human fetuses from 9-10 to 39-40 weeks of fetal development. Anatomical and histological research was carried out on 146 human fetuses aged from 9-10 to 39-40 weeks of fetal development, which were obtained as a result of abortions and miscarriages, late abortions according to medical indicators and stillborn that died from various causes that were not due to associated with pathology of the brain and spinal cord. The area of the abducens nerve nucleus became 2.9 times larger in human fetuses from the 9-10th week to the 39-40th week of intrauterine development. The highest rate increasing of the area of the abducens nerve nucleus was established in human fetuses at 11-12 weeks of intrauterine development. Slow rates increasing of the area of the abducens nerve nucleus have been established in human fetuses at 20-21 and 37-38 weeks. The area of neurons of the abducens nerve nucleus in human fetuses from 9-10 to 39-40 weeks of intrauterine development became 8.1 times larger. The fastest rate of increasing in the area of neurons of the abducens nerve nucleus were found in human fetuses at 11-12 and 25-26 weeks. Slow rates of increasing in the area of neurons of the abducens nerve nucleus have been established in human fetuses at a gestation period of 34-35 weeks.

Key words: human fetus, intrauterine development, pons, pons nuclei, abducens nerve.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:
Lopatkina O. P.: https://orcid.org/0000-0003-1277-5180 [ABD]
Tykholaz V. O.: http://orcid.org/0000-0002-9650-9834 [FC]
Shkolnikov V. S.: https://orcid.org/0000-0001-8233-1863 [E]
Zalevskyi L. L.: https://orcid.org/0000-0001-8353-0063 [A]
Galunko G. M.: https://orcid.org/0000-0003-1509-2684 [E]

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:
The authors of the article confirm the absence of conflict of interests. / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції
Lopatkina Oksana Pavlivna / Лопаткіна Оксана Павлівна
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya / Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Ukraine, 21018, Vinnytsya, 56 Pirogova str. / Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56
Tel.: 0972991083 / Тел.: 0972991083
E-mail: lopatkinaksyusha@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article. / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 07.09.2023 / Стаття надійшла 07.09.2023 року
Accepted 16.02.2024 / Стаття прийнята до друку 16.02.2024 року