

УДК 611.818-053.13:616.83-053.13

В.О. Тихолаз

## Порівняння структурної організації довгастого мозку в плода людини з баштовим черепом та в плодів без аномалій розвитку для вдосконалення пренатальної діагностики вроджених вад розвитку центральної нервової системи

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.3(67):85-88; doi 10.15574/PP.2016.67.85

**Мета** — визначити морфометричні параметри структур довгастого мозку плода людини з баштовим черепом терміном гестації 20–21 тижня внутрішньоутробного розвитку та порівняти отримані дані з аналогічними в плодів без вад розвитку.

**Пацієнти та методи.** Проведено анатомо-гістологічне дослідження довгастого мозку в 17 плодів віком 20–21 тиждень внутрішньоутробного розвитку та плода з баштовим черепом. Препарати довгастого мозку після фіксації залито в блоки та забарвлено гематоксилін-еозин, толуїдиновим синім і за Ван—Гізоном. За допомогою комп'ютерної гістометрії визначено морфометричні параметри структур довгастого мозку.

**Результати.** Визначено розміри чутливих, рухових і вегетативних ядер довгастого мозку, а також форму і ступінь диференціювання нейронів у плода з баштовим черепом та плодів без аномалій розвитку. Проведено порівняння морфологічних параметрів і структури довгастого мозку в плода 20–21 тиждень внутрішньоутробного розвитку з баштовим черепом і плодів без аномалій розвитку.

**Висновки.** У плода з оксіцефалією встановлено відмінності в розмірах та формі ядер довгастого мозку (ядра нижнього оливного комплексу, заднього ядра блукаючого нерва) та розмірів і ступеня диференціювання нейронів ядра під'язикового нерву та ядра одинокого шляху.

**Ключові слова:** оксіцефалія, морфометричні параметри, ядра довгастого мозку, пренатальний онтогенез.

### Вступ

Важливим завданням науковців і клініцистів, які займаються проблемою вроджених аномалій, є зниження частоти первинної інвалідності дітей з перинатальними порушеннями центральної нервової системи (ЦНС) шляхом розробки критеріїв їх ранньої діагностики із застосуванням високоінформативних програм нейровізуалізації ЦНС плода. Від характеру та глибини пошкодження структур ЦНС залежить тактика ведення вагітності та пологів, а доступні сучасні методи нейровізуалізації ЦНС плода часто дають змогу встановити лише дефект пошкодження, не уточнюючи його характер [1, 2].

Краніосиностози розглядаються як вади розвитку, що характеризуються передчасним зрощенням швів черепа. Частота поширеності краніосиностозів 1 на 2000 новонароджених. Вада розвитку частіше зустрічається в осіб чоловічої статті. Залежно від порушення зрощення того чи іншого шва, розрізняється кілька форм краніосиностозів: оксіцефалія, або акроцефалія (баштовий череп), виникає внаслідок передчасного зрощення вінцевого та сагітального шва; плагіоцефалія є результатом асиметричного зрощення вінцевого шва черепа; лямбдоподібний синостоз виникає внаслідок передчасного зрощення лямбдоподібного шва черепа; кефоцефалія є результатом передчасного зрощення сагітального шва, тригоноцефалія виникає внаслідок передчасного зрощення метопічного шва. Клінічно краніосиностози проявляються деформацією черепа, порушеннями зору (екзофтальм, косокіість), затримкою нервово-психічного розвитку [3, 5].

Розвиток кісток черепа пов'язаний зі збільшенням темпів росту головного мозку, тому вроджені вади розвитку ЦНС часто поєднуються з краніосиностозами, крім того, при краніосиностозах виникають ліквородинамічні порушення, які змінюють структуру мозку, що розвивається [4].

На наш погляд, потребують більш детального вивчення морфометричні параметри та структура головного мозку в плодів із краніосиностозами і порівняння їх з аналогічними параметрами в плодів без вад розвитку.

**Мета** роботи — визначити морфометричні параметри структур довгастого мозку плода людини з баштовим черепом терміном гестації 20–21 тижня внутрішньоутроб-

ного розвитку та порівняти отримані дані з аналогічними в плодів без вад розвитку.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено анатомо-гістологічне дослідження 17 плодів віком 20–21 тиждень внутрішньоутробного розвитку, тім'яно-куприкова довжина (ТКД) яких становить  $192,5 \pm 5,0$  мм, масою  $463,2 \pm 31,7$  г (вроджені вади розвитку ЦНС відсутні) та плода людини з баштовим черепом, віком 20–21 тиждень внутрішньоутробного розвитку, ТКД —  $183,0$  мм, масою —  $490,0$  г (рис. 1).

Матеріал для дослідження був отриманий унаслідок пізніх абортів в ОПБ м. Вінниця, після чого фіксований 10% нейтральним формаліном. Із виготовлених целоїдинових і парафінових блоків проводилися горизонтальні серійні зрізи довгастого мозку товщиною 8–10 мкм. Препарати забарвлювалися гематоксилін-еозином, толуїдиновим синім і за Ван—Гізоном.

Отримані препарати оцінювалися візуально за допомогою мікроскопів Unico G380, МБС-9, відеозахват виконано камерою Trek. Під час морфометричного дослідження застосовувалася комп'ютерна гістометрія (TourView). Цифрові дані опрацьовувалися статистично.

Матеріали дослідження не суперечили основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої 59 Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 р.

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними морфометрії, довжина довгастого мозку в плодів без аномалій розвитку становила  $11,2 \pm 0,4$  мм, передньо-задній розмір довгастого мозку по середині олив —  $9,1 \pm 0,2$  мм, поперечний розмір —  $8,9 \pm 0,3$  мм. Довжина довгастого мозку в плода з оксіцефалією дорівнювала  $10,0$  мм, передньо-задній розмір довгастого мозку по середині олив —  $8,8$  мм, поперечний розмір —  $8,5$  мм.

У плодів без аномалій розвитку праве та ліве головні оливні ядра мали вигляд звивистої зубчастої пластинки, у плода з оксіцефалією праве головне оливне ядро мало вигляд зубчастої пластинки, а ліве — підковоподібну форму (рис. 2). Площа правого головного оливного ядра в плодів 20–21 тижня без вад розвитку становила

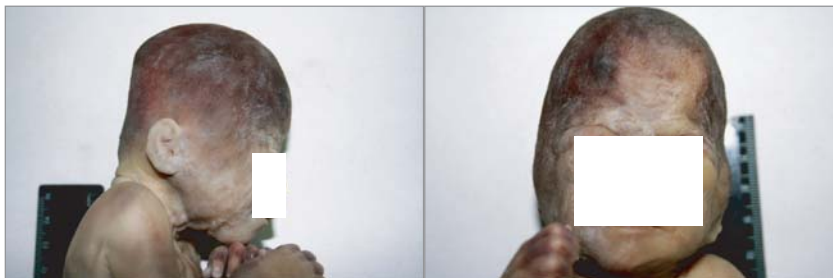
1,4±0,03 мм<sup>2</sup>, лівого — 1,6±0,03 мм<sup>2</sup>, у плодів з оксіцефалією — відповідно 1,5 мм<sup>2</sup> та 0,9 мм<sup>2</sup>. У плодів 20–21 тижня без вад розвитку розміри присереднього та заднього додаткових оливних ядер праворуч і ліворуч були однаковими. Площа присереднього додаткового оливного ядра дорівнювала 0,2±0,01 мм<sup>2</sup>, заднього додаткового оливного ядра — 0,1±0,01 мм<sup>2</sup>. У плода з оксіцефалією площа присереднього та заднього додаткових оливних ядер була однаковою і становила 0,05 мм<sup>2</sup>.

Нейрони нижнього оливного комплексу в плодів 20–21 тижня внутрішньоутробного розвитку овальної або кулястої форми. У плодів без вад розвитку середні значення площі і розмірів нейрона присереднього додаткового оливного ядра дорівнювали відповідно 48,2±1,8 мкм<sup>2</sup> і 8,6±0,3х6,8±0,2 мкм. Площа ядра нейрона складала 31,9±1,1 мкм<sup>2</sup>, а його розміри — 6,7±0,2х5,4±0,1 мкм. Середні значення площі та розмірів нейронів присереднього додаткового оливного ядра в плода з оксіцефалією становили відповідно 134,2±4,0 мкм<sup>2</sup> і 12,6х12,8 мкм.

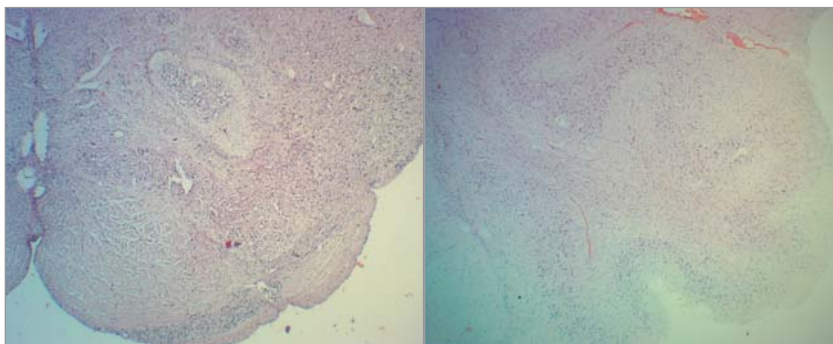
Площа ядра нейрона дорівнювала 33,9±1,1 мкм<sup>2</sup>, а його розміри — 6,7х8,4 мкм.

Нейрони заднього додаткового оливного ядра в плодів 20–21 тижня без вад розвитку мали такі розміри: площа — 87,7±2,2 мкм<sup>2</sup>, розміри — 10,1±0,3х8,9±0,2 мкм, площа ядра нейрона — 32,3±1,2 мкм<sup>2</sup>, розміри — 6,5±0,2х5,1±0,1 мкм. У плодів з оксіцефалією площа нейрона заднього додаткового оливного ядра 81,2 мкм<sup>2</sup>, розміри — 10,8х7,7 мкм, площа ядра нейрона — 28,2±1,1 мкм<sup>2</sup>, розміри — 5,8±0,2х5,2±0,2 мкм.

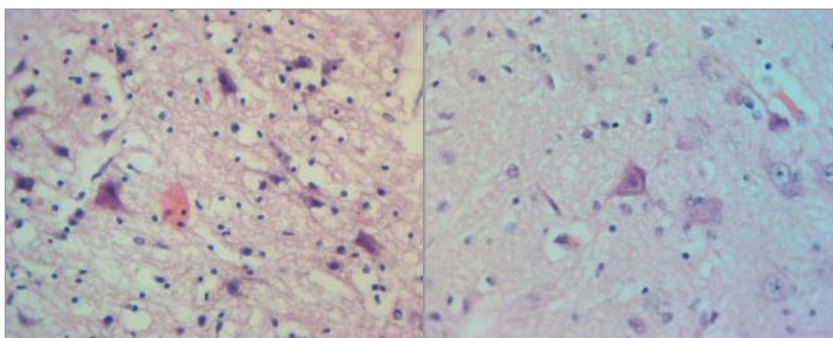
Морфометричні параметри нейронів головного оливного ядра в плодів без вад розвитку: площа нейрона — 109,37±3,7 мкм<sup>2</sup>, розміри — 13,1±0,3х8,17±0,2 мкм. Площа ядра нейрона і його розміри дорівнювала відповідно 30,95±1,1 мкм<sup>2</sup> і 6,3±0,1х4,5±0,1 мкм. У плодів з оксіцефалією площа головного оливного ядра становила 98,8±2,7 мкм<sup>2</sup>, розміри — 12,1х6,7 мкм. Площа ядра нейрона і його розміри дорівнювала відповідно 35,7±0,9 мкм<sup>2</sup> і 8,7х6,3 мкм.



**Рис. 1.** Плід людини з баштовим черепом. Термін гестації — 20–21 тиждень внутрішньоутробного розвитку. А — вигляд збоку. Б — вигляд спереду



**Рис. 2.** Горизонтальний зріз довгастого мозку на рівні середини олив:  
А — ліве головне оливне ядро плода людини з оксіцефалією. Заб. гемат.-еозин. 36.740. Б — ліве головне оливне ядро плода людини без вад розвитку. Заб. гемат.-еозин. 36.740



**Рис. 3.** Горизонтальний зріз довгастого мозку на рівні середини олив:  
А — нейрони та клітини глії подвійного ядра в плода людини з оксіцефалією. Заб. гемат.-еозин. 36.7400. Б — нейрони та клітини глії подвійного ядра в плода людини без вад розвитку. Заб. гемат.-еозин. 36.7400.

Подвійне ядро в плодів 20–21 тижня розташовувалося позаду заднього додаткового ядра оливи, мало неправильну або овальну форму, площа його дорівнювала 0,08±0,002 мм<sup>2</sup>. Нервові клітини подвійного ядра багатокутні, грушоподібні та веретеноподібні (рис. 3). У плодів без вад розвитку середня площа нейрона подвійного ядра — 272,1±9,6 мкм<sup>2</sup>, розміри — 19,8±0,6х17,1±0,5 мкм. Площа ядра нейрона складала 30,1±1,2 мкм<sup>2</sup>, а розміри — 4,5±0,1х4,9±0,1 мкм. Середня площа нейрона подвійного ядра в плода з акроцефалією — 245,1±7,3 мкм<sup>2</sup>, розміри — 20,1±0,6х11,2±0,3 мкм. Площа ядра нейрона становила 28,3±1,1 мкм<sup>2</sup>, а розміри — 4,4±0,1х4,6±0,1 мкм.

Ядро під'язикового нерва в плода 20–21 тижня внутрішньоутробного розвитку еліпсоподібної форми розташовувалося в довгастому мозку дещо латеральніше серединної лінії, близько дна IV шлуночка, утворене великими багатокутними нервовими клітинами. Площа його в плодів без вад розвитку праворуч та ліворуч була однаковою — 0,24±0,01 мм<sup>2</sup>. Середня площа нейрона — 188,2±7,1 мкм<sup>2</sup>, розміри — 16,7±0,5х15,2±0,4 мкм. Площа ядра нейрона складала 37,2±1,6 мкм<sup>2</sup>, а розміри — 8,1±0,2х7,35±0,2 мкм. У плода з оксіцефалією площа ядра під'язикового нерва праворуч становила 0,12 мм<sup>2</sup>, ліворуч — 0,15 мм<sup>2</sup>. Середня площа нейрона — 223,2±5,1 мкм<sup>2</sup>, розміри — 18,9х12,2 мкм. Площа ядра нейрона дорівнювала 60,2±1,8 мкм<sup>2</sup>, а розміри — 10,1х7,1 мкм.

Заднє ядро блукаючого нерва розташовувалося близько дна IV шлуночка в каудальному відділі довгастого мозку дорсо-латеральніше, а в середньому відділі латеральніше ядра під'язикового нерва. Праве і ліве

задні ядра блукаючого нерва в плодів 20–21 тижня мали неправильну овальну форму та нечіткі контури. Площа ядра в плодів без вад розвитку праворуч та ліворуч була однаковою і дорівнювала  $0,14 \pm 0,004$  мм<sup>2</sup>. Заднє ядро блукаючого нерва складалося з нервових клітин, які мали неправильну полігональну або веретеноподібну форму. Середня площа такого нейрона дорівнювала  $148,03 \pm 5,3$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $11,2 \pm 0,3 \times 13,4 \pm 0,4$  мкм. Середня площа ядра нейрона становила  $33,1 \pm 1,0$  мкм<sup>2</sup>, розміри ядра —  $7,5 \pm 0,2 \times 5,3 \pm 0,1$  мкм. Площа правого і лівого заднього ядра блукаючого нерва в плода з оксіцефалією були однаковими і дорівнювали  $0,09$  мм<sup>2</sup>. Заднє ядро складалося з дрібних, малодиференційованих нейронів, які мали неправильну полігональну форму. Середня площа такого нейрона дорівнювала  $84,2 \pm 2,2$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $12,8 \times 7,2$  мкм. Середня площа ядра нейрона складала  $30,0 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>, розміри ядра —  $7,4 \times 5,2$  мкм.

Межі ядра одинокого шляху і спинномозкового ядра трийчастого нерву відносно чітко виражені. Площа ядра одинокого шляху в плодів без вад розвитку становила  $0,4 \pm 0,02$  мм<sup>2</sup>. Середня площа нейрона —  $63,3 \pm 1,4$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $8,4 \pm 0,2 \times 7,6 \pm 0,1$  мкм. Площа ядра нейрона дорівнювала  $25,4 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>, а розміри —  $5,0 \pm 0,1 \times 4,8 \pm 0,1$  мкм. Площа ядра одинокого шляху в плода з оксіцефалією —  $0,27$  мм<sup>2</sup>. Середня площа нейрона —  $102,5 \pm 3,1$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $14,7 \times 9,2$  мкм. Площа ядра нейрона —  $27,2 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>, а розміри —  $6,1 \times 4,5$  мкм.

Площа спинномозкового ядра трийчастого нерву в плодів без вад розвитку складала  $0,18 \pm 0,004$  мм<sup>2</sup>. Середня площа нейрона —  $127,1 \pm 5,2$  мкм<sup>2</sup>, але присутні малодиференційовані нейрони, які мали площу  $61,1 \pm 1,8$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $14,9 \pm 0,4 \times 10,7 \pm 0,3$  мкм. У плода з оксіцефалією площа спинномозкового ядра трийчастого нерву дорівнювала  $0,25$  мм<sup>2</sup>, середня площа нейрона —  $118,2 \pm 3,5$  мкм<sup>2</sup>. У даному ядрі в плода з оксіцефалією присутні нейрони з різним ступенем диференціювання, середні значення площі та розмірів нейрона відповідно становили  $90,1 \pm 3,1$  мкм<sup>2</sup> та  $10,39 \pm 0,3 \times 9,5 \pm 0,3$  мкм.

У доступній науковій літературі відсутні гістоморфометричні параметри довгастого мозку в плодів із вадами

розвитку, тому немає можливості порівняти отримані дані з уже відомими.

## Висновки

При порівнянні структури та морфометричних параметрів довгастого мозку плодів 20–21 тижня внутрішньоутробного розвитку без аномалій розвитку та плода з оксіцефалією встановлено низку відмінностей:

У плода 20–21 тижень з оксіцефалією окремі ядра нижнього оливного комплексу відрізнялися як за формою, так і за розмірами нейронів від аналогічних ядер у плодів без вад розвитку. Так, у плода з оксіцефалією ліве головне оливне ядро мало підковоподібну форму, тоді як у плодів без вад розвитку форму звивистої пластинки. Найбільшу площу та розміри в плода з оксіцефалією мали нейрони присереднього додаткового оливного ядра, тоді як у плодів без вад розвитку — нейрони головного оливного ядра.

При однакових гісто- та цитометричних параметрах рухових ядер черепних нервів, які містяться в довгастому мозку, встановлено удвічі більші значення площі та розмірів ядер нейронів ядра під'язикового нерву в плода людини з оксіцефалією порівняно з плодами без аномалій розвитку.

Вегетативне заднє ядро блукаючого нерва в плода з оксіцефалією мало меншу площу, ніж у плодів без вад розвитку. При однакових площі та розмірах ядер нейронів, які формували заднє ядро блукаючого нерва, нейрони даного ядра в плодів без аномалій розвитку мали більшу площу та розміри.

У чутливих ядрах черепних нервів плода з оксіцефалією встановлено більші розміри нейронів ядра одинокого шляху порівняно з аналогічними в плодів без вад розвитку.

У перспективі подальших досліджень планується встановити закономірності та визначити топографію нейронів і клітин нейроглії за допомогою експресії імунно-гістохімічних маркерів у плодів із вадами розвитку та порівняти отримані дані з такими ж у плодів без мальформацій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кирилова Л.Г. Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку та гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плода на сучасному етапі / Л.Г. Кирилова // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 5 (43). — С. 98—102.
2. Школьніков В.С. Порівняння морфологічних особливостей сегментів спинного мозку плода людини зі спинно-мозковою грижею та плодів людини без аномалій розвитку / В.С. Школьніков, Ю.І. Гумінський, В.О. Тихолаз // Буковинський медичний вісник. — 2014. — Т. 18, № 1 (69). — С. 138—144.
3. Genetics of craniosynostosis / V. Kimonis, J.A. Gold, T.L. Hoffman [et al.] // Semin. Pediatr. Neurol. — 2004. — Vol. 14 (3). — P. 150—161.
4. Kabbani H. Craniosynostosis / H. Kabbani, T.S. Raghuvver // Am. Fam. Physician. — 2004. — Vol. 69 (12). — P. 2863—2870.
5. Obstructive sleep apnea in children with syndromic craniosynostosis: long-term respiratory outcome of midface advancement / N. Bannink, E. Nout, E.B. Wolvius [et al.] // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. — 2010. — Vol. 39. — P. 115—121.

### Сравнение структурной организации продолговатого мозга у плода человека с башенным черепом и плодов без аномалий развития для усовершенствования пренатальной диагностики вродженных пороков развития центральной нервной системы

**В.А. Тихолаз**

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

**Цель** — определить морфометрические параметры структур продолговатого мозга плода человека с башенным черепом сроком гестации 20–21 неделя внутриутробного развития и сравнить полученные данные с аналогичными у плодов без пороков развития.

**Материалы и методы.** Проведено анатомо-гистологическое исследование продолговатого мозга в 17 плодов в возрасте 20–21 неделя внутриутробного развития и плода человека с башенным черепом. Препараты продолговатого мозга после фиксации заливали в блоки и окрашивали гематоксилин-эозином, толуидиновым синим и по Ван-Гизону. С помощью компьютерной гистометрии определены морфометрические параметры структур продолговатого мозга.

**Результаты.** Определены размеры чувствительных, двигательных и вегетативных ядер продолговатого мозга, а также форма и степень дифференцировки нейронов у плода с башенным черепом и плодов без аномалий развития. Проведено сравнение морфологических параметров и структуры продолговатого мозга у плода 20–21 неделя внутриутробного развития с башенным черепом и плодов без аномалий развития.

**Выводы.** У плода с оксіцефалией установлены различия в размерах и форме ядер продолговатого мозга (ядра нижнего оливного комплекса, заднего ядра блуждающего нерва), а также в размерах и степени дифференцировки нейронов ядра подъязычного нерва и ядра одиночного пути.

**Ключевые слова:** оксіцефалия, морфометрические параметры, ядра продолговатого мозга, пренатальный онтогенез.

**Comparison of structural organization medulla oblongata of human fetus from the towers of the skull with human fetuses without anomalies for improvement prenatal diagnosis of congenital malformations central nervous system***V.O. Tikholaz*

N.I. Pirogogov Vinnitsia National Medical University, Ukraine

**Purpose** — to determine morphometric parameters structures medulla fetal human skull tower with gestational age 20–21 weeks of fetal development and compare the findings with those in fetuses without malformations.**Patients and methods.** An anatomical and histological study of the medulla oblongata in 17 human fetuses aged 20–21 weeks of fetal development and fetal human skull from the tower. Preparations medulla after fixing poured into blocks and stained with hematoxylin-eosin, toluidine blue and the Van-Gison. Using computer histometry morphometric parameters determined structures of the medulla oblongata.**Results.** Establish the sensory, motor and autonomic nuclei of the medulla oblongata, and the form and degree of differentiation of neurons in the fetal skull tower and fetuses without anomalies. Comparison of morphological parameters and structure of the medulla oblongata human fetus 20–21 weeks of fetal development of the skull tower and fetuses without anomalies.**Conclusions.** In the fetus oxycephalus established differences in size and shape of the nuclei of the medulla oblongata (lower olive nucleus complex, dorsal nucleus of the vagus) and the size and degree of differentiation of neurons in the nucleus hypoglossal nerve and the solitary tract nucleus.**Key words:** oxycephalus, morphometric parameters, nucleus of the medulla oblongata, prenatal ontogenesis.**Сведения об авторах:**

**Тихолаз Виталий Александрович** — к.мед.н., зав. каф. анатомии человека Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова.  
Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-07-21.  
Статья поступила в редакцию 21.08.2016 г.

**НОВОСТИ****Для фетальных операций  
будут использовать клей из моллюсков**

Группа ученых из Университета Калифорнии (University of California) разрабатывает новый клей, который может использоваться при проведении фетальных операций. Они необходимы для устранения дефектов новорожденных до их появления на свет.

Такой клей необходим для заделывания отверстий в амниотическом мешке. Его повреждение может привести к вытеканию амниотической жидкости и развитию угрозы жизни для новорожденного, преждевременным родам и другим последствиям.

Филлип Мессерсмит (Phillip Messersmith) поясняет, что ткани амниотического мешка заживают не так, как большинство других тканей, а наложение швов является не самым подходящим способом устранения повреждений. Использование клея может стать доступной и эффективной альтернативой.

Исследователи изучили строение съедобной мидии *Mytilus edulis*. Известно, что двустворчатые моллюски

имеют биссусовую железу, секретирующую нити биссуса — белкового материала, которые мидии и другие двустворчатые используют для прикрепления к субстрату. При попадании в воду биссус, в состав которого входит не менее 10 белков, застывает. Ученые изучили белковый состав и выяснили, что важную роль в способности биссуса застывать в воде играет дигидрофенилаланин. Для создания клея, предназначенного для проведения фетальных операций, они синтезировали искусственный аналог этой аминокислоты, использовав его в качестве одного из компонентов.

Ученые также разработали методику проведения фетальных операций и уже протестировали ее на животных. Авторы предложили покрывать место предполагаемого прокола специальным клеем, который будет покрывать как стенку матки, так и участок плодной оболочки. После формирования такой «заплатки» они смогут проникнуть внутрь амниотического мешка.

**Источник: med-expert.com.ua**