

© Школьніков В.С., Грищенко Ю.В.

УДК: 611.815:612.613:57.017.642

Школьніков В.С., Грищенко Ю.В.

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

СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО РОЗВИТКУ СТРУКТУР СЕРЕДЬОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

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

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

Вступ

Вивчення ембріогенезу як частини онтогенезу людини займає ключове значення в сучасній науці та медицині. Встановлення анатомічних взаємовідношень органів у різні стадії пренатального періоду є чи не найважливішим завданням ембріологів, анатомів та гістологів.

Вчасна діагностика внутрішньоутробних уражень головного та спинного мозку відкриває широкі можливості для раннього виявлення, встановлення правильного діагнозу і подальшого адекватного ведення вагітності і пологів, саме тому встановлення закономірностей органогенезу набуває все більш важливого значення [5, 11].

За даними ВООЗ, вроджені вади розвитку займають 20 % дитячої захворюваності та інвалідності, а також 15-20 % дитячої смертності. Вроджені вади ЦНС складають майже чверть від усіх вроджених вад у дітей, а в структурі перинатальної та малюкової смертності їх частка складає близько 30 % [3].

Основні структурно-функціональні особливості органів, зокрема головного мозку, формуються в період ембріогенезу і саме у ці періоди вплив негативних факторів, хромосомних чи геномних аномалій можуть призвести до появи різноманітних нервово-психічних захворювань [21, 22]. Саме тому так важливо знати в які періоди закладаються різні структури головного мозку, адже вони можуть мати зв'язок з мальформаціями [13, 16, 27].

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

Відомо, що середній мозок складається з ніжок мозку та пластинки покрівлі, порожниною цього відділу стовбуру мозку є водопровід мозку [2].

Загалом в ембріональному періоді нервова система формується з таких утворень: нервової пластинки, нервової борозни і нервової трубки. Нервова трубка на ранніх стадіях ембріогенезу представлена псевдобагатошаровим нейроепітелієм, що являє собою сукупність вентрикулярних та нейроепітеліальних клітин [7].

Тканинні елементи оболонок є похідними мезенхі-

ми. На стадії замикання нейропори передній кінець трубки значно розширюється, бічні стінки потовщуються, утворюючи зачатки трьох мозкових міхурів [7]. Краніально розташований міхур утворює передній мозок, середній міхур - середній мозок, а з третього міхура, який переходить в закладку спинного мозку, розвивається задній (ромбоподібний) мозок. Незабаром після цього нервова трубка вигинається майже під прямим кутом, і за допомогою борозен перший міхур розділяється на кінцевий і проміжний відділи, а третій мозковий міхур - на довгастий і задній відділи мозку. Похідні середнього і заднього мозкових міхурів утворюють стовбур мозку і є давніми утвореннями, в них зберігається сегментарний принцип будови, який зникає в похідних проміжного і кінцевого мозку. В останніх концентруються інтеграційні функції. Так у людини наприкінці ембріонального розвитку (приблизно 4-го тижня) формуються п'ять відділів мозку: кінцевий і проміжний мозок, середній, довгастий і задній мозок [10].

Проте, проблема вивчення ембріогенезу головного мозку людини є надзвичайно актуальною. Загалом в літературі за останні 50-60 років ситуація покращилася досить незначно. Досить детально описані O'Rahilly R. (1993) зрізи зародків дають вельми умовне уявлення про розвиток зародка людини, особливо в період нейроляції. Це призвело до того, що навіть в сучасних медичних посібниках на 15 із 17 фотографій онтогенезу людини між 13-м і 27-м днем фігурують миші "на схожих стадіях розвитку". Але не можна забувати про те, що в ембріона миші наприкінці нейроляції формується 3 нейропори, а не 2, як у людини, тобто існують вагомні відмінності [8].

Савельєв С. В. (2002) у своїй роботі фундаментально описує всі стадії ембріонального розвитку мозку людини, починаючи від донеураліаційного і закінчуючи 56-57 добою після запліднення [9]. Згідно його даних розвиток нервової системи починається на 18 день з появою нервових валиків. На 20-21 добу починаються формування мозкових вигинів і поділ нервової пластинки на основні відділи, відповідні майбутнім мозковим міхурам. З'являється середньомозковий вигин (flexura mesencephalis) та борозни, що маркують майбутній кордон між середнім мозком (mesencephalon) і парною закладкою переднього і проміжного мозку

(prosencephalon + diencephalon). Середній мозок на 33-35 добу залишається розділеним на 2 нейромера, він збільшується у розмірах, а на рівні верхніх горбків формується перехрест волокон. Основні зміни пов'язані з утворенням декількох нових нервових трактів. Формуються медіальний цибулино-покрівельний (tractus medialis tectobulbaris) та соскоподібно-покрівельний (tractus mamillogegmentalis) шляхи. До кінця 43 доби закладається і починає диференціюватися чорна речовина (substantia nigra), а до кінця 57 доби завершується його закладка. У цей же час на поверхні середнього мозку диференціюються верхні і нижні горбки (colliculi superiores, colliculus inferiores). У передній частині чотиригорбкової пластинки диференціюється комісура передніх горбків.

Міллер І.Д. (1978) досліджував пренатальний розвиток вегетативного відділу ядер окорухового нерва у ссавців і у людини. Дані його дослідження свідчать про те, що парасимпатична частина ядер окорухового нерва в росто-каудальному напрямку локалізується в передній третині головних соматичних ядер як у тварин, так і у людини. В пренатальному онтогенезі людини соматичні ядра окорухового нерва визначаються вперше у ембріона 2-х місяців, а вегетативні - у плода 3-х місяців. Також автором описані розміри, форма та особливості росту і диференціювання нейронів ядер окорухового нерва у плодів від 4-х до 10-ти місяців [6].

Розвиток ретикулярної формації стовбура мозку в онтогенезі мавп у порівнянні з людиною досліджував В. В. Амуц (1976) [1]. В ході дослідження було встановлено, що у плода людини вперше з'являється ядро середньої лінії в 4,5 місяця, а інші ядра ретикулярної формації - в 8 місяців. В останні місяці гестації відбувається диференціювання ядер на клітинні групи. В процесі онтогенезу щільність нервових клітин зменшується як у мавпи, так і у людини, але у людини ці зміни краще виражені, порівняно з мавпами.

Рухова ділянка середнього мозку була вперше описана Шик М. Л. зі співавторами (1966), котрі продемонстрували, що електрична стимуляція цієї області в дещереброваних кішок провокує появу рухів [28]. Тому було запропоновано об'єднати ніжко-мостове ядро покрівлі, холінергічні нейрони і екстрапірамідну область середнього мозку в нейроанатомічну основу локомоторної ділянки, але прямих доказів ролі цих структур в роботі опорно-рухового апарату не вистачало [28]. Sherman D. зі співавторами (2015) підтвердили гіпотезу про те, що локомоторна ділянка середнього мозку складається з нехолінергічних клітин у бічній ділянці покрівлі [14]. Результати дослідів на щурах показали, що передбачувані нейрони локомоторної ділянки були нехолінергічні, глутаматергічні і з рецепторами гіпокреїну другого типу (орексину). Дослідження продемонстрували, що дорсальна і вентральна частини локомоторної ділянки середнього мозку активуються, відповідно, у зв'язку з пересуванням і прямоходінням. Хімічна

стимуляція дорсальної частини призводила до появи рухів, в той час як стимуляція вентральної ділянки - навпаки, - спокою. Пошкодження всієї локомоторної ділянки призвели до катаплексії і епізодичної нерухомості.

Bjorklund A. та Dunnett S. V. (2007) у своїх роботах на експериментальних тваринах описують, що дофамінергічні нейрони середнього мозку розташовані в реторубральному полі, в чорній речовині і в вентральній ділянці покрівлі, а також знаходяться в мезотеленцефалічному провідному шляху, що складається з основних трьох - мезостріатального, мезокортикального і мезолімбічного [15]. В організмі людини, питома втрата дофамінергічних нейронів є патологічним ознакою розвитку і прогресування хвороби Паркінсона. Причини, за якими це відбувається, ще до кінця не вивчені. Проте, поліморфізм, виявлений в генах, що кодують молекули клітин під час розвитку, збільшують ризик появи хвороби Паркінсона [12]. Gaillard A., Jaber M. (2011) і Thompson L. H. зі співавторами (2009) показали, що ембріональні клітини, трансплантовані в уражену ділянку щурів призвели до відновлення шляхів, як анатомічно і функціонально. Це має надзвичайно важливе значення, адже розуміння того, як дофамінергічні аксони поширюються по своєму рідному середовищі в процесі розвитку може сприяти підвищенню ефективності клітинної терапії захворювань головного мозку [18, 24].

Відомо, що червоне ядро середнього мозку являє собою нейронну популяцію клітин, які грають надзвичайно важливу рухову функцію для організму. Mogen-Bravo J. A. зі співавторами (2012) у своїй роботі розділяють червоне ядро на 2 субпопуляції: дрібноклітинну, яка складається з чутливих до гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) та глутаматергічних клітин, розташованих в каудальній частині проміжному мозку і крупноклітинну, яку у переважній більшості представляють ГАМК-ергічні клітини, розташовані у середньому мозку [19]. Martin-Lopez J. E. зі співавторами (2015) у своїй роботі показали як впливає ген Pou4f1 на розвиток червоного ядра у мишей [25].

Оцінка цитогенезу і структури мікроглії середнього мозку у плодів від 7 до 40 тижнів шляхом використання гістохімічного методу дослідження з використанням RCA-1 була проведена Wierzbа-Bobrovicz T. (1995). Було показано, що клітини мікроглії переважно локалізуються навколо гермінативного матриксу та біля стінок кровоносної судин [29].

Останнім часом все більшого значення для вивчення морфології та цитоархітекtonіки тканин набуває імуногістохімічне дослідження. Так, Кирик О.В. зі співавторами (2012) для виявлення нейральних стовбуворих клітин використовували тирозингідроксилазу і синаптофізин [4]. Активацію c-fos використовували як маркер нейрональної активності [23]. Даблкортин широко експресується нейронами та виявляється на ранніх стадіях ембріонального розвитку нейронів [17]. Віментин, як проміжний філамент, є компонентом цитоскелета

астрогліальних клітин. Він також експресується радіальною глією і відіграє важливу роль у процесі розвитку та становленні нервової системи [20]. S100 - кальцієвмісний білок, що є маркером гліоцитів, а також має безліч функцій, зокрема бере участь у нейроцитозі, астроцитозі, аксональній проліферації. Проте, до кінця експресія імуногістохімічних препаратів, які застосовуються науковцями для вивчення розвитку структур центральної нервової системи, залишаються невивченими [26].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, проаналізувавши науково-теоретичний матеріал стосовно вивчення питань ембріото-

пографії, морфогенезу та гістогенезу структур було встановлено, що, незважаючи на значні досягнення у дослідженні даного питання, більшість робіт базуються на результатах вивчення ембріонів експериментальних тварин, тоді як вивчення розвитку структур середнього мозку у людини не є достатнім.

Все вищевикладене надає широкі можливості для подальшого дослідження даного питання, а саме вивчити розвиток середнього мозку людини на предмет міграції та диференціювання нервових клітин під час пренатального періоду онтогенезу ембріогенезу. Використання нових методів дослідження цитоархітекtonіки структур, зокрема імуногістохімічного дослідження, дозволить більш чітко зрозуміти механізми закладки, розвитку та дозрівання досліджуваних структур.

Список літератури

1. Амуңц В. В. Развитие ретикулярной формации ствола мозга в онтогенезе низшей обезьяны по сравнению с человеком / В. В. Амуңц // Архив анатомии, гистол. и эмбриол. - 1976. - Т. 71, № 7. - С. 25 - 29.
2. Бобрик І. І. Сучасні аспекти функціональної анатомії центральної нервової системи. Навчально-методичний посібник з анатомії людини / І. І. Бобрик, В. Г. Черкасов. - Київ, 2001. - С. 70 - 74.
3. Вроджені вади розвитку ЦНС: Сучасний стан проблеми. Клініко-неврологічні особливості та питання оптимізації пренатальної діагностики / Ю. Г. Антипкін, Л. Г. Кирилова, Т. В. Авраменко [та ін.] // Журнал НАМН України. - 2015. - Т. 21, № 2. - С. 201 - 214.
4. Использование методов иммуноцитохимии для определения границы между субвентрикулярной зоной конечного мозга и стриатумом / О. В. Кирик, И. П. Григорьев, Е. Г. Сухорукова [и др.] // Морфология. - Санкт-Петербург, 2012. - С. 81 - 84.
5. Кирилова Л. Г. Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку та гіпоксично-ішемічних уражень центральної нервової системи плода на сучасному етапі / Л. Г. Кирилова // Укр. мед. часопис. - 2006. - Т. IX-X, № 5 (43) - С. 98 - 102.
6. Міллер І. Д. О вегетативном отделе ядер глазодвигательного нерва у млекопитающих и в онтогенезе человека / І. Д. Міллер // Архив анатомии, гистол. и эмбриол. - 1978. - Т. 74, № 1. - С. 76 - 82.
7. Петренко В.М. Основы эмбриологии. Вопросы развития в анатомии человека / В. М. Петренко. - СПб. : СПбГМА, Издательство ДЕАН, 2003. - 344 с.
8. Савельев С. В. Стадии эмбрионального развития мозга человека / С. В. Савельев - М. : ВЕДИ, 2002. - 112 с.
9. Савельев С. В. Сравнительная анатомия нервной системы позвоночных / С. В. Савельев - М. : ГЭОТАРМЕД, 2001. - 272 с.
10. Чурилова Т.М. Физиология центральной нервной системы: Учебн. пособие / Т. М. Чурилова - Ставрополь. : СКЦИ, 2005. - 20 с.
11. Школьніков В. С. Сучасний стан розвитку досліджень ембріон- та органогенезу людини в Україні / В. С. Школьніков // Вісник морфології. - 2012. - Т. 18, № 2. - С. 426 - 430.
12. A genomic pathway approach to a complex disease: axon guidance and parkinson disease / T. G. Lesnick, S. Papapetropoulos, D. C. Mash [et al.] // PLoS Genetics. - 2007. - Vol. 3 - P. 985 - 995
13. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development / A. J. Barkovich, R. I. Kuzniecky, G. D. Jackson [et al.] // Neurology - 2005. - № 65. - P. 1873 - 1887.
14. Anatomical location of the mesencephalic locomotor region and its possible role in locomotion, posture, cataplexy, and Parkinsonism / D. Sherman, M. Fuller, Jacob Marcus [et al.] // Frontiers in Neurology. - 2015. - Vol. 6. - Art. 140.
15. Bjorklund A. Dopamine neuron systems in the brain: an update / A. Bjorklund, S. B. Dunnett // Trends Neurosci. - 2007. - № 5. - P. 194 - 202.
16. Classification system for malformations of cortical development / A. J. Barkovich, R. I. Kuzniecky, G. D. Jackson [et al.] // Neurology. - 2001. - № 57. - P. 2168 - 2178.
17. Doublecortin functions at the extremities of growing neuronal processes / G. Friocourt, A. Koulakoff, P. Chafey [et al.] // Cerebral Cortex. - 2003. - Vol. 13. - P. 620 - 626.
18. Gaillard A. Rewiring the brain with cell transplantation in Parkinson's disease / A. Gaillard, M. Jaber // Trends Neurosci. - 2011. - № 37. - P. 124 - 133.
19. Moreno-Bravo J. A. Mesencephalic neuronal populations: new insights on the ventral differentiation programs / J. A. Moreno-Bravo, J. E. Martinez-Lopez, E. Puellas // Histol. Histopathol. - 2012. - Vol. 7. - P. 1529 - 1538.
20. Novel functions of vimentin in cell adhesion, migration, and signaling / J. Ivaska, H. Pallari, J. Nevo [et al.] // Exp. Cell. Res. - 2007. - P. 2050 - 2062.
21. O'Rahilly R. Developmental Stages in Human Embryos / R. O'Rahilly, F. Muller // Washington: Carnegie Inst - 1993. - P. 306.
22. O'Rahilly R. Significant features in the early prenatal development of the human brain / R. O'Rahilly, F. Muller // Washington: Carnegie Inst - 2008. - P. 105.
23. Oka Y. Thirst driving and suppressing signals encoded by distinct neural populations in the brain / Y. Oka, M. Ye, C. Zuker // Nature. - 2015. - P. 349 - 352.
24. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway in the adult mouse brain / L. H. Thompson, S. Grealish, D. Kirik [et al.] // Eur. J. Neurosci. - 2009. - № 30. - P. 625 - 638.
25. Red nucleus and rubrospinal tract disorganization in the absence of Pou4f1 / J. E. Martinez-Lopez, J. A. Moreno-Bravo, M. P. Madrigal [et al.] // Frontiers in Neuroanatomy - 2015. - Vol. 9. - Art. 8. - P. 3 - 11.
26. S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression / R. Bianchi, C. Adami, I. Giambanco [et al.] // J. Leukoc. Biol. - 2007. - Vol. 81. - P. 108 - 118.

27. Sarnat H. B. A new classification of malformations of the nervous system: Integration of morphological and molecular genetic criteria / H. B. Sarnat, L. Flores-Sarnat // Eur. J. Pediatr. Neurol. - 2001. - № 5. - P. 57 - 64.
28. Shik M. L. Control of walking and running by means of electric stimulation of the midbrain / M. L. Shik, F. V. Severin, G. N. Orlovskii // Biofizika. - 1966. - № 11. - P.66.
29. Wierzb-Bobrowicz T. Morphological study of microglia in human mesencephalon during the development and aging / T. Wierzb-Bobrowicz, E. Gwiazda, Z. Poszwinska // Folia Neuropathol. - 1995. - Vol. 33, № 2. - P. 77 - 83.

Школьников В.С., Грищенко Ю.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РАЗВИТИИ СТРУКТУР СРЕДНЕГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

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

Ключевые слова: головной мозг, средний мозг, пренатальный период.

Shkolnikov V. S., Grishchenko J. V.

CURRENT DATA ABOUT DEVELOPMENT OF HUMAN MIDBRAIN STRUCTURES IN THE PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS

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

Key words: brain, midbrain, prenatal period.

Рецензент - д.мед.н., проф. Фоміна Л.В.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2016р.

Школьников Владимир Семенович - д. мед. н., доцент кафедры анатомии людини ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(0432)533518
Грищенко Юлія Вадимівна - асистент кафедри анатомії людини ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(0432)533518
