

Міністерство охорони здоров'я України  
Буковинський державний медичний університет

*На правах рукопису*

Олійник Ігор Юрійович

УДК 611.43/.447.013

**ЗАКОНОМІРНОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗУ І  
СТАНОВЛЕННЯ БУДОВИ БРАНХІОГЕННОЇ ГРУПИ ЗАЛОЗ**

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Науковий консультант  
Ахтемійчук Юрій Танасович  
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2008

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	7
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО МОРФОГЕНЕЗ І СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНИХ ВЗАЄМОВІД- НОШЕНЬ БРАНХІОГЕННИХ ЗАЛОЗ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ</b> .....	
18	
<b>1.1. Сучасні тенденції дослідження пренатального морфогенезу внутрішніх органів і тканин</b> .....	21
<b>1.2. Особливості пренатального морфогенезу похідних передньої кишки як джерел бранхіогенних залоз</b> .....	24
<b>1.3. Органо- і гістогенез бранхіогенних залоз</b> .....	29
<b>1.3.1. Морфогенез щитоподібної залози</b> .....	31
<b>1.3.2. Морфогенез загруднинної залози</b> .....	35
<b>1.3.3. Морфогенез прищитоподібних залоз</b> .....	40
<b>1.4. Особливості диференціювання зачатків бранхіогенних залоз та похідних передньої кишки</b> .....	42
<b>1.5. Морфологічні передумови розвитку природжених вад бранхіогенних залоз</b> .....	59
<b>Підсумок</b> .....	64
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	
66	
<b>2.1. Матеріал дослідження</b> .....	66
<b>2.2. Методи дослідження</b> .....	71
<b>2.2.1. Лектиногістохімічні методи дослідження</b> .....	73
<b>2.2.2. Гістохімічні методи дослідження</b> .....	73
<b>2.2.3. Метод макроскопічного дослідження</b> .....	74
<b>2.2.4. Метод мікроскопічного дослідження</b> .....	75
<b>2.2.5. Макромікроскопія топографоанатомічних зрізів</b> .....	76
<b>2.2.6. Метод реконструювання</b> .....	77
<b>2.2.6.1. Метод пластичного реконструювання</b> .....	77
<b>2.2.6.2. Метод графічного реконструювання</b> .....	78
<b>2.2.7. Метод морфометричного дослідження</b> .....	80
<b>2.2.8. Метод статистичної обробки</b> .....	81

<b>2.3. Інноваційне забезпечення дослідження</b> .....	90
--	----

<b>РОЗДІЛ 3. ОРГАНОГЕНЕЗ І СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ БРАНХІОГЕННОЇ ГРУПИ ЗАЛОЗ</b> .....	93
---	----

<b>3.1. Органогенез бранхіогенних залоз у зародковому періоді</b> .....	93
---	----

<b>3.2. Органогенез і становлення топографії бранхіогенних залоз у передплодовому періоді</b> .....	113
---	-----

<b>3.3. Топографоанатомічні особливості бранхіогенних залоз у плодовому періоді</b> .....	141
---	-----

<b>Підсумок</b> .....	165
-----------------------	-----

<b>Список авторських праць</b> .....	169
--------------------------------------	-----

<b>РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНЕ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ БРАНХІОГЕННОЇ ГРУПИ ЗАЛОЗ ТА ПОХІДНИХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ</b> .....	171
--	-----

<b>4.1. Гістогенез бранхіогенних залоз</b> .....	171
--	-----

<b>4.2. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою щитоподібної залози</b> .....	209
--	-----

<b>4.3. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою загруднинної залози</b> .....	218
--	-----

<b>4.4. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою прищитоподібних залоз</b> .....	229
--	-----

<b>4.5. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою похідних ротової порожнини</b> .....	239
---	-----

<b>4.6. Особливості перерозподілу рецепторів лектинів бранхіогенними залозами та похідними ротової порожнини</b> .....	262
--	-----

<b>Підсумок</b> .....	273
-----------------------	-----

<b>Список авторських праць</b> .....	277
--------------------------------------	-----

<b>РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ВИНИКНЕННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД ТА АНАТОМІЧНИХ ВАРІАНТІВ БРАНХІО- ГЕННОЇ ГРУПИ ЗАЛОЗ</b> .....	280
--	-----

<b>5.1. Передумови патологічного морфогенезу бронхіогенних залоз . . . . .</b>	<b>280</b>
<b>5.2. Розвиток анатомічних варіантів бронхіогенних залоз . . . . .</b>	<b>285</b>
<b>Підсумок . . . . .</b>	<b>299</b>
<b>Список авторських праць . . . . .</b>	<b>301</b>

## **РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

<b>ДОСЛІДЖЕНЬ . . . . .</b>	<b>302</b>
<b>ВИСНОВКИ . . . . .</b>	<b>333</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. . . . .</b>	<b>336</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ . . . . .</b>	<b>337</b>
<b>Додатки . . . . .</b>	<b>395</b>

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

AB –	аргірофільні волокна;
АП –	апикальна поверхня;
БЕМ –	біляепітеліальна мезенхіма;
БМ –	базальна мембрана;
БП –	базальна поверхня;
ВП –	вивідна протока;
ВПЯ –	верхня поверхня язика;
ВУР –	внутрішньоутробний розвиток;
ВЩ –	верхня щелепа;
ГГ –	глікоген;
ГАГ –	глікозаміноглікани;
ГВП –	головна вивідна протока;
ГП –	глікопротеїни;
ГПМ –	глікополімери;
Еп –	епітелій;
ЕЗ –	епітеліальний зачаток;
ЕСТ –	ембріональна сполучна тканина;
ЗЗ –	загруднинна залоза;
ЗЗБ –	зачаток зуба;
Зр –	зародок;
КВ –	колагенові волокна;
Лк –	лектин;
Мх –	мезенхіма;
МЗ –	мезенхімний зачаток;
НПЯ –	нижня поверхня язика;
НЩ –	нижня щелепа;
ПВ –	показник витягнутості;
ПЕМ –	періепітеліальна мезенхіма;

Пл –	плід;
ПНЩСЗ –	піднижньощелепні слинні залози;
Пп –	передплід;
Пс –	полісахариди;
ПСЗ –	привушні слинні залози;
ПЩЗ –	прищитоподібна залоза;
ПЯСЗ –	під'язикові слинні залози;
РВ –	ретикулярні волокна;
РЛ –	рецептори лектину;
СДЯ –	середній діаметр ядер;
СОЯ –	середній об'єм ядер;
СПВ –	середній показник витягнутості;
ТКД –	тім'яно-куприкова довжина;
Фб –	фібробласт;
Цл –	цитолема;
Цп –	цитоплазма;
ЩЗ –	щитоподібна залоза;
Яд –	ядро, ядра;
Яз –	язик;
НРА –	лектин виноградного слимака;
LABA –	лектин кори золотого дощу;
LCA –	лектин сочевиці;
PNA –	лектин арахісу;
SBA –	лектин сої;
SNA –	лектин бузини чорної;
STA –	лектин бульб картоплі;
WGA –	лектин зав'язі пшениці.

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Одним із провідних і актуальних завдань ембріологів, анатомів, тератологів, хірургів є вивчення розвитку, становлення топографо-анатомічних взаємовідношень органів у різні вікові періоди [1, 2]. Однак на сьогодні найменш вивченими в плані вікової морфології є анатомічні та гістологічні особливості органів і структур у пренатальному онтогенезі, який доцільно розділити помісячно, а в найбільш гострі (критичні) періоди навіть потижнево [3]. Цілком виправдано перед вченими стоїть питання про те, як навчитись цілеспрямовано керувати індивідуальним розвитком [4]. У теперішній час морфологи все частіше працюють спільно з біохіміками, біофізиками, генетиками, фізіологами та клініцистами різного профілю. Такий інтегруючий підхід призвів до створення особливого стану наукового мислення, яке можна назвати „взаємодоповнюваність” або „міжпредметність” [5].

У морфогенезі знаходять своє вираження як органогенез, так і гістогенез. Дослідження способів морфологічного вираження прямих і зворотних впливів органів, які розвиваються, один на одного, виявлення їх коадаптацій на основі методів кількісної оцінки структурної організації, онтогенетичних перетворень клітинних популяцій – є одним із найбільш актуальних завдань морфології [6].

Дослідження бранхіогенної\* групи залоз наводять, згідно з даними літератури, ті чи інші аспекти анатомії, морфології щитоподібної, загруднинної і прищитоподібних залоз людини [7-10] і тварин [11-16]. Відомос-

---

\* Термін „бранхіогенний”, згідно з Луцик О. Д., Іванова А. Й., Кабак К. С., 1994 [17], – той, що походить із ембріональних зябрових дуг або щілин. У розвитку бранхіогенної групи залоз відіграють роль зяброві кишені (*син.*: кишені Розенмюллера, глоткові кишені, зяброві мішки), які є парними мішкоподібними виростами передньої кишки зародка, що розвиваються з його прехордальної пластинки; у людини і ссавців розрізняють 5 пар зябрових кишень.

ті щодо морфогенезу бронхіогенних залоз у пренатальному періоді онтогенезу людини неповні, фрагментарні та досить суперечливі [18-22]. До цього часу немає повної уяви відносно екто- або ентодермального походження епітелію залоз. У науковій літературі відсутні відомості щодо порівняльного морфогенезу бронхіогенних залоз із органами та структурами ротової порожнини людини в ранньому пренатальному онтогенезі, що робить таке дослідження актуальним.

Оскільки взаємодія гетерогенного за походженням епітелію з мезенхімою є різною [23-25], то актуальним є проведення диференційного аналізу раннього ембріонального гістогенезу і морфогенезу структур різного походження в перші три місяці розвитку з метою виявлення подібних і відмінних потенцій до морфологічних процесів, закладених в їх різній гістогенетичній сутності. Одержавши об'єктивні ознаки цих взаємодій, ми бачимо можливим підійти до розв'язання проблеми походження епітелію бронхіогенних залоз.

Фундаментальною групою процесів для ембріології є епітеліо-мезенхімні взаємодії, які складають невід'ємний компонент ембріонального гістогенезу [26-28]. Вияснення цих відносин у ранньому ембріогенезі людини, як складової частини ембріонального гістогенезу, важливе і в теоретичних аспектах, оскільки переважна більшість дослідницьких робіт, присвячених питанням міжклітинних і міжтканинних взаємовпливів, проведене в культурі тканин лабораторних тварин [29-35], що не дозволяє повністю екстраполювати результати на процеси, які проходять *in vivo* у людини.

Зняття заборони в деяких високорозвинених країнах на дослідження в галузі точкового клонування органів людини з метою трансплантації вимагає серйозних теоретичних обґрунтувань оптимальних термінів такої трансплантації як у відношенні реципієнта, так і у відношенні трансплантата. Особливе значення у зв'язку з цим набуває визначення загальнодоступних і відтворюваних критеріїв нормальності розвитку досліджених органів. Важливість, значимість і необхідність біометричних і математичних підходів



до цієї проблеми вказується в роботах [36, 37].

Дані літератури свідчать, що використання лектинів для вивчення процесів морфогенезу є перспективним напрямом у розвитку морфології та молекулярної біології. У складі клітин різних видів тварин і людини на послідовних етапах гісто- і морфогенезу відбувається постійна перебудова лектин-рецепторних систем [38-42]. Високо видо- і тканинно-специфічні лектин-рецепторні системи є тонкими тестами на нормальність розвитку і зміну морфофункціонального стану органів та організму в цілому [43]. Лише поодинокі дослідження стосуються питання зміни гістотопографії і складу зв'язуючих лектини глікокон'югатів у пренатальному онтогенезі людини, котрі відображають послідовність включення різних механізмів, що забезпечують диференціювання і нормальне функціонування структур органів [44, 45], які репресуються в постнатальному періоді і виникають під час малігнізації пухлини [46-48]. Відсутність узагальнюючих робіт, які були б присвячені лектиногістохімічним дослідженням пренатального онтогенезу щитоподібної, загруднинної і прищитоподібних залоз, підкреслює актуальність саме такого пошуку.

Отже, актуальність даного дисертаційного дослідження зумовлена важливістю даних про внутрішньоутробний розвиток людини для медичної науки загалом і відсутністю цілісних уявлень про закономірності ембріонального морфогенезу та становлення топографо-анатомічних взаємовідношень органів і структур бронхіогенної групи залоз, зокрема.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедр анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії, анатомії людини Буковинського державного медичного університету „Статеві-вікові закономірності будови і топографо-анатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини. Особливості вікової та статеві ембріотопографії (№ держреєстрації – 0105U002927). Автор виконував фрагмент, присвячений вивченню закономірностей

ембріонального морфогенезу бронхіогенної групи залоз. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією МОЗ і АМН України „Морфологія людини” 20.10.2002 р. (протокол № 50).

**Мета дослідження.** Визначити закономірності ембріогенезу і динаміки становлення топографо-анатомічних взаємовідношень бронхіогенної групи залоз.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості закладки, становлення будови і топографії бронхіогенної групи залоз у пренатальному періоді онтогенезу.
2. Обґрунтувати морфологічний взаємозв'язок формоутворювальних процесів щитоподібної, загруднинної і прищитоподібних залоз з органами та структурами верхнього середостіння.
3. З'ясувати індивідуальну і вікову анатомічну мінливість та асинхронні періоди анатомічних перетворень бронхіогенних залоз.
4. Вивчити специфічні зміни і динаміку міжтканинних взаємовідношень бронхіогенних залоз з ембріональними тканинами переднього відділу ротової порожнини та органів дихання.
5. Зіставити топічний перерозподіл глікополімерів – рецепторів лектинів в епітеліальних і мезенхімних зачатках бронхіогенних залоз і структур ротової порожнини.
6. Вивчити загальні та органоспецифічні закономірності міжтканинних співвідношень у структурах бронхіогенної групи залоз та ротової порожнини на етапах їх пренатального становлення.

*Об'єкт дослідження:* закономірності ембріогенезу та вікової анатомії органів ендокринної та імунної систем.

*Предмет дослідження:* морфогенез та ембріотопографія бронхіогенної групи залоз.

*Методи дослідження:* а) макроскопія, мікроскопія серій послідовних гістологічних і топографо-анатомічних зрізів, графічне і пластичне

реконструювання – для визначення становлення та зміни будови і топографії, періодів інтенсивного та уповільненого росту, мінливості органів бронхіогенної групи залоз упродовж пренатального періоду онтогенезу людини; б) загальногістологічні, цито- і лектиногістохімічні – для вивчення розвитку органів та можливості аргументації джерела походження епітелію бронхіогенних залоз; в) біометричні, статистичні – для оцінки ступеня вірогідності одержаних результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше за допомогою адекватних морфологічних методів дослідження вивчено закономірності морфогенезу і хронологічну послідовність формоутворення органів бронхіогенної групи залоз та їх просторово-часові взаємовідношення впродовж пренатального періоду онтогенезу людини, що дало змогу одержати нові науково обґрунтовані дані, які суттєво доповнюють сучасні уявлення про закономірності онтогенетичної хронології ембріонального розвитку людини. Визначені їх індивідуальна і вікова анатомічна мінливість, періоди інтенсивного та уповільненого росту.

В роботі вперше використано порівняльний комплексний підхід до проблеми походження епітелію бронхіогенних залоз із використанням сучасних методів гістоморфологічних досліджень, цито-, гісто- і лектиногістохімії, біометрії з різними видами статистичного аналізу, що дозволило визначити тканинну природу епітелію бронхіогенних залоз як ектодермальну. При цьому проаналізовані взаємовідношення, які розгортаються між епітелієм і мезенхімою та ембріональною сполучною тканиною. Уперше представлена порівняльна характеристика їх послідовних гетерохронних гістогенетичних перетворень у ранні терміни пренатального розвитку.

Уперше описано розташування і доказаний ефект послідовного перерозподілу глікополімерів – рецепторів лектинів в клітинах, на їх поверхні та в позаклітинних тканинних структурах в ході органоспецифічного диференціювання епітеліальних і мезенхімних закладок

досліджених органів, участь цих молекул в епітеліо-мезенхімних взаємодіях, які залежать від гетерогенного походження закладок. Доказано, що становлення фібрилогенезу у ембріональній сполучній тканині зв'язано з експресією і редукцією рецепторів різних лектинів. Органоспецифічне диференціювання клітин мезенхіми у фіброласти теж супроводжується перерозподілом лектин-реактивних глікокон'югатів. Вивчено послідовність біосинтезу і активність комплексів полісахаридної природи та підтверджено їх роль в темпах диференціювання і структурних перетвореннях бронхіогенних залоз, ротової порожнини з її похідними і органів дихання в ранньому пренатальному онтогенезі.

Застосування каріометричного аналізу з багатоплановою статистичною обробкою, які раніше для аналізу ембріонального гістогенезу бронхіогенних залоз не застосовувались, підтвердило специфіку характеру корелятивних епітеліо-мезенхімних взаємовідношень на етапах раннього розвитку структур. Співвідношенням даних каріометричного і гістохімічного аналізу вперше встановлено чіткі періоди прискореного диференціювання закладок і періоди сповільнення темпів диференціювання. Виявлені загальні закономірності ембріонального гістогенезу, що виражаються наявністю у диференційованих тканин клітин з найменшими розмірами ядер. Дано нове трактування регіональної близькості взаємодіючих тканин на етапах раннього ембріогенезу.

Сукупність вперше встановлених фактів розкриває закономірності морфогенезу бронхіогенних залоз упродовж раннього пренатального онтогенезу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані дані є теоретичною основою для наступних експериментальних, порівняльно-анатомічних та порівняльно-ембріологічних досліджень у клінічній анатомії та ембріології.

У рамках Національної програми „Планування сім'ї”, затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України від 13.09.95 р. № 736, Національної програми „Діти України”, затвердженої Указом Президента України 15.01.96 р. № 63/96 і доповнень щодо забезпечення її виконання (Указ Президента України

від 24.01.2001 р. № 42/2001), Національної програми „Репродуктивне здоров'я” від 26.03.2001 р. № 203/2001 та Державної програми переходу України з 01.01.2007 р. на міжнародну систему обліку і статистики (Наказ МОЗ України № 179 від 29.03.2006 р. „Про затвердження інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених”), результати дослідження можуть бути застосовані в лабораторіях скринінгу морфологічного матеріалу для оцінки ступеня дозрівання та прогнозування життєздатності організму і діагностики відхилень від нормального розвитку та корекції.

Виконане дослідження поглиблює і доповнює відомості про морфогенез органів і структур бронхіогенної групи залоз людини, з позицій епітеліо-мезенхімних відношень та лектиногістохімічних особливостей ембріональних закладок органів по-новому висвітлює гістогенез джерела походження, взаємозв'язок і взаємовплив формоутворювальних процесів у щитоподібній, загруднинній та прищитоподібних залозах. Розкриває хронологічну послідовність топографо-анатомічних взаємовідношень бронхіогенних залоз між собою та із суміжними органами і структурами на різних стадіях пренатального періоду онтогенезу людини, що має важливе значення для з'ясування морфологічних передумов виникнення природжених вад бронхіогенних залоз та патогенезу певної набутої патології.

Картування розміщення глікополімерів, які є рецепторами лектинів, на цитолемі клітин, в їх цитоплазмі і на позаклітинних тканинних структурах досліджених органів у процесі нормального пренатального розвитку людини є необхідним для ранньої діагностики потенційної злоякісності пухлинних клітин у постнатальному онтогенезі, що дозволить створити доступні лектиногістохімічні діагностичні методи для онкології і патологічної анатомії. На основі отриманих даних визначені конкретні терміни максимальних перебудов тканин кожного із досліджених органів, що виключає можливість їх трансплантації у вказані терміни. Це тим більше актуально у зв'язку зі зняттям у ряді країн заборони на точкове клонування органів людини з метою

трансплантації, внаслідок чого важливе практичне значення набуває теоретичне обґрунтування оптимальних термінів трансплантації.

У роботі досліджено нормальний порівняльний ембріогенез бронхіогенної групи залоз людини на об'єктах дослідження (зародки, передплоти, плоди), які розвивалися в матці за відсутності пошкоджувальних факторів зовнішнього середовища. Тому в практичному плані отримані результати можуть стати основою для розробки параметрів контролю нормальності розвитку щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз і органів ротової порожнини з її похідними, прогнозування наслідків порушень ембріогенезу. Знання особливостей типової і варіантної анатомії бронхіогенної групи залоз у плодів різних вікових груп сприятиме удосконаленню діагностики їх природжених вад і набутих після народження захворювань, а також можуть служити морфологічною основою для удосконалення існуючих та розробки нових методів мікрохірургічних оперативних втручань на щитоподібній, загруднинній та прищитоподібних залозах.

Результати дослідження також можуть бути використані при виданні монографій, посібників, атласів з ембріології, нормальної і клінічної анатомії у розділах, що стосуються морфогенезу та становлення топографо-анатомічних взаємовідношень органів бронхіогенної групи залоз людини.

Розроблені й апробовані в ході виконання дисертації методи морфологічного дослідження та пристосування для їх оптимізації (декл. патент 68842 А (Україна), МПК (2003) А61В10/00, G09В23/28 „Спосіб виготовлення пластин для реконструювання”; декл. патент 35527 А (Україна), МПК (2001) G09В23/28, А61В10/10 „Камера для виготовлення воскових пластин, які використовуються при створенні реконструкційних моделей”; декл. патент 35528 А (Україна), МПК (2001) G 01С 1/00, А 61В 1/00 „Кутомір”; патент на винахід 76519 (Україна), МПК (2006) G01С1/00, А61В1/00 „Пристрій для вимірювання кутів анатомічних об'єктів”) можуть широко використовуватись у практиці наукових робіт.

Результати наукової роботи впроваджені та використовуються в науково-

дослідних роботах лабораторій НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України, Чернівецької комунальної медичної установи „Обласне патолого-анатомічне бюро”; впроваджені у навчальний процес та використовуються в науково-дослідних роботах кафедр анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії, анатомії людини Буковинського державного медичного університету; кафедр анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; кафедри гістології Дніпропетровської державної медичної академії; кафедри анатомії людини Донецького національного медичного університету імені М. Горького; кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського державного медичного університету; кафедри анатомії людини Запорізького державного медичного університету; кафедр анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії, патологічної анатомії, гістології, ембріології, цитології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського; кафедр анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, ембріології, цитології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри охорони праці і безпеки життєдіяльності з курсом гістології Південного філіалу „Кримський агротехнологічний університет” Національного аграрного університету АР Крим; кафедри анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету; кафедри анатомії людини Харківського державного медичного університету; кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Української медичної стоматологічної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проаналізована наукова література і сформульована ідея, визначена тема і складені план та робоча програма дослідження. Самостійно зібраний трупний матеріал і виконані морфологічні дослідження на 236 препаратах різних вікових груп людини. Особисто написано та проілюстровані всі розділи дисертації,

проведена статистична обробка і аналіз отриманих даних. Інтерпретація результатів, основні наукові положення і висновки також належать автору. У працях, опублікованих у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача. Автором не були використані результати виконаної ним кандидатської дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, висновки дисертації оприлюднені на: щорічних підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького складу Буковинської державної медичної академії, а нині Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2001-2007); III Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України (Київ, 2002); Всесвітньому конгресі з клінічної та імунної патології (Сінгапур, 2002); VII Міжнародній науково-практичній конференції „Наука і освіта - 2004” (Дніпропетровськ, 2004); IV Всесвітньому конгресі з астми, IX Міжнародному конгресі з клінічної патології (Бангкок-Таїланд, 2004); науковій конференції Вінницького державного медичного університету імені М. І. Пирогова (Вінниця, 2004); 57-й Міжнародній науково-практичній конференції Ужгородського національного університету (Ужгород, 2004); VIII Міжнародному медичному конгресі (Тернопіль, 2004); V Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2004); X Конгресі Світової Федерації Українських лікарських товариств (Чернівці, 2004); Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії” (Чернівці, 2004); Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні проблеми морфологічної діагностики хвороб плода і дитини” (Чернівці, 2004); секції №3 „Пренатальний та постнатальний онтогенез людини та ссавців у нормі та патології” симпозіуму „Біологія опорно-рухового апарату” (Сімферополь-Ялта, 2004); I Міжнародній науково-практичній конференції „Науковий потенціал світу - 2004” (Дніпропетровськ, 2004); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині” (Харків, 2005); IX Міжнародній науково-практичній конференції „Наука та освіта - 2006” (Дніпропетровськ,



2006); II Міжнародній науково-практичній конференції „Сучасні наукові досягнення - 2006” (Дніпропетровськ, 2006); Всеукраїнській науковій конференції “Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопографії” (Чернівці, 2006); науково-практичній конференції ”Сучасні методи в дослідженні структурної організації органів та тканин” (Ялта-Судак, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми морфології” (Полтава, 2006); науковій конференції „Наука: теорія і практика - 2006” (Дніпропетровськ, 2006); VIII конгресі Міжнародної асоціації морфологів (Росія: Орел, 2006); IV Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України (Сімферополь-Ялта, 2006); III Міжнародних Пироговських читаннях (Вінниця, 2006); Всеросійській науковій конференції з міжнародною участю „Актуальные вопросы эволюционной, возрастной и экологической морфологии” (Росія: Белгород, 2006); Міжнародній науково-практичній конференції „Актуальные проблемы морфологии” (Білорусь: Мінськ, 2006); конференції з міжнародною участю Тверської державної медичної академії (Росія: Твер, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції „Патолого-анатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи” (Чернівці, 2007); засіданнях Чернівецького обласного наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (Чернівці, 2001-2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 52 наукові роботи, з них – 25 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 3 деклараційних патенти України на винахід, 1 Патент України на винахід. У моноавторстві опубліковано 36 наукових робіт (з них 20 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України).

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО МОРФОГЕНЕЗ І СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ БРАНХІОГЕННИХ ЗАЛОЗ У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

Здійснена на рубежі тисячоліть революція в галузі молекулярної біології перевернула багато із традиційних уяв класичної генетики і впритул наблизила можливість дослідження молекулярних механізмів еволюції та видоутворення [49]. Водночас у наукових дослідженнях неухильно нарощує свою наявність інтегративний підхід [50]. Він особливо важливий для сучасної медицини, яка на фоні вузької спеціалізації повинна відновити цілісний підхід як до здорової, так і хворої людини. Однак у теоретичній біології людини з її анатомічним, фізіологічним і біохімічним розділами інтегративний підхід поки що немає відповідної підтримки, оскільки на першому плані залишаються аналітичні підходи, властиві захопленню молекулярною біологією, ультрамікроскопією, біологією клітин та іншими науковими напрямками, вкрай важливими, але які не повинні займати монопольного становища в медико-біологічних науках. Сьогодні, як ніколи, є актуальним погляд на ці науки з позиції синтезу фактів, який протидіє роз'єднанню знань про людину, у рамках концепцій міжпредметного і проблемного значення [50].

Схвальним є те, що саме в наш час морфологи все частіше працюють спільно з біохіміками, біофізиками, генетиками, фізіологами та клініцистами різного профілю. Кінцева мета таких комплексних досліджень – отримати результати, які можуть бути використані в клінічній практиці. Такий інтегруючий підхід призвів до створення особливого стану наукового мислення, яке можна назвати „взаємодоповнюваність” або „міжпредметність” [5].

Морфологічні науки (анатомія, гістологія, ембріологія) в останні десять років все більше і більше уваги приділяють віковій анатомії, попит на яку серед фізіологів, психологів та клініцистів є достатньо високим. Однак на

сьогодні найменш вивченими в плані вікової морфології є анатомічні (гістологічні) структури в дітей та людей літнього віку. Ще менш вивченими є вікові особливості в пренатальному онтогенезі, який, на думку [3], доцільно розділити помісячно, а в найбільш гострі (критичні) періоди – навіть потижево.

Починаючи з періоду внутрішньоутробного розвитку і впродовж усього онтогенетичного циклу, форма, розміри, топографія і мікроструктура органів піддається індивідуальній мінливості, розмах якої значно збільшується в кожний наступний період постнатального життя. Тому важливість ембріологічних досліджень для сучасної медицини на сьогодні є загально визнаною. Знання особливостей та закономірностей ембріотопографічних кореляцій має суттєве значення при тлумаченні синтопічних взаємовідношень органів у процесі внутрішньоутробного розвитку, їх ролі у визначенні формо- і нормогенезу, а також з'ясуванні морфологічних передумов виникнення варіантів, аномалій та вад розвитку [51].

Значення порівняльно-ембріологічних досліджень для розв'язання питань філогенезу й еволюції не викликає сумнівів. При цьому основний обсяг знань з онтогенезу ссавців отримано при вивченні модельних об'єктів (щури, миші, морські свинки), сільськогосподарських тварин, а також ембріонів людини. Вкрай рідко трапляються роботи, присвячені вивченню розвитку органів і систем органів на послідовних стадіях пренатального онтогенезу [52]. Результати таких досліджень дозволяють виявити закономірності еволюційних перетворень [53, 54].

За останнє десятиріччя праць, присвячених порівняльному морфогенезу, розвитку та становленню топографії бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, динаміки їх синтопічної кореляції у ранньому періоді онтогенезу людини, нами не знайдено. Огляд джерел літератури проведений з глибиною пошуку понад 10 років.

Як свідчить ретроспективний аналіз літератури, більшість наукових досліджень стосується структурно-функціональних особливостей бранхіогенної групи залоз у постнатальному періоді онтогенезу людини: у новонародже-

них [55], дітей раннього і шкільного віку [56, 57] та дорослих [58-60].

Роботи [61-64] присвячені питанням діагностики, клініки чи лікування тих чи інших станів бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз. Широке висвітлення в багатьох наукових дослідженнях знайшли проблеми патології щитоподібної залози в постнатальному онтогенезі. Так, наприклад, природжена патологія щитоподібної залози (гіпотиреоз) лягла в основу досліджень [65-69]. У роботі [62] описані діагностичні алгоритми морфологічних ознак загруднинної залози при розвитку різних захворювань у недоношених дітей. Морфологічний стан загруднинної залози та прищитоподібних залоз вивчали [70, 71] при патології в дітей раннього віку. Порушення жіночої репродуктивної системи в період статевого дозрівання за причин дифузної еутиреоїдної гіперплазії щитоподібної залози описано [72].

Ряд наукових досліджень [73-75] присвячено діагностиці та хірургічному лікуванню патології щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз у дітей та дорослих.

Про можливість вивчення розвитку органів і структур людини та діагностики природжених вад за допомогою сучасних методів дослідження, зокрема ультразвукової ехолокації, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, ідеться в роботах останніх років [76-79]. Значення ультразвукових методів дослідження в оцінці анатоμο-функціональних особливостей ембріона описано в роботах [80-81]. Ряд авторів [82-86] присвятили свої дослідження питанню нормативів ультразвукових параметрів щитоподібної залози в педіатричній практиці.

У переважній більшості наукових досліджень відсутній комплексний підхід до вивчення проблеми порівняльного морфогенезу і становлення топографо-анатомічних взаємовідношень бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз у ранньому періоді онтогенезу людини. Дослідження, як правило, виконувалися фрагментарно і на незначній кількості об'єктів. У наукових роботах відсутня цілісна уява про

хронологічну послідовність розвитку бронхіогенної групи залоз. Разом з тим для ембріології важливим є уточнення термінів появи тих чи інших перетворень і властивостей, котрі в цілому забезпечують системогенез плода. До цього часу відсутній інтегративний підхід в оцінці порівняльного морфогенезу бронхіогенної групи залоз у ранньому пренатальному онтогенезі людини та відсутній погляд на їх ембріогенез із позицій синтезу фактів у рамках концепцій міжпредметного та проблемного значення. Дослідження проводились ізольовано, без урахування корелятивних взаємовідношень щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз між собою та суміжними органами і структурами, змін і впливу їх синтопії на різних стадіях раннього онтогенезу людини. На наш погляд, ці питання є вирішальними при вивченні як закономірностей та особливостей нормогенезу бронхіогенної групи залоз, так і при визначенні причин і термінів виникнення варіантів чи певних порушень розвитку цих органів. З цих міркувань детальний аналіз даних літератури може служити вагомим підґрунтям для правильного спрямування, підбору адекватних методичних і методологічних підходів (оскільки найбільш відповідальним етапом у розробці будь-якої теми є пошук методик дослідження [87]), а також переконливих висновків передбачуваного наукового дослідження.

Для більшої зручності користування літературою ми вирішили згрупувати її за певними конкретними тематичними напрямками.

### **1.1. Сучасні тенденції дослідження пренатального морфогенезу внутрішніх органів і тканин**

Процеси ембріонального морфогенезу акумулюють комплекс явищ, що характеризують послідовну зміну організації тканинних і органних систем організму, який розвивається. При цьому в морфогенезі знаходять своє вираження як органогенез, так і гістогенез [6]. Розрізняють ембріональний і постембріональний гістогенез. Під ембріональним гістогенезом слід розуміти

якісну зміну тканини, у результаті чого відбувається послідовне ступінчасте її наближення до дефінітивного стану [88]. Дослідження морфогенезу покликане забезпечити одночасний розгляд обох процесів (органогенезу і гістогенезу) у взаємозв'язку стадій або фаз, які змінюють одна одну, виявленням кореляцій між ними.

Дослідження способів морфологічного вираження прямих і зворотних впливів органів (які розвиваються) один на одного, виявлення їх коадаптацій на основі методів кількісної оцінки структурної організації, онтогенетичних перетворень клітинних популяцій – є одним із найбільш актуальних завдань морфології [6]. Застосування принципу кореляцій у морфології призвело до необхідності вивчення не тільки процесів росту і диференціювання структур у біологічних об'єктах, але і процесу їх інтеграції, який забезпечує морфофункціональне об'єднання елементів у цілісну систему. Дослідження в цьому напрямі виявили статистично значимі кореляції між морфометричними показниками органного, тканинного, клітинного і субклітинного рівнів організації, показали зміну кореляційних зв'язків при різних впливах на об'єкт [89].

Прогресивний розвиток сучасної ембріології нерозривно зв'язаний із застосуванням комплексного підходу в проведенні досліджень, головною складовою яких є вивчення розвитку структури і функції організму в онтогенезі з урахуванням сучасних регіональних екологічних умов [90]. Медицина майже не знає, як впливають радіонукліди з часом на здоровий організм дорослої людини, на організм дітей і плода, а головне, як впливатимуть малі дози радіації на групи людей, на популяції, які проживають у різних регіонах України. Ця проблема надзвичайно важлива для науки в тому плані, що вона повинна вивчатися впродовж багатьох років, десятиріч, і чим більшим відрізком часу буде охоплено кожне її питання, тим більшу наукову цінність матиме здобутий матеріал [91]. Криза ресурсних можливостей біосфери продовжує поглиблюватися і проявляється різноманітними порушеннями природної екологічної рівноваги та напруженими взаєминами між людиною і природою [92, 93].

Системне вивчення органів і внутрішньоорганних утворень у процесі ембріонального розвитку людини має важливе значення для розуміння і конструктивної оцінки взаємозалежності органогенетичних процесів і взаємовпливу диференціації тканинних і органних структур на формування організму взагалі [94]. У даний час у жодного із дослідників не викликає сумніву той факт, що всі тканини живих організмів найтіснішим чином взаємозв'язані між собою і цим зв'язком зумовлена їх морфологічна і функціональна перебудова, процеси проліферації і диференціювання клітинних елементів, детермінації різних ембріональних зачатків, у результаті чого із початково однотипних у генетичному відношенні клітин здійснюється становлення різних тканин і структурних компонентів органів. За даними [95], в ембріогенезі міжтканинні взаємодії визначаються наявністю своєрідної позиційної інформації, яку здатні сприймати ембріональні клітини. Завдяки цьому вони отримують не тільки інформацію про свою локалізацію в зародку, але і сигнали, що індукують диференціювання клітини в тому чи іншому напрямі. Диференціювання клітин у певному напрямі досить часто зумовлене їх взаємодією із сусідніми клітинами шляхом передачі „інформативних” молекул від клітини до клітини. Що собою являють такі „інформативні” молекули, здатні викликати ефект, на сьогодні ще не в'яснено, але експериментально доказано, що ними можуть бути нуклеїнові кислоти, білки та інші різної хімічної природи фактори.

Оцінюючи становлення індукуючих взаємодій між ектодермою і мезенхімою в ранньому ембріональному періоді [95] відмічає, що ектодерма наділена дивовижною здатністю диференціюватися в найрізноманітніші закладки і це залежить від організуючого впливу прилеглої мезенхіми внаслідок індукції. Дане положення підтверджено в роботі, присвяченій індукції [96] та дослідями [97], в яких спостерігали переміщення міток від мезенхіми до ектодерми, що інтерпретували як перенесення іРНК від мезенхіми і включення її в обмін реципієнтних ектодермальних клітин.

На основі аналізу власного фактичного матеріалу та даних літератури

автори [98] дійшли до переконання, що при тканинному та органному диференціюванні похідних мезенхіми чітко визначається механізм провізорності, тобто утворення провізорної тканини або провізорного органа. Реалізація еволюційної компетенції мезенхіми та її похідних обов'язково супроводжується етапом провізорності, яку автори розглядають як один із важливих механізмів еволюціонування. На сьогодні питанням провізорності в реалізації філембріогенезів присвячено широкий спектр робіт дослідників як близького [99-102], так і далекого зарубіжжя [103-107].

Із розглянутого в огляді фрагмента розділу очевидною є думка дослідників, що на даному етапі актуальним є вивчення порівняльного ембріонального морфогенезу органів та структур людини з позицій взаємозв'язку стадій або фаз органо- і гістогенезу, процесів проліферації і диференціювання клітинних елементів, детермінації різних ембріональних зачатків, індукуючих взаємодій між ектодермою і мезенхімою та їх корелятивних взаємозв'язків, принципів та механізмів провізорності морфогенезу. Дослідження способів морфологічного вираження прямих і зворотних впливів один на одного органів, які розвиваються, виявлення їх коадаптацій на основі методів кількісної оцінки структурної організації, онтогенетичних перетворень клітинних популяцій – є одним із найбільш актуальних завдань сучасної морфології.

## **1.2. Особливості пренатального морфогенезу похідних передньої кишки як джерел бранхіогенних залоз**

Питання джерел та часу появи закладок щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз цікавило багатьох дослідників різного фаху. Вчені користувалися різними способами досліджень, чим можна пояснити таку розбіжність, особливо в характеристиці віку (часу) появи закладок бранхіогенної групи залоз та походження (екто- чи ентодермального) їх закладок [20-22, 108]. Лише окремі автори в сучасних дослідженнях наводять



поодинокі відомості про корелятивні взаємозв'язки між похідними епітеліальних зачатків у процесі органогенезу [8, 55].

Щитоподібна, загруднинна та прищитоподібні залози об'єднані в групу бронхіогенних залоз завдяки спільності походження із краніального відділу зародка за участі структур передньої кишки. Джерелом розвитку голови та шиї зародка, за [22, 109], служать приосьова мезодерма та мезодерма бічної пластинки, нервовий гребінь, а також потовщені ділянки ектодерми.

Найхарактернішою особливістю розвитку голови та шиї є утворення зябрових (глоткових) дуг, які з'являються на 4-5-му тижнях внутрішньо-утробного розвитку і зумовлюють характерний зовнішній вигляд ембріона [22]. Початково вони складаються зі смужок мезенхіми, розділених глибокими проміжками, що мають назву зябрових (глоткових) щілин. Рівночасно з розвитком дуг і щілин уздовж бічних стінок краніальної частини передньої кишки з'являються численні заглибини – зяброві (глоткові) кишені, які заглиблюються в прилеглу мезенхіму, проте відкрито не сполучаються з зябровими щілинами. Хоча сукупність зябрових дуг, щілин і кишень нагадує формування зябер у риб і амфібій, справжні зябра в зародка людини ніколи не формуються. Тому для означення структур людського ембріона, за [22], був прийнятий термін глоткові – дуги, щілини, кишені.

Огляд джерел літератури, проведений з глибиною пошуку понад 10 років, показав, що за останнє десятиріччя немає праць, присвячених порівняльному морфогенезу бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз із органами та структурами ротової порожнини людини.

Переважає більшість сучасних робіт з описанням структур ротової порожнини в пренатальному онтогенезі є складовими підручників та керівництв з анатомії [110], анестезіології та інтенсивної терапії [111, 112] або присвячена вивченню будови та синтопії структур ротової ділянки в плодовому періоді онтогенезу людини [113], чи є доповненням до матеріалів про будову ротової порожнини плода людини [114].

Просторово-часова впорядкованість процесів розвитку зумовлена епітеліо-мезенхімними відношеннями, які є фундаментальною групою процесів для ембріології [26]. Епітеліо-мезенхімні взаємодії складають невід'ємний компонент ембріонального гістогенезу, що лежить в основі розвитку ротової порожнини та її похідних у людини [27, 28]. Провідна роль у розвитку тканин визнається за детермінацією, морфологічним проявом якої служать диференціювання та спеціалізація клітин. У роботі [27] акцентується увага на те, що багато дослідників використовували каріометрію і цитометрію з метою встановлення ступеня диференціювання клітин і виявили, що ембріональний гістогенез різних органів супроводжується зменшенням розмірів ядер клітин. Найбільш різка зміна ходу кривої ядерних розмірів збігається з переходом від одного періоду диференціювання до другого. Ембріональний гістогенез епітеліальних і мезенхімних закладок ротової порожнини та її похідних у людини супроводжується зменшенням розмірів ядер утворюючих їх клітин відповідно до лінійної залежності.

Перегляд оцінки ходу процесів гістогенезу зубо-щелепової системи з урахуванням онтогенетичної варіаційності його темпів показаний у роботах [115-117]. Гістогенез м'яких і твердих структур нижньої щелепи людини в період з 5-го по 12-й тижні внутрішньоутробного розвитку досліджений [118] із виявленням динаміки гістогенетичних перетворень її ектодермальних і мезенхімних похідних.

У дослідженнях органоспецифічних особливостей і темпів диференціювання епітеліальних і мезенхімних похідних привушних слинних залоз у ранніх зародків людини та міжтканинних кореляцій у ранньому ембріональному гістогенезі привушних слинних залоз [119, 120] показано, що розвиток привушної слинної залози людини відбувається нерівномірно та існують відмінності в часі настання етапів диференціювання епітеліальних і мезенхімних похідних залози. Унікальний морфогенез органа зумовлюють епітеліо-мезенхімні взаємодії в перші 12 тижнів ембріогенезу привушної слинної залози.

Походження органів дихання в ембріогенезі людини з позицій сучасних ембріологічних досліджень стало об'єктом для дослідження цілого ряду авторів [121-125]. На сьогодні методом каріометрії [121] науково обґрунтована належність дихальної системи до похідних ектодерми.

Порівняння ембріонального морфогенезу підшлункової залози, органів дихання і ротової порожнини з її похідними в зародків людини проведено [126]. Визначено терміни, протягом яких відбуваються найсуттєвіші тканинні перебудови похідних епітелію і мезенхіми.

Авторами [127-130] проведено дослідження паралелі морфогенезу слизової оболонки ротової порожнини, стравоходу і шлунка. Показано [128], що в розвитку епітеліальної вистілки цих відділів на ранніх етапах ембріогенезу спостерігаються тенденції послідовної зміни різноманітних видів епітеліоцитів, початковою структурою для яких є одношаровий пласт клітин. Органоспецифічні особливості в перебудові епітеліальної вистілки слизової оболонки ротової порожнини, стравоходу і шлунка автори виявили на другому місяці ембріонального розвитку. Відмічено, що при перебудові епітеліального шару в ротовій порожнині характерними є особливо складні механізми диференціювання, міжклітинні та міжтканинні взаємодії. Формотворчі зміни тут поєднуються з неодноразовим просторово-віковим зміщенням структур: формуванням вп'ячувань, випинів, котрим передують локальні переміщення клітин мезенхіми і їх спрямоване орієнтування з переважно вертикальним або горизонтальним розміщенням поздовжньої осі відповідно до формування випинів епітелію або його росту шляхом занурення. Проведені [127] дослідження показали, що формування органів ротової порожнини зв'язано зі складними просторовими взаємовідносинами епітеліальних і мезенхімних компонентів та змінами в архітектоніці прилеглих структур. При цьому, локальні перетворення клітин мезенхіми в підепітеліальній зоні є направляючими у формуванні рельєфу слизової оболонки. Висловлена гіпотеза про індукуючий вплив появи ендокринних клітин епітеліального шару слизової оболонки на процеси гістогенезу.

Дослідженням [130] серійних зрізів 75 ембріонів і плодів людини від 5,0 до 100,0 мм ТКД та 48 зародків білих щурів на 14-21-шу доби розвитку встановлено, що в морфогенезі органів ротової порожнини мають місце складні просторові взаємодії епітеліальних і мезенхімних компонентів, які відбуваються в строго визначеній послідовності, причому закладка однієї структури служить пусковим моментом для закладки іншої. Обговорена важливість просторових взаємодій при формуванні структур, для яких визначними є взаємовідношення клітин різного походження. Визначені складні механізми диференціювання в процесі формування і перебудови епітеліального компонента, котрі поєднуються з неодноразовим просторовим переміщенням структур. Описано часові характеристики ознак органотипічної детермінації. Подальше дослідження в ембріогенезі [129] структурних перетворень слизової оболонки верхнього відділу травної системи показало, що формування багат шаровості епітелію зв'язано як із диференціюванням мезенхіми, так і з посиленням мітотичної активності епітеліоцитів.

Нами опрацьовані роботи [131], присвячені вивченню онтогенетичних особливостей проліферації клітин епітелію язика в лабораторних щурів. Закономірності клітинної проліферації знайшли відображення в дослідженнях [132-134]. У ході онтогенезу багатоклітинного організму здійснюються складні процеси зростання та зменшення кількості клітин. В основі компенсації клітинних втрат і збереження „структурного гомеостазу” лежить мітотичний поділ клітин [131]. У регуляції клітинного оновлення суттєву роль відіграє епідермальний фактор росту. Показано, що він збільшує інтенсивність клітинного розмноження в тканинах і культурах клітин [132-136]. Фактор росту збільшував інтенсивність розмноження ізольованих зливних груп епітеліоцитів, але зменшував її, якщо клітини лежали окремо.

Групою авторів [137] досліджено імунологічні можливості ектодермального епітелію органів переднього відділу системи травлення і шкіри в людини. Імунологічними методами при допомозі антисироватки

проти тимуліну визначали наявність даного гормону в ектодермальному епітелію органів переднього відділу травної системи до стравоходу включно і шкіри в ембріонів та плодів людини віком від 6 до 34 тижнів, дітей та дорослих. Доказано, що тимулін знаходиться у всіх ектодермальних епітеліях людини в пре- і постнатальному періодах онтогенезу та визначається тільки в молодих клітинах багат шарового епітелію, а це стверджує факт можливості диференціювання Т-лімфоцитів як у за груднинній залозі, так і в ектодермальному багат шаровому епітелію.

Очевидною, на наш погляд, є відсутність у сучасних джерелах праць, які були б присвячені вивченню порівняльного морфогенезу бранхіогенних (щитоподібної, за груднинної, прищитоподібних) залоз із органами та структурами ротової порожнини людини в ранньому пренатальному онтогенезі, що робить таке дослідження актуальним.

Фундаментальною групою процесів для сучасної ембріології є їх просторово-часова впорядкованість розвитку, яка зумовлена епітеліо-мезенхімними відношеннями. Доказовість у сучасних джерелах ектодермального походження підшлункової залози та ектодермального походження органів дихання, ротової порожнини з її похідними є ґрунтовною базою для порівняння та висновків щодо дискусійних (екто- чи ендодермального) джерел походження кожної з бранхіогенних залоз зокрема та групи в цілому.

### **1.3. Органо- і гістогенез бранхіогенних залоз**

Відомо, що в морфогенезі знаходять своє вираження як органогенез, так і гістогенез [6]. У підрозділі 1.1 ми аргументували на основі джерел літератури, що процеси ембріонального морфогенезу акумулюють комплекс явищ, що характеризують послідовну зміну організації тканинних і органних систем організму, який розвивається. Саме з таких позицій проведено вивчення доступної літератури з ембріонального морфогенезу бранхіогенних

залоз людини (глибина пошуку понад 10 років).

За твердженням [138, 139], в умовах пристосування до несприятливих чинників довкілля в організмі формується ряд змін (у т.ч. і внутрішньо-утробно), які можна віднести до загального адаптаційного синдрому – динамічного ряду станів (неспецифічних реакцій), зумовлених різними співвідношеннями між дією стресорів та ефективністю пристосування. Виношування вагітності та народження здорового потомства є однією з найважливіших медико-соціальних проблем [140, 141]. У сучасному акушерстві проблема невиношування вагітності залишається актуальною та, за даними різних авторів, трапляється в 10-30% випадків [140, 142]. Сьогодні вважають, що невиношування вагітності спричинене взаємодією генетичного, інфекційного, імунологічного, гормонального та соціально-біологічного факторів. Тому внутрішньоутробні впливи на організм, що розвивається, повинні бути передбачуваними [143, 144], а оцінку ризику для здоров'я слід розглядати як шлях до зниження природженої і спадкової патології.

За даними [145, 146], ріст і розвиток людини під час внутрішньоутробної стадії онтогенезу залежать від складних і до сьогодні маловивчених взаємодій генетичного потенціалу та факторів зовнішнього середовища. Серед останніх автори називають раціон харчування і соціально-біологічний статус матерів, еколого-кліматичні умови проживання. Авторами [146] досліджено внесок факторів ризику (у живонароджених та при перинатальних втратах) у морфогенез структур плаценти, антропометричні та органометричні параметри для загруднинної, щитоподібної і підшлункової залоз та надниркових залоз. Ризик розвитку патології перинатального періоду підданий періодизації, а міжгрупові порівняння здійснювали із застосуванням методів варіаційної статистики.

В останнє десятиріччя [147] спостерігається значне зростання захворюваності бронхіогенної групи залоз, особливо після аварії на Чорнобильській АЕС. Незважаючи на високу зацікавленість численних дослідників, ряд запитань щодо взаємозв'язку бронхіогенних залоз в

ембріогенезі з точки зору морфогенетичних процесів і на сьогодні залишаються без аргументованих відповідей.

**1.3.1. Морфогенез щитоподібної залози.** Згідно з J. Langman [22, 109], щитоподібна залоза (ЩЗ) з'являється як епітеліальний виріст нижньої частини глотки між непарним горбиком і скобою в точці, що відповідає сліпому отвору. Згодом ЩЗ опускається спереду від глоткової кишки у вигляді роздвоєного дивертикула. Впродовж цієї міграції залоза залишається сполученою з язиком вузьким каналом – щитоязиковою протокою, яка пізніше зникає. У подальшому ЩЗ опускається спереду від під'язикової кістки і хрящів гортані. За твердженням [22], вона досягає своєї кінцевої локалізації перед трахеєю на 7-му тижні та вже тоді складається з маленького медіального перешийка і двох латеральних часток. П'ята глоткова кишеня розвивається останньою і звичайно вважається частиною четвертої кишені. Вона дає ріст ультимобранхіальному тілу, яке пізніше долучається до ЩЗ. Клітини цього тіла служать джерелом розвитку парафолікулярних, або С-клітин ЩЗ.

У доступній літературі при заданій глибині пошуку виявлено незначну кількість робіт з описанням пренатального розвитку та становлення топографії ЩЗ як людини [148, 149], так і тварин [150]. Праць, присвячених порівняльному морфогенезу розвитку та становленню топографії щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз між собою та органами ротової порожнини з їх похідними, органами дихання, динаміки їх синтопічної кореляції в ранньому періоді онтогенезу людини, нами не виявлено.

Так, у роботі [148] дано фрагментарне описання ембріогенезу ЩЗ при характеристиці розвитку прищитоподібних залоз (ПЩЗ). Автори відзначають, що об'єднання п'ятої глоткової кишені з четвертою веде до формування „каудального фарингеального комплексу”, який включає в себе не тільки ПЩЗ IV, але й ультимобранхіальні тільця або латеральні зачатки ЩЗ, вентральний дивертикул. Тому, за твердженням [148], ПЩЗ IV ще називають „щитоподібними” ПЩЗ.

Гетерогенність і гетероморфія ЩЗ знайшли своє описання в роботі [150].

У структурній організації ЩЗ ссавців автори виділяють три взаємозв'язані гетерогенні (тобто, відмінні за джерелом ембріонального розвитку) тканинні системи: 1) власне тиреоїдну паренхіму, яка включає фолікулярний та інтерфолікулярний епітелій; 2) систему ультимобранхіальних похідних („атипові” фолікули, солідноклітинні гнізда) і 3) С-клітини. На думку [150], залишається невизначеним становище 4-ї системи, яка трапляється, зокрема, у ЩЗ людини – оксифільних клітин Ашкіназі-Гюртля. Незважаючи на відносну генетичну однорідність, кожна із згаданих систем утворена морфологічно і функціонально достатньо різноманітними елементами, що свідчить про виражену гетероморфію (ГМ) ЩЗ. Авторами встановлено існування кількох підтипів С-клітин, відзначена різка ГМ ультимобранхіальних похідних. Власне тиреоїдній паренхімі властиві кілька рівнів ГМ. Зібрано дані про структурно-функціональні відмінності між: частками ЩЗ (інтерлобарна ГМ), часточками в межах часток (інтерлобулярна ГМ), зонами (периферична, проміжна, центральна) всередині частки (зональна ГМ), фолікулами (інтерфолікулярна ГМ) і клітинами в межах одного фолікула (інтрафолікулярна ГМ). Ступінь вираження ГМ залежить від видових і вікових впливів та функціональних особливостей ЩЗ. ГМ може різко посилюватися при патологічних станах: найбільш помітним її проявом є розвиток вузлів, доброякісних та злоякісних пухлин ЩЗ.

Структурні перетворення ЩЗ в онтогенезі описано [149] при дослідженні 205 людей обох статей віком від 28 тижнів внутрішньоутробного розвитку до 90 років. Шляхом морфометрії гістологічних препаратів ЩЗ автор вираховувала фолікулярно-колоїдний індекс, а одержані дані піддала дисперсійному аналізу. Високі значення дисперсії морфометричних показників відзначали в плодovому періоді онтогенезу. Після народження – дисперсія різко знижується. За даними автора, ця тенденція зберігається до 2-го періоду дитинства, характеризуючи стабілізацію морфофункціонального стану ЩЗ.

Великою актуальністю, на наш погляд, характеризуються роботи 2002-2006 рр. С. М. Калашнікової [152-156], що присвячені дослідженню особли-



востей вікових перетворень ЩЗ людини в широкому віковому плані. Особливу важливість, на думку [8] набуває проблема вікових особливостей організації структур ЩЗ, яка включає питання розвитку і становлення елементів строми і паренхіми, а також інволютивні перетворення тканини органа та виділення найбільш частих варіантів розвитку морфологічної картини ЩЗ.

Варіантну анатомію ЩЗ у постнатальному періоді розвитку вивчали [157, 158]. Автори [157], при допомозі регресійного аналізу, вивели залежність, що дозволяє на базі вивчення морфометричних даних визначити форму часток ЩЗ у дорослих. Описано п'ять варіантів форми часток ЩЗ: правильний еліпсоїд; еліпсоїд, який сплющений у фронтальній площині; еліпсоїд, сплющений у сагітальній площині; видовжений еліпсоїд; укорочений еліпсоїд. Методом найменших квадратів виявлені параметри множинної лінійної регресії показників форми правої та лівої часток ЩЗ у чоловіків та жінок. Перевірка значимості всіх типів множинної регресії із застосуванням дисперсійного аналізу показала достатній ступінь відповідності математичної моделі даним, що отримані під час ультрасонографії. За твердженням [157] вікова динаміка форми часток ЩЗ характеризується білатеральною асиметрією та статевим диморфізмом. Дослідження [158] варіантної анатомії ЩЗ у дорослих встановили, що як у чоловіків, так і у жінок висота і товщина перешийка менші в середній частині, ніж біля правого та лівого країв. В осіб обох статей верхній полюс ЩЗ дуже часто знаходився на рівні нижнього краю щитоподібного хряща, середина бокових часток ЩЗ розміщувалася на рівні нижнього краю перснеподібного хряща. Нижній полюс ЩЗ найчастіше розміщений на середині відстані між нижнім краєм перснеподібного хряща і яремною вирізкою груднини. Як у чоловіків, так і в жінок верхній край перешийка ЩЗ найчастіше знаходився на рівні нижнього краю перснеподібного хряща, а його нижній край – на рівні 4-го кільця трахеї. Тим не менше, відношення нижнього краю перешийка ЩЗ до кілець трахеї змінювалося в широких

межах залежно від форми ЩЗ. Інваріантна синтопія верхнього і нижнього полюсів ЩЗ, середньої частини обох часток, верхнього і нижнього країв перешийка ЩЗ відносно кістково-хрящових утворень шиї, доступних для пальпації, на думку [158], являють собою цінність під час обстеження ЩЗ пацієнтів з метою визначення її розмірів та топографії.

Більшість робіт із дослідження ЩЗ присвячені періоду раннього постнатального онтогенезу [159], або аспектам анатомії та морфології ЩЗ у дорослих [160-163].

Створення цілісної просторово-часової елементарної моделі біологічних систем як основи біології і медицини призвело [155, 164-166] до необхідності виділення рівнів структурно-функціональних одиниць органів (ЩЗ) як форми реалізації міжтканинних відносин.

Наявні дані літератури про особливості будови ЩЗ, її судин і нервів [8, 156, 160, 167], досить повно висвітлюють питання, що стосуються форми, маси, розмірів ЩЗ, гістологічної будови залози, її мікроциркуляторного русла [168-174]. Водночас ці дані досить часто є суперечливими та важко порівнюваними у зв'язку з великою варіантністю, індивідуальною та віковою мінливістю [151], відсутністю досліджень у ранньому пренатальному онтогенезі.

За твердженням [22] ЩЗ починає функціонувати приблизно наприкінці третього місяця, коли в ній стають помітними перші фолікули, що містять колоїд. Фолікулярні клітини продукують колоїд, що служить джерелом тироксину і трийодтироніну. Парафолікулярні, або С-клітини, що походять від ультимобранхіальних тілець, служать джерелом кальцитоніну. З ним перекликається думка [175] про те, що ЩЗ здійснює регулювальний вплив на організм плода і новонародженого, оскільки власне в ці періоди відбувається становлення основних метаболічних процесів (теплоутворення, синтез білків), адаптація новонароджених до постнатального життя. Вже в період 24-26 тижнів внутрішньоутробного розвитку фетальна ЩЗ [175] є високо диференційованим і функціонально активним органом. Про що свідчить

наявність всіх трьох стадій секреторного циклу: синтез і накопичення гормону, його виділення і резорбція, відновлення клітин.

Ряд дослідників [176, 177] вивчали впливи тих чи інших факторів на ЩЗ на різних етапах онтогенезу. Найбільш широкий спектр досліджень ембріологічних, морфологічних та морфофункціональних особливостей ЩЗ за останні роки проведений на лабораторних тваринах: собаках [178-180], щурах [11, 163, 181, 182], кішках [183]; сільськогосподарських тваринах [184, 185].

Цікаві клінічні аспекти морфологічних досліджень ЩЗ подано в роботах [175, 186]. Згідно з твердженнями авторів [186], гестаційний вік не здійснює суттєвого впливу на морфофункціональний стан ЩЗ плодів після 25 тижнів та в новонароджених. У групі мертвонароджених, механізмом смерті яких була антенатальна чи інтранатальна асфіксія, ЩЗ проявляли ознаки підвищеного або різко підвищеного функціонального напруження. До того ж при антенатальній смерті плода явища десквамації були особливо значимими. Вагому групу досліджень ЩЗ складають клініко-патоморфологічні [187-189] та клініко-хірургічні [190, 191] дослідження, які в тій чи іншій мірі спираються на знання пренатального та раннього постнатального онтогенезу ЩЗ.

Таким чином, наявні дані літератури про особливості будови ЩЗ, її судин і нервів досить повно висвітлюють питання, що стосуються форми, маси, розмірів ЩЗ, гістологічної будови залози, її мікроциркуляторного русла переважно в постнатальному періоді онтогенезу людини. Водночас ці дані досить часто є суперечливими та важко порівнюваними у зв'язку з великою варіантністю, індивідуальною та віковою мінливістю, відсутністю та обмеженістю досліджень у ранньому пренатальному онтогенезі. Праць, присвячених порівняльному морфогенезу, розвитку та становленню топографії бронхіогенної групи залоз між собою та органами ротової порожнини з їх похідними, органами дихання, динаміки їх синтопічної кореляції в ранньому періоді онтогенезу людини, нами не виявлено.

**1.3.2. Морфогенез загруднинної залози.** Описання закладки загруднинної залози (ЗЗ) людини та ходу її пренатального онтогенезу ми

виявили в обмеженій кількості джерел [22, 148, 192]. У роботах [22, 148] описання закладки та раннього ембріогенезу ЗЗ дається порівняно з описанням закладки та раннього ембріогенезу ПЩЗ. Виявлені роботи дають фрагментарне, без деталізації часу ембріогенезу та пренатального віку об'єктів дослідження, уявлення про закладку та хід раннього пренатального ембріогенезу ЗЗ людини.

Початок закладки ЗЗ людини описаний [22] як вентральне розростання епітелію III глоткової кишені протягом 5-го тижня ембріогенезу, тоді як епітелій дорсального розростання III глоткової кишені трансформується у нижню ПЩЗ. Зачатки обох цих структур назавжди втрачають свій зв'язок зі стінкою глотки. ЗЗ мігрує в каудальному та медіальному напрямках, „тягнучи” за собою нижню ПЩЗ. Згідно з [22], хоча основна частина ЗЗ швидко рухається до свого остаточного положення у грудній клітці, де вона зливається з відповідною частиною, що мігрувала з протилежного боку, її хвостова частина іноді залишається або врослою у ЩЗ, або як ізольовані „тимусні гнізда”.

За описанням [148], ЗЗ розвивається з ентодерми III глоткової кишені, як і нижні ПЩЗ. На думку автора їх спільне походження лягло в основу того, що нижні ПЩЗ ще називають „тимусними” ПЩЗ, або паратимусом. В ембріонів 13,0-14,0 мм ТКД починається міграція закладок ЗЗ разом із верхніми і нижніми закладками ПЩЗ та ультимобранхіальними тільцями. Внаслідок витягування шийного відділу хребта й опускання серця та великих судин ЗЗ і нижня ПЩЗ опускаються у верхнє середостіння. Згідно з [148] на стадії 20,0 мм ТКД передплода відбувається відділення ЗЗ від нижніх ПЩЗ, котрі залишаються на рівні передньої або задньобочкової ділянки нижнього полюса часток ЩЗ або на рівні тиротимічної зв'язки, рудиментарної структури, що вказує на їх попередній зв'язок.

За всієї багатогранності сучасних досліджень ЗЗ у доступній літературі, при заданій глибині пошуку, інших праць, присвячених порівняльному морфогенезу, розвитку та становленню топографії загруднинної, щитоподібної та прищитоподібних залоз між собою та органами ротової

порожнини з їх похідними, органами дихання, динаміки їх синтопічної кореляції у ранньому періоді пренатального онтогенезу людини, нами не виявлено. Як свідчать дані літератури, об'єктами дослідження для вивчення ЗЗ були як лабораторні тварини [193-198], так і людина [64, 199].

Фрагменти тих чи інших досліджень ЗЗ у пренатальному онтогенезі людини ми виявили в роботах [19, 64, 199, 200].

Вивчення співвідношення перерізу кіркової та мозкової речовини ЗЗ у пренатальному періоді онтогенезу людини [2] у плодів 20-40 тижнів розвитку встановило, що друга половина пренатального періоду онтогенезу характеризується збільшенням площі перерізу кіркової речовини, що, на думку дослідників, вказує на більш високий ступінь диференціювання паренхіми цього відділу ЗЗ до моменту народження.

Вивченню ангиогенезу і гемомікроциркуляції ЗЗ у пренатальному [200-204] та постнатальному [205] онтогенезі людини присвячено велику кількість досліджень. Дослідження [19] мікроциркуляторного русла капсули ЗЗ ембріонів та плодів людини показало велику варіабельність пристосувальних механізмів, які створюють найкращі гемодинамічні умови в капсульному кровотоці й органі в цілому. Показано, що вже із 5-8-го тижнів ембріогенезу в прилеглий до епітеліальної закладки ЗЗ мезенхімі з'являються ангиобласти, а з 9-12-го тижнів – формуються первинні тонкостінні початково недиференційовані кровоносні судини, а вже потім розвиваються артеріальні і венозні судини. У роботі [19] показано, що вже з ранніх періодів розвитку капсулярні судини ЗЗ утворюють анастомотичні зв'язки із судинами окістя груднини, перикарда, плеври, ЩЗ і діафрагми, які забезпечують органу колатеральний кровообіг. На думку авторів [19] дуже рано як в артеріальній, так і у венозній ланці кровоносного русла капсули з'являється локальна або загальна звивистість аж до штопороподібної форми. Починаючи з 13-го тижня і до періоду новонародженості виявляються судини-супутники, а також параартеріальні і паравенозні капілярні сітки, кільця та значна кількість венуло-венулярних анастомозів. Кількість останніх до народження зменшується.

Особливості іннервації ЗЗ у плодів і новонароджених досліджували [206], які показали, що ЗЗ отримує іннервацію від багатьох джерел: як безпосередньо від симпатичних стовбурів, так і через періартеріальне сплетення за груднинної артерії; від блукаючих нервів; від верхніх ділянок переднього серцевого сплетення; від середніх серцевих гілок; від поворотних та діафрагмального нервів.

Поява ендокринної і лімфоцитопоетичної функцій ЗЗ людини в ембріогенезі вивчалась [207-209] на зародках і передплодах людини 3-12 тижнів розвитку. Показано [207, 209], що ендокринна і лімфоцитопоетична функції ЗЗ людини з'являються в різний час: раніше – визначається ендокринна і пізніше – лімфоцитопоетична. Тимулін виробляється епітеліальними клітинами ще в закладці ЗЗ. Він поступає у кров і дистантно діє на лімфоцити первинного органа кровотворення – печінки, забезпечуючи в ній диференціювання Т-лімфоцитів. Об'єднання гормональної і лімфопоетичної функцій [207] у ЗЗ людини настає у віці 7,5-8,0 тижнів ембріогенезу.

У роботах [210, 211] з вивчення ультраструктури ЗЗ плода людини автори показали, що ретикулоепітелій та лімфоцити є основними структурними елементами ЗЗ, які відрізняються гетерогенністю свого складу на різних етапах внутрішньоутробного розвитку плода людини. Між лімфоцитами кіркового та мозкового шарів морфологічно не існує принципово суттєвих відмінностей. Виявлені деякі особливості їх ультраструктури автори пояснюють різними ступенями диференціювання клітин, при яких у кірковій зоні переважають середні та великі лімфоцити, а в мозковій – переважно малі лімфоцити. Функціонально – вони всі тісно поєднані.

Вивчення літератури показало, що основну масу морфологічних досліджень ЗЗ склали дослідження в новонароджених [212] і дітей раннього віку [57, 71, 213-216], дітей підліткового і юнацького віку [217, 218] та дорослих [219-222].

Питання варіантної анатомії ЗЗ і надалі залишаються актуальними. ЗЗ, за твердженням [12], є одним із тих органів, фізіологічні та клінічні дані про

який у даний час випереджають інформацію про його будову, а зовнішня форма часток ЗЗ описана лише в поодиноких роботах. Тому авторами [12] і були досліджені варіанти форми ЗЗ кролика в період пренатального і постнатального онтогенезу. У джерелах літератури ми не знайшли описання варіантної анатомії ЗЗ людини в пренатальному онтогенезі.

Нами не виявлено робіт, присвячених варіантній анатомії ЗЗ людини в пренатальному онтогенезі. Ми знайшли роботи, присвячені вивченню розмірів ЗЗ у дітей грудного віку та анатомічних варіантів форми ЗЗ у дорослих [223, 224]. Результати досліджень [224] показали, що середні величини і діапазон коливань макропараметрів ЗЗ у чоловіків є вищими, ніж у жінок. Статеві відмінності в будові ЗЗ чітко виявляються в кількості та асиметрії його часток [223-225]. ЗЗ дорослої людини [225] проявляє лівобічну асиметрію. Симетрія часток ЗЗ трапляється досить рідко: у 3,6% випадків – за довжиною, у 6, 3% випадків – за шириною, а частіша за шириною – у 24% випадків [225]. Статеві відмінності асиметрії часток ЗЗ виражаються [225] в переважанні лівобічної асиметрії над правобічною в чоловіків за довжиною, шириною і товщиною відповідно у 2,18; 1,43; 1, 61 рази, а в жінок – у 1,33; 1,64; 1,35 рази. Таким чином, ЗЗ у дорослих [220] продовжує залишатись органом, який постійно змінює свою макроструктуру, а ширина індивідуальних відмінностей будови ЗЗ має різноспрямований характер.

Революційне значення для вивчення пренатального морфогенезу ЗЗ мають роботи Запорізької морфологічної школи [226-228], які послужили основою до створення концепції про роль внутрішньоутробно проникаючих антигенів у морфогенезі ЗЗ і лімфоїдних органів. Вплив екзо- і ендогенних факторів на організм матері під час вагітності призводить [226] до порушень морфогенезу внутрішніх органів, що проявляється дисбалансом чітко детермінованої просторової структури тканин. В основі дисбалансу лежить порушення адгезії, міграції, проліферації клітин, міжклітинних і клітинно-матриксних взаємовідношень [229]. Все це дозволило зробити значимий крок у вивченні патогенезу, поширення і профілактики ряду захворювань дітей

раннього віку, що згідно з рекомендаціями ВООЗ є важливою складовою частиною національних програм збереження здоров'я населення і основою планування медичної допомоги [230]. Актуальність проблеми діагностики [231-233], лікування та профілактики природженого [61] або набутого синдрому збільшеної ЗЗ у дітей визначається його значною поширеністю (від 3,5% до 29,9% випадків), високим відсотком [234] супутніх уроджених вад розвитку (серцево-судинної, нервової, дихальної, ендокринної систем, сполучної тканини тощо) та стигм дизембріогенезу, а також значною схильністю цих дітей до інфекційно-запальних бронхолегеневих захворювань [61, 218, 235-237]. Створення концепції про роль внутрішньоутробно проникаючих антигенів у морфогенезі ЗЗ і лімфоїдних органів [226-228] ініціювало серію експериментальних морфологічних досліджень ЗЗ [238-242] як за її участі, так і за умови тимектомії [243-246].

Роботи з описання сучасних поглядів на процеси ембріонального морфогенезу ЗЗ людини дають фрагментарне (без деталізації часу ембріогенезу та пренатального віку об'єктів дослідження) уявлення про закладку та хід раннього пренатального ембріогенезу ЗЗ людини. За всієї багатогранності сучасних досліджень ЗЗ у доступній літературі нами не знайдено праць, присвячених порівняльному морфогенезу, розвитку та становленню топографії загруднинної, щитоподібної та прищитоподібних залоз між собою та органами ротової порожнини з їх похідними, органами дихання, динаміки їх синтопічної кореляції в ранньому періоді пренатального онтогенезу людини. Наявні дані літератури про особливості будови ЗЗ, її судин і нервів досить повно висвітлюють питання, що стосуються форми, маси, розмірів ЩЗ, гістологічної будови залози, її мікроциркуляторного русла переважно в постнатальному періоді онтогенезу людини. Водночас ці дані досить часто є суперечливими та важко порівнюваними у зв'язку з великою варіантністю, індивідуальною та віковою мінливістю, відсутністю та обмеженістю досліджень у ранньому пренатальному онтогенезі.

**1.3.3. Морфогенез прищитоподібних залоз.** Серед сучасних наукових джерел нами виявлено всього дві роботи [22, 148] з частковим описанням



раннього пренатального онтогенезу прищитоподібних залоз (ПЩЗ) людини. Автори [148] вказують, що ПЩЗ розвиваються з ентодерми III та IV глоткових кишень. Диференціювання тканини ПЩЗ починається на стадії 8-10 мм ТКД ембріона. Нижні ПЩЗ виникають із дорсальної частини III глоткової кишені. Тому їх позначають ПЩЗ III. Загруднинна залоза, як вказувалось у підрозділі 1.3.2, розвивається із вентральної частини цієї ж глоткової кишені, що є причиною того, що нижні ПЩЗ ще називають „тимічними” парашитоподібними залозами, або паратимусом. Верхні ПЩЗ в ембріогенезі з’являються із дорсальної частини IV глоткових кишень. Тому їх позначають ПЩЗ IV. Об’єднання п’ятої глоткової кишені з четвертою веде до формування „каудального фарингеального комплексу”, який включає в себе не тільки ПЩЗ IV, але й ультимобранхіальні тільця (латеральні зачатки ЩЗ) і вентральний дивертикул. Тому ПЩЗ IV ще називають „щитоподібними” ПЩЗ.

Описуючи закладку ПЩЗ, [22] вказує на те, що протягом п’ятого тижня ембріогенезу епітелій дорсального розростання III глоткової кишені трансформується в нижню ПЩЗ, тоді як вентральне розростання формує ЗЗ. Зачатки обох цих структур назавжди втрачають свій зв’язок зі стінкою глотки і нижня ПЩЗ мігрує в каудальному та медіальному напрямках услід за мігруючою закладкою ЗЗ. У подальшому прищитоподібна тканина (нижня ПЩЗ) третьої глоткової кишені остаточно локалізується на дорсальній поверхні ЩЗ, власне формуючи нижню ПЩЗ. Згідно з [22], епітелій дорсального розростання четвертої глоткової кишені утворює верхню ПЩЗ. Коли ПЩЗ втрачає контакт зі стінкою глотки, вона прикріплюється до мігруючої в каудальному напрямі ЩЗ і, врешті, локалізується на дорсальній поверхні цієї залози як верхня ПЩЗ.

У роботах [9, 18, 55] фрагментарне висвітлення знайшли особливості розвитку ПЩЗ у плодовий період розвитку людини і новонароджених [18, 55] та вікові особливості ПЩЗ у постнатальному онтогенезі [9]. Трапляються розрізнені та поодинокі дані з описання морфологічних особливостей ПЩЗ у тварин [13] за умов фізіологічної норми.

Більш широким є спектр методів діагностики патології ПЩЗ [247-249], досліджень морфологічних та клініко-патоморфологічних особливостей ПЩЗ у дорослих при патологічних станах [70, 250-253] та їх хірургічному лікуванні [73, 74].

Згідно із отриманими результатами пошуку літератури очевидним є дуже мала кількість робіт із дослідження ембріогенезу ПЩЗ та відсутність у сучасних джерелах праць, присвячених дослідженню раннього пренатального онтогенезу ПЩЗ як людини, так і тварин. Вказані дослідниками [22, 148] дані носять фрагментарний і розрізнений характер, вимагають корегувань у дослідженні пренатального ембріогенезу ПЩЗ людини з урахуванням віку (довжини в мм ТКД) об'єктів дослідження. Описання порівняльного морфогенезу в групі бронхіогенних залоз (із щито-подібною та загруднинною залозами) вимагають подальшого вивчення та уточнення в динаміці пренатального розвитку з уточненням походження (екто- чи ентодермального) джерел закладок. Очевидною, на наш погляд, є відсутність у сучасних джерелах праць, які були б присвячені вивченню порівняльного морфогенезу ПЩЗ у групі бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз із органами та структурами ротової порожнини людини в ранньому пренатальному онтогенезі, що робить таке дослідження актуальним.

#### **1.4. Особливості диференціювання зачатків бронхіогенних залоз та похідних передньої кишки**

Всі клітини схожі одна на одну [254] за принципом структурної організації, і водночас вони значно відрізняються біохімічними елементами складових їх структури. Особливо легко це простежити при порівнянні організації, структури клітинної поверхні в про- і еукаріотичних клітин [255-257]. Оскільки на поверхні мембрани клітини розміщені різноманітні вуглеводні рецептори, їх детекція специфічними лектинами – важливий

елемент у діагностиці фізіолого-біохімічного стану клітини. Різноманітність моносахаридів дуже велика, однак найчастіше до складу олігосахаридів еукаріотичних клітин входять глюкоза (Glc), N-ацетилглюкоза (NAcGlc), галактоза (Gal), N-ацетилгалактоза (NAcGal), маноза (Man), фукоза (Fuc), N-ацетилнейрамінова, або сіалова кислота (NAcNeu) [254, 258].

Застосування лектинів як молекулярні зонди у вивченні закономірностей клітинної фізіології, виділенні і дослідженні біологічно активних речовин, біоефектори, діагностичні реагенти у ізосерології, клініко-лабораторних і патоморфологічних дослідженнях, лікарських препаратів – далеко не повний перелік основних напрямів використання лектинів у сучасній біології і медицині [259, 260].

Різноманітні можливості прикладного застосування лектинів – наочна ілюстрація основного принципу біотехнології – адаптації механізмів і процесів, використаних живою природою в біологічних об'єктах для вирішення практичних завдань людини [66, 74, 261].

Одна з перспективних можливостей прикладного використання лектинів, як біологічно активних речовин, лежить у галузі морфології [257]. Незважаючи на відомі досягнення і вдосконалення імуногістохімічних методів, селективне гістохімічне виявлення окремих типів і субпопуляцій клітин, тканинних екстрацелюлярних структур, залишається актуальним завданням сучасної морфології [74, 260, 261].

Існує певна аналогія між методами лектиногістохімії та імуногістохімії. Гістохімічні методи з використанням антитіл і лектинів наділені приблизно однаковою чутливістю, подібними механізмами протікання гістохімічних реакцій і принципів візуалізації місць зв'язування лектинів та антитіл у тканинах. На відміну від антитіл лектини [262-265] взаємодіють тільки з вуглеводними детермінантами біополімерів. Гістохімічні методи із застосуванням лектинів за чутливістю і селективністю виявлення окремих типів і субпопуляцій клітин не поступаються імуногістохімічним методам і навіть переважають такі.

У роботі [254] вказано на одну ще малодосліджену, але дуже цікаву роль ендогенних лектинів – це роль в акті розмноження та початковому етапі розвитку макроорганізмів – ембріогенезі. У цьому плані цікавими і дуже актуальними є дослідження [266, 267], де, використовуючи методи лектиногістохімії, автори вивчали експресію специфічних глікокон'югатів плазмолемі сперматозоїдів у пацієнтів із нормальною спермограмою та неплодних пацієнтів із кількісними та якісними змінами сперми. Дуже важливими є дослідження ролі лектинів у процесах диференціювання заплідненої яйцеклітини. Так звані ембріональні лектини на різних етапах розвитку яйцеклітини – дроблення, гастрული, нейрули (згідно з даними ембріологів), - відіграють важливу роль у формуванні нормального або анормального організму [254].

Тенденцію до вибіркового нагромадження специфічних глікокон'югатів, яку вперше виявляють клітини зародків у період гастрულიзації, зберігають клітини і тканини статевозрілих тварин і людини. Впродовж гісто- і морфогенезу, подальшого набуття органами і системами дефінітивної структури, зростає різниця між окремими популяціями клітин за складом і топографією рецепторів лектинів [268-270]. У зв'язку з цим, використання мічених лектинів відкриває нові широкі можливості селективного гістохімічного вивчення певних різновидів клітин, неклітинних структур тканин і органів [271].

На сьогодні, при значній кількості (більш як 2000) очищених і охарактеризованих препаратів лектинів, арсенал лектинів, що використовуються для гістохімічних досліджень, є досить обмеженим [257]. Аналіз даних літератури показує, що окремі публікації присвячені вивченню питань лектиногістохімії з використанням одного-трьох лектинів [272, 273]. Більш широку групу лектинів (із 7 лектинів) застосовано [274] для вивчення морфологічних, гістохімічних особливостей і глікокон'югатів децидуальної оболонки та плаценти у породіль із залізодефіцитними анеміями, причин виникнення у них післяпологових ендометритів.

Роботи [275-283] показали нові можливості вивчення нервової тканини

за допомогою лектинів. Вивчено [284, 285] вплив характеру і дози опромінення на активність реакції рецептор-лектин у ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

На функціональну спеціалізацію рецепторів різних лектинів, ознакою якої є експресія одних лектинів, маскування або інтерналізація інших у процесі реалізації міжклітинних взаємодій у конкретних умовах, що виникають на тому чи іншому етапі онтогенезу, вказували [286-289]. Виявлена принципова можливість отримання протипухлинних вакцин за допомогою цитотоксичних лектинів, виділених із культуральної рідини мікробної культури *B. subtilis* 7025 [290].

За значної кількості робіт, які проводяться з лектинами як інструментами морфологічних [291-297] і ембріологічних досліджень [298-301], привертає увагу відсутність узагальнюючих робіт, які були б присвячені лектиногістохімічним дослідженням раннього пренатального онтогенезу бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз та їх порівняльному морфогенезу з органами ротової порожнини та їх похідними, і порівняльному морфогенезу з органами дихання. На недостатність вивчення молекулярно-біохімічних аспектів еволюції тканин вказує [302] та відзначає, що вуглеводи глікокалікса, що формується, відіграють вирішальну роль у зчепленні клітин та беруть участь у регуляторних процесах гальмування їх росту.

Визначення ролі імунної системи (у т.ч. загруднинної залози) у процесах морфогенезу та формуванні цілісності організму є однією із актуальних проблем біології [227]. Як вказують автори [258, 303], використання лектинів для вивчення процесів морфогенезу є перспективним напрямом у розвитку морфології та молекулярної біології.

У ході пошуку літератури ми не виявили робіт з описанням лектиногістохімічних досліджень ЩЗ у пренатальному онтогенезі людини і тварини. Знайдено поодинокі роботи [298] з вивчення особливостей розподілу структур, що містять рецептори до лектину арахісу, у 33 щурів у

ранньому постнатальному періоді онтогенезу. Обґрунтування можливості застосування лектинів у як селективні гістохімічні маркери клітин паренхіми ПЩЗ наведено у віковому аспекті авторами [304, 305].

Дослідження перерозподілу глікопротеїдних рецепторів клітин ПЩЗ за умов норми та розвитку первинного гіперпаратиреоїдизму в дорослих проведено [306-308] із використанням лектинів різної вуглеводної специфічності. Цитотопографія рецепторів лектинів структурних компонентів ПЩЗ при розвитку пухлинних процесів показана [309-311] у дорослих.

На противагу відсутності узагальнюючих робіт, які були б присвячені лектиногістохімічним дослідженням раннього пренатального онтогенезу бронхіогенної групи залоз людини, порівняльному морфогенезу окремих органів ротової порожнини та їх похідних, порівняльному морфогенезу органів дихання, присвячено ряд ґрунтовних (можна сказати, класичних) робіт як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників.

Згідно з одностайною думкою переважної більшості авторів [20, 26, 312-315] першим зачатком ротової порожнини є ектодермальна западина – ротова ямка або бухта. Вважають, що вона виникає наприкінці першого місяця ембріонального розвитку між лобним відростком і першою зябровою дугою у вентральній ділянці голови в процесі занурення зовнішньої ектодерми в напрямку до сліпого мішкоподібного завершення краніального краю передньої кишки. Стінка ротової ямки ектодермальним шаром свого дна прилягає до ентодерми первинної кишки, у результаті чого на стику закладки первинної ротової порожнини і кишки утворюється двошарова, косо розміщена перетинка – ротоглоткова мембрана. В середині 4-го тижня ембріонального розвитку відбувається перфорація мембрани, завдяки чому виникає безпосереднє з'єднання кишки із зовнішнім середовищем. Після розриву глоткової мембрани початкова частина передньої кишки приєднується до ротової бухти і разом з нею бере участь в утворенні первинної ротової порожнини. Особливо слід наголосити, що між

ектодермальним і ентодермальним відділами ротової порожнини немає різко визначених меж. Ряд авторів [24, 365] стверджують, що на місці ротоглоткової мембрани виникає невеликий дивертикул – кишеня Сесіля, який виступає природною межею двох зародкових листків і залягає позаду кишені Ратке – закладки передньої частки гіпофіза. Інші автори [316-318] вважають, що з ектодерми ротової бухти розвивається епітелій (Е) присінка рота, а епітеліальна вистілка решти ротової порожнини, глотки і стравоходу бере свій початок із матеріалу прехордальної пластинки. Прехордальна пластинка, на їх думку, є занурення в глибину зародка (у процесі гастрюляції) ділянки ектодерми, що виявилась у складі внутрішнього зародкового листка. У доступній літературі ми не знайшли доказів існування прехордальної пластинки у вищих хребетних та людини, хоча до утворень, що беруть свій початок від первинної ектодерми первинної ротової порожнини, відносять носові хоани, піднебіння, передню частину язика (верхівку та тіло), присінок рота, зубну емаль, слинні залози і кишеню Ратке [116, 312, 319, 320]. Слід відзначити, що не всі автори відносять слизову язика до ектодерми, а вважають її, як і слизову кореня язика, дериватом передньої кишки. Дослідження 15 моноклональними антитілами вмісту цитокератинів в епітеліоцитах слизової оболонки ротової порожнини і слизової піднебіння та ясен [321] у передплодів людини віком від 10 до 23 тижнів ембріогенезу встановило їх однакову й одночасну динаміку появи та зникнення з епідермоцитами шкіри, які, безсумнівно, мають ектодермальне походження.

Складні морфогенетичні процеси, зв'язані з розростанням щелепних, піднебінних і носових відростків та розвитком лицевої частини черепа, призводять до формування носової та ротової порожнин [20, 314, 322, 323]. Основу цих перетворень складають епітеліо-мезенхімні кореляції [312, 324]. Диференціювання епітеліального шару слизової ротової порожнини відмічено досить рано, починаючи з шести тижнів ембріогенезу [312, 322]. Але за даними [325-327], вже після занурення ектодерми і утворення ротової ямки її епітелій (Еп) відрізняється від решти шкірного Еп за межами ротової

ямки дещо більшою товщиною шару. Перетворення епітеліального пласта в первинній ротовій порожнині відбувається нерівномірно: найшвидше воно спостерігається в ділянці спинки язика, закладки піднебінних відростків, зачатків щік і зв'язане з диференціюванням прилеглої мезенхіми (Mx) [116]. Поява чітко вираженої багат шаровості відноситься різними дослідниками до різних термінів розвитку і залежить від відділу ротової порожнини [328, 329]. Цікаво відмітити те, що вже у 10-20 тижнів розвитку в епітелії слизової оболонки ротової порожнини простежується специфічна локалізація антигенів груп крові, яка змінюється паралельно з появою перших гістологічних ознак кератинізації [330, 331]. За [331], гранули кератину з'являються в 13-15-тижневих плодів, а паракератоцити – у 17-19-тижневих плодів. Ортокератинізація, типова для Еп ясен і твердого піднебіння дорослої людини, під час внутрішньоутробного розвитку не спостерігалась.

Більша частина Mx обличчя, за винятком тієї, яка формує поперечно посмуговані м'язи, має ектодермальне походження: із клітин нервового гребеня. Вони формують сполучну, хрящову і кісткову тканину, а також пульпу зубів. Під час ембріонального періоду Mx, прилегла до ектодермального Еп ротової порожнини і закладки зубів, продукує FRAC-1 – потенційний активатор транскрипції [332], який здійснює стимулювальний вплив на проліферацію епітелію. В агрегованій Mx під епітеліальними закладками зубів, слинних залоз і язика виявлено продукцію білка, який регулює гени sFRP1, sFRP2 і sFRP4 в епітеліальних клітинах [333]. Дані факти, доповнені дослідженнями [27, 117, 126, 334], дозволяють визнати стимулювальні впливи Mx на проліферацію і диференціювання Еп ротової порожнини та її похідних. Диференціювання Еп і Mx закладок поєднане з більш глибокою внутрішньою перебудовою ядер клітин порівняно до їх вікових змін [27], а в анатомічно близьких зонах автором виявлено тісний „регіональний зв'язок” між епітеліальною тканиною та ембріональною сполучною тканиною. Ядра клітин вже достовірно відрізняються розмірами до моменту появи морфологічних відмінностей між різними варіантами



епітеліїв та похідних мезенхіми ротової порожнини [335]. Подібні епітеліо-мезенхімні і епітеліо-сполучнотканинні взаємодії є високо специфічними.

На 6-7-му тижнях ембріогенезу із Еп ротової порожнини розвивається закладка першої генерації зубів [26]. Еп закладки, як і Еп ротової порожнини, походить із ектодерми [26, 336]. Морфогенез і диференціювання клітин під час розвитку зуба контролюється реципрокною взаємодією між Еп та Мх [337, 338]. Тканинні взаємодії представляють собою один із типів локальних механізмів, які управляють розвитком багатьох органів [339]. Однак молекулярні механізми цих взаємодій, як і сигнальні молекули, що беруть у них участь, у більшості випадків досліджені ще мало. Відомо, що міжклітинні взаємодії за участі молекул адгезії – кадгерину – веде до міграції і диференціювання клітин зубів і Еп ротової порожнини всіх стадій розвитку [340].

Формування зубної Мх із недиференційованої щелепної Мх, яка походить із нервового гребеня, являє собою теж результат епітеліо-мезенхімної взаємодії [341]. Презумптивний Еп зуба, що впливає на мезенхімальний компонент зубного зачатка, спочатку наділений здатністю до формування зуба [339]. Позаклітинний матрикс, за даними [342], теж відіграє важливу роль у тканинній взаємодії.

Новий підхід до аналізу раннього гістогенезу в людини із застосуванням методу виявлення рецепторів лектинів для вивчення ембріональної закладки зуба в практиці вітчизняної науки застосовано [117, 343].

Розвиваючи дослідження [339, 344-347] ряд вітчизняних дослідників [348, 349] шляхом лектиногістохімічного дослідження клітин Еп і Мх похідних первинної ротової порожнини описали генетично детермінований у процесі диференціювання перерозподіл рецепторів лектинів, які є біологічно активними сполуками, здатними зумовлювати морфогенетичні і формотворчі процеси в ході нормального індивідуального розвитку організму. Згідно з [348], диференціювання Мх в ембріональну сполучну тканину в органах ротової порожнини з її похідними, органах дихання та закладці підшлункової залози відбувається асинхронно і подібно.

Із Еп переднього відділу порожнини рота закладаються три пари великих слинних залоз: привушні (ПСЗ), піднижньощелепні (ПНЩСЗ) і під'язикові (ПЯСЗ). Аналіз опублікованих наукових робіт показує, що в останні роки великі слинні залози людини все більше привертають увагу багатьох дослідників, котрі працюють на клітинному і субклітинному рівнях, у зв'язку зі складністю їх постнатального розвитку й адаптивних механізмів [350-355] слиновиділення, вмісту в їх секреті важливих травних ферментів та біологічно активних речовин [356-359], їх належністю до імунокомпетентних органів [360-362] і реакцією на ті чи інші захворювання [363-365].

Зачатки великих слинних залоз появляються гетерохронно, а процес їх розвитку проходить в основних рисах подібно [128, 366, 367]. У більшості авторів ектодермальне походження всіх трьох пар залоз не викликає сумніву [29, 368]. Підкреслюючи ектодермальне походження ПЯСЗ [368] повідомляє, що вона розвивається з відростка медіальної частини ПНЩСЗ.

Як справедливо вважає [367], ріст і морфогенез слинних залоз визначається тривалими взаємодіями між закладками епітеліальних трубочок залоз та прилеглою Мх. Початкові і наступні етапи розвитку епітеліальних закладок зумовлені індукуючим впливом Мх [26]. Галуження епітеліальних тяжів також індукується впливом Мх [26]. М відіграє важливу роль у галуженні великих слинних залоз через зміни в складі позаклітинного матриксу і макромолекул, з'єднаних із базальною мембраною епітеліальних клітин [30, 368-370].

Сучасні можливості аналізу епітеліо-мезенхімних взаємодій у процесі гістогенезу великих слинних залоз дозволили виявити, що в органних культурах органогенез залоз лабораторних тварин проходить так, як і в організмі людини [24, 119, 120]. За допомогою загальногістологічних і кількісних морфологічних методів [120] вивчено вплив на ядерний апарат клітин ПСЗ людини корелятивних взаємовідношень між Еп і Мх та ембріональною сполучною тканиною в ході її нормального генетично детермінованого ембріонального гістогенезу. Відзначено, що власне унікальний морфогенез органа в перші 12 тижнів ембріогенезу ПСЗ

зумовлений епітеліо-мезенхімною взаємодією. Відзначено [119] наявність відмінностей у термінах настання етапів диференціювання Еп і Мх похідних ПСЗ та визначено період (10-11 тижнів ембріонального розвитку) найбільш різких переходів у процесі ембріонального гістогенезу. За відсутності Мх епітелій залоз не утворює галужень [24] і стає одношаровим. За даними [28, 371], Еп слинних залоз характеризується здатністю до росту з галуженням і за умови відсутності механічного контакту з Мх, хоча для цього необхідними є відповідний позаклітинний матрикс і вплив Мх.

Важливим для коректних епітеліо-мезенхімних взаємодій є те, з якого органа походить Мх. Так, при культивуванні епітелію ПНЩСЗ із Мх легень остання може індукувати галуження Еп слинних залоз [23, 133, 372]. Ріст і диференціювання ПСЗ краще відбувається під впливами Мх ПСЗ і ПНЩСЗ, ніж підшлункової залози [24].

Регулювальні впливи на проліферацію і диференціювання Еп слинних залоз здійснюють багато молекул, які включають фактори росту, клітинної адгезії і компоненти позаклітинного матриксу [31, 33, 369, 373, 374]. Дезінтеграцію Еп клітин слинних залоз у культурі тканини викликає цитохалазин В [375] та блокування фолістатином виділеного Мх морфогена активіну [376].

Відомо, що в органах і тканинах полісахариди (Пс) є пластичним і енергетичним матеріалом [377]. Пс, становлячи суттєву частину компонентів слизу, секрету залоз, основної речовини сполучної тканини, відіграють важливу роль у забезпеченні нормальних фізіологічних процесів, тому вивчення динаміки змін вмісту і розподілу різних полісахаридних компонентів у організмі має велике значення. Сьогодні як селективні і чутливі зонди, що дозволяють вивчати розподіл вуглеводовмісних молекул – глікокон'югатів – на послідовних етапах морфогенезу, застосовують лектини (Лк) [66, 67, 72]. Ми виявили велику кількість робіт з описанням динаміки мінливості рецепторів Лк у ході постнатального становлення і функціонування слинних залоз у лабораторних тварин [55, 378-386] та

людини [348, 364, 365, 387-390]. Значно менше вивчено при допомозі Лк розподіл глікополімерів у великих слинних залозах людини після народження. Результати дослідницького пошуку містяться всього в кількох роботах [390-393].

У слизовій оболонці ротової порожнини в постнатальному періоді розвитку людини теж виявлено місця зв'язування Лк різної вуглеводної специфічності, хоч ця проблема ще далека від свого кінцевого вирішення [347, 394-398].

Незважаючи на важливу роль Лк-рецепторних взаємодій в ембріональному розвитку тканин і органів, робіт, присвячених вивченню розподілу рецепторів лектинів у бронхіогенних (щитоподібній, загруднинній, прищитоподібних) залозах людини в ранньому пренатальному онтогенезі, не виявлено. Очевидно, такі дослідження при допомозі Лк не проводились.

Згідно з більшістю авторів, перша закладка органів дихання з'являється у зародків 3,0-3,5 мм ТКД, що відповідає кінцю третього [123] або початку четвертого тижня ембріогенезу [121, 399]. Ця закладка має вигляд дивертикулоподібного випину стінки передньої кишки в мезодерму целома.

Дивертикул дає початок епітеліальній вистілці і зв'язаним із нею залозам трахеї, гортані і бронхів, а також респіраторному Еп альвеол. Дискусійним залишається питання про походження епітеліальної вистілки трахео-пульмональної закладки. Частина дослідників відносить цей Еп до ектодермального, який перемістився в передню кишку шляхом меторизису [400], при якому відбувається зміна тканинного складу органа, а не анатомічних відношень. При меторизисі спостерігається спадково закріплене переміщення меж між сусідніми зачатками і відповідно між їх тканинними похідними [401]. Автор визначив меторизис як складовий компонент ембріонального гістогенезу. Ряд дослідників [88] пояснюють подібність Еп легень з ектодермальними похідними гіпотезою „інтерференції детермінації”. Інші дослідники [402] вважають, що Еп трахеї і легень походить із ектодермальної прехордальної пластинки.

Величина ядер клітини – достовірний показник структурно-функціонального статусу клітин і тканини в цілому [403]. У роботі [404] простежено динаміку зміни розмірів ядер клітин Еп і прилеглої Мх бронхів у 1,5-місячних передплодів та плодів 3-го місяця розвитку. Постійне зниження ядерно-цитоплазматичного відношення хрящових клітин трахеї описано [405]. Найбільш інтенсивні темпи зниження цього співвідношення відзначали в першій половині внутрішньоутробного періоду розвитку.

Походження органів дихання в ембріогенезі людини з позицій сучасних біометричних досліджень науково обґрунтовано [121, 334]. За даними каріометрії з подальшою сучасною статистичною обробкою, автор [121] показала, що ядра клітин Еп і Мх похідних трахеї і легень людини та динаміка їх змін в ембріогенезі близькі до розмірів і динаміки змін ядер клітин Еп ектодермального походження і клітин Мх та ЕСТ, що контактує з епітеліальними клітинами ектодермального походження. А все це дозволило [121] віднести трахею і легені до дериватів ектодерми.

Рівноцінні висновки отримані [126] при дослідженні порівняльного морфогенезу підшлункової залози, дихальної системи і ротової порожнини. Автором [126] показано, що унікальний морфогенез досліджуваних органів зумовлюється епітеліо-мезенхімальними взаємодіями, а динаміка зменшення розмірів ядер клітин Еп і Мх закладок, яка корелює зі збільшенням ТКД об'єктів дослідження та оцінена на підставі регресивного аналізу, дозволяють зарахувати дихальну систему до закладок ектодермального походження.

Дозрівання і ріст легень – це два зв'язаних у часі феномени. Головний регуляторний механізм дозрівання легень складний і, очевидно, основну роль у морфологічному рості органа та клітинному диференціюванні Еп під час розвитку відіграють епітеліо-мезенхімальні відношення [126, 405, 406]. Характерне галуження бронхіального дерева визначається безперервним індукційним впливом прилеглої Мх [32, 123]. Якщо видалити прилеглу Мх, то галуження бронхів не відбувається [407, 408]. Тоді як робота [409] підтверджує, що Мх навіть у дорослих здатна викликати галуження

епітеліальних клітин трахеобронхіального Еп.

Автор [410] повторно провів класичне дослідження із взаємодії дистальної Мх із трахеєю і дослідив типові дистальні епітеліальні трубочки, що формуються, використовуючи сурфактант-супутній білок С (SP-C) як маркер клітин, характерних для великих епітеліоцитів альвеол [410-413]. За його даними, SP-C матрична РНК експресувалась у клітинах трубочок, що галузились, стимулюючи дистальне галуження, але впродовж недовгого часу розвитку легень.

Таким чином, безсумнівно ясно, що власне епітеліо-мезенхімні взаємовідношення зумовлюють галуження і диференціювання легень, але механізми цього і до сьогодні ще не є зрозумілими. Кроком у розв'язанні цієї проблеми є робота [414], де автор виділив ліпофібробласти, які прилягають до закладок бронхів у щурів. Групи дрібних ліпідних пухирців, що формуються і поступають на клітинну поверхню в місцях контакту Мх і Еп структур, як припускає автор [414], є посередниками епітеліо-мезенхімних взаємовідношень. Молекулярні механізми, які втягнуті у формування легеневого малюнка погано зрозумілі і все ще у значній мірі невідомі. Регуляторні молекули, які керують галуженням і диференціюванням легень, мабуть формують ланцюг подій, що включає в себе фактори росту (продуковані Мх і ЕСТ), передачу сигналів, молекули адгезії, клітинні впливи через стимулятори і інгібітори активності генів та фактори транскрипції, що присутні як в Еп, так і в Мх [122].

Активацією генів, які регулюють проліферацію клітин, керують фактори росту, котрі діють як позитивні чи негативні регулятори [32]. Епідермальний фактор росту (EGF) – головний приклад стимулювального фактора росту. Експериментальні роботи, проведені на ранніх зародках мишей [415-417], виявили зв'язування EGF зі всіма клітинами легень і більш за все з клітинами бронхіальних кінців. EGF-рецептори експресувались тут же. Додавання EGF у культуральне середовище стимулювало галуження легень. Якщо при цьому додавали і ретиноеву кислоту, то галуження

відбувалось ще швидше. У ембріонів людини вивчено вміст рецепторів трансформувального фактора росту  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), члена родини EGF.

Інші поліпептидні фактори росту, які стимулюють епітеліальний синтез ДНК, не проявляють яскравого впливу на розвиток легень. Наприклад, тромбоцитарний фактор росту (PDGF) [418] локалізується як в Еп, так і в Мх.

Трансформувальний фактор росту- $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) [419] посилює епітеліальну проліферацію при стимуляції прилеглої до епітелію Мх. Секреція цього протеїну вища в клітинах проксимальних відділів бронхів, ніж на верхівках бронхіальних бруньок [420].

Відомі також інші фактори росту: людський фактор росту кератиноцитів (KGF/KGF-7), гастрит-реалізуючий поліпептид (GRP) [421], фактор росту ФБ (FGF), різноманітні ксенобіотики [422], судинний ендотеліальний фактор (VEGF) [423], фактор некрозу пухлин (TNF) [424], NO [362, 425-427], що впливають на галуження і цитодиференціювання легень.

На думку [32] нерозчинні макромолекули базальної мембрани (БМ) і глибше розміщеного позаклітинного матриксу можуть відігравати роль фізичного бар'єра або капканів для окремих молекул, наприклад, фактора росту або інших системних факторів. Ці макромолекули діють як структурні елементи в процесі галуження легень і диференціювання клітин [428]. Мх відіграє роль у галуженнях легень через зміну в складі позаклітинного матриксу і макромолекул, які з'єднані з БМ епітеліальних клітин [32, 429], що підтримує Еп і утворюється винятково з Еп. Базальна мембрана Еп ембріональних легень складається із сітчастої структури, що включає набір різних колагенів, об'єднаних із решіткою ГП ламініну [430]. ГП ламінін відіграє важливу роль у морфогенезі повітроносних шляхів і суттєво необхідний для формування БМ [430], розміщуючись у ній по всьому Еп бронхіальних гілок і прилеглої до бронхіальних бруньок компактної Мх. ГП тенасцин – другий головний компонент БМ епітелію легень, що трапляється як заміна варіантів його фібронектин-подібних повторів [431, 432]. Тенасцин локалізується в БМ бронхіальних бруньок і прилеглої Мх [433], тоді як

проксимальні відділи бронхів забарвлюються менш інтенсивно. Колаген теж долучений до галуження бронхів [32]. Він присутній як у БМ Еп, так і в прилеглий ЕСТ.

Під час розвитку легень БМ формує безперервний шар у проксимальних ділянках галуження бронхів і має розриви в дистальних ділянках галуження [434]. Встановлено наявність близьких контактів між Еп і Мх клітинами в місцях розривів. Можливо, що такі контакти зрівноважують епітеліо-мезенхімні взаємодії та ініціюють епітеліальне галуження як легень, так і галуження деяких інших органів (слинних залоз, молочної залози), що розвиваються [339].

У роботі [344] вказується, що диференціювання Мх трахеї і легень здійснюється у двох основних напрямках: один супроводжується формуванням клітинно-волокнистих сполучнотканинних структур, а інший – веде до формування волокнисто-хрящової оболонки. При цьому вказані утворення в процесі розвитку набувають специфічних рис будови, але зберігають генетичну, морфологічну і функціональну спільність, оскільки всі вони мають мезенхімне походження і виконують опорну та формоутворювальну роль. Ранній гістогенез волокнистого каркаса підшлункової залози і легень у людини вивчали [435]. Визначено початкові терміни, вік і місце появи перших ознак диференціювання Мх легень порівняно з Мх підшлункової залози.

Визначення гістотопографії різних груп ГП і ГПМ є дуже важливим питанням. Питанням гістохімічних і лектиногістохімічних змін у пренатальному ембріогенезі людини присвячені поодинокі дослідження. У доступній літературі ми не знайшли робіт із порівняльного ембріогенезу органів із органами бранхіогенної групи залоз людини.

Основна частина наявних робіт стосується вмісту Гг. У класичній роботі [404] проведено вивчення змін вмісту і локалізації Гг, ГАГ, рибонуклеопротейнів та інших біологічно активних сполук легеневої тканини на різних стадіях ембріонального розвитку в ссавців та людини. Показано,



що активність та вміст вивчених речовин у Еп тканині бронхів вище, ніж у Мх. Гг виявляється в епітеліальних клітинах, які ростуть, і зникає із дозріванням цих клітин. Публікуючи результати своїх досліджень, [123] пишуть про те, що Гг для епітеліальної тканини легень людини в ембріогенезі має значення важливого субстрату при синтезі сурфактанта.

Низька селективність по відношенню до окремих класів ГПМ ШЙК-реакції підкреслена в роботі [423]. Автори вивчали розвиток трахеї і легень у Зр щурів, починаючи із псевдозалозистої стадії і до народження, методами традиційної гістохімії вуглеводів і лектиногістохімії. Аналогічні дані отримані дещо раніше [436] у хом'ячків. У період псевдозалозистої стадії [423] ГП мезенхімного міжклітинного матриксу в щурів містять не редуковані залишки  $\alpha$ -D-манози (Con A), N-ацетил-D-глюкозаміну і сіалових кислот (WGA). Очевидно, ці речовини відіграють важливу роль в епітеліо-мезенхімних взаємодіях, впливаючи на диференціювання Еп, що показано також дослідженнями [437] на курячих ембріонах.

Високий рівень вмісту РЛ арахісу (PNA) на поверхні клітин Клара і пневмоцитів виявили [438] у зародків (Зр) щурів та [439, 440] – Зр людини. У дорослих людей ті ж секреторні клітини Клара слизової оболонки бронхів містять РЛ доліхоса (DBA), специфічного до N-ацетил-D-галактозаміну.

Вивчаючи ембріогенез респіраторного тракту в *Caretta* на ранніх стадіях розвитку, [441] виявили в клітинах ШЙК-позитивні глікокон'югати. Лк зародків пшениці (WGA) зв'язується з найбільш широким спектром об'єктів, тоді як Лк сої (SBA), специфічний до N-ацетил-D-галактозаміну, - зі значно меншою кількістю тканинних структур.

За допомогою Лк зародків пшениці (WGA), соєвих бобів (SBA) і кліщовини звичайної (RCA), що специфічна до  $\beta$ -D-галактози, [442] у ембріонів курчат виявили потоншення БМ бронхів на самому початку їх формування. Згідно з даними [443], Лк арахісу (PNA) та сої (SBA) у плодів людини 8-12 тижнів розвитку дозволяють ідентифікувати в респіраторному Еп витягнуті клітини з лектин-позитивними гранулами навкруг ядра, які,

можливо, є попередниками секреторних клітин.

Ґрунтовне порівняльне лектиногістохімічне дослідження раннього пренатального ембріогенезу легень та підшлункової залози людини проведене [348, 444, 445]. У роботі [445] підкреслюється, що із середини другого місяця ГП мають перевагу над Гг у клітинах епітеліальних закладок, а в цілому цих сполук більше в Мх закладках. У великій кількості утримуються глікополімери з кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -L-фукози, що виявляються Лк кори золотого дощу. ГПМ із залишками N-ацетилнейрамінової кислоти присутні на ранніх стадіях галуження бронхів. Зроблено висновок [348] про те, що кількість синтезованого Гг і ГП та динаміка їх перерозподілу із дорослішанням зародків людини дозволяють віднести дихальну систему до ектодермальних закладок.

Авторами [188] продовжено вивчення перерозподілу глікокон'югатів у ранньому гістогенезі епітеліальних закладок трахеї і легень людини при порівнянні фізіологічної маткової імплантації ембріона з трубною імплантацією. Відмічено, що при трубній імплантації [446] відбувається дезінтеграція біосинтетичних процесів, що проявляється зміною термінів перебудови Лк-рецепторних систем.

Малочисельним є ряд робіт, що присвячені вивченню локалізації РЛ у різних структурах легень дорослих людини і тварин. Так, були описані O-глікани або муцини, що зв'язують Лк арахісу (PNA) та сої (SBA), N-глікани – ГП, здатні зв'язувати конканавалін А (Con A) у бронхіальних субсерозних залозах і пневмоцитах 2-го типу в людини. Автор [447], використовуючи Лк грифонії звичайної (GSA), специфічний до  $\beta$ -D-галактози, виявив у базальному ряді клітин трахеї мишей і щурів клітини, що забарвлювали Лк свою плазмолему. Цей Лк може бути маркером легеневих макрофагів [448]. Згідно з [449], мукоцити і келихоподібні клітини слизової оболонки трахеї людини забарвлюються Лк сої (SBA) і доліхоса (DBA), специфічного до N-ацетил-D-галактозаміну.

Наявні дані літератури свідчать про те, що використання Лк для вивчен-

ня процесів морфогенезу є перспективним напрямом у розвитку морфології та молекулярної біології. Але, при значній кількості робіт, які проводяться з лектинами як інструментами морфологічних і ембріологічних досліджень, привертає увагу відсутність узагальнюючих робіт, які були б присвячені лектиногістохімічним дослідженням раннього пренатального онтогенезу бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз та їх порівняльному морфогенезу з органами ротової порожнини та органами дихання.

### **1.5. Морфологічні передумови розвитку природжених вад бронхіогенних залоз**

Збереження здоров'я населення – одне з вагомих завдань сьогодення. Сьогодні ні в кого не виникає сумнівів щодо нагальної потреби в розробці медичних аспектів сучасної ембріології, без чого неможливо вирішити такі важливі питання практичної охорони здоров'я, як проблеми безплідності, лікування і профілактики природжених та спадкових захворювань, трансплантації органів і тканин тощо (Ю.Т. Ахтемійчук, 1997).

Із щорічно народжених у світі 140 млн. дітей, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, багато з них народжуються із серйозними аномаліями, тобто є інвалідами [450]. За даними МОЗ України, у 2001 році частота генетично зумовленої патології на 1000 новонароджених становила 31,44%, при цьому природжені вади розвитку становили 2,9% у структурі захворюваності та 3,1% - смертності дітей першого року життя [451]. Структура природжених вад [452] у Чернівецькій області 1980-2000 рр. (за даними обласного патолого-анатомічного бюро) теж вимагає прийняття негайних висновків і дій. Проблема згубної дії екологічних чинників на важливі регулювальні системи організму людини стає однією з найболючіших проблем охорони здоров'я України [453-455]. Медицина, за даних умов, виявилася неспроможною і практично не готова до роботи в

умовах антропогенного стресу з потужним і постійним впливом на людей хімічних чинників та зростанням патології хімічного генезу [92, 93, 456-459]. Збільшення мутагенних факторів у навколишньому середовищі створює реальну основу для зростання генетичного тягаря в популяціях людини. Це впливає на її спадковість та мінливість і знаходить відображення в генетичних показниках. Відомості про синтопічні кореляції в пренатальному періоді, джерела, причини і механізми онтогенетичних процесів сприяють як розумінню механізмів нормального формоутворення органа і становлення його топографії, так і визначенню варіантів його будови та природжених вад. Адже чисельні аномалії, що трапляються в клінічній практиці, здебільшого можна пояснити лише на основі з'ясування походження і взаємодії органів та структур, які з часом набувають властивої для них форми, вивчивши їх незвичайну топографію та глибоко усвідомивши відповідні ембріональні явища. Без ґрунтовного дослідження різнобічних чинників, що визначають нормальний і патологічний розвиток плода, неможлива антенатальна охорона здоров'я потомства [460]. Проблема, що зв'язана з виявленням критичних періодів у структурних перетвореннях органів і систем, недостатньо розроблена і вимагає проведення подальших досліджень [143, 461].

Більшість аномалій виникає впродовж перших двох місяців ембріогенезу [462], оскільки цей період характеризується інтенсивним формуванням всіх органів та систем, і тому ембріон найбільш чутливий до різноманітних шкідливих впливів [463]. Порушення становлення топографії органів зумовлює формування ряду вад їх розвитку.

За твердженням [464], нормальний розвиток системи мікроциркуляції забезпечує оптимальні умови для нормального органо- і гістогенезу. Порушення в системі мікроциркуляції можуть зумовити зрушення цього процесу, що призводить до дегенеративних явищ в органах, порушення їх функцій, внаслідок чого формуються різні вади і аномалії розвитку. Наступним фоном для чисельних вад розвитку [465] можуть бути результати генотоксичних впливів на плід у період вагітності.

Значний відсоток природжених вад розвитку припадає на шийно-щелепно-лицеву ділянку [466, 467]. В осіб із природженими вадами цієї ділянки з моменту народження розвивається великий комплекс стійких функціональних порушень. Неповноцінність ряду природних функцій зумовлює ранній розвиток стійких хронічних захворювань [467].

Питання природжених вад розвитку бронхіогенних залоз людини фрагментарно описується в монографіях [468, 469] та атласі [470], які присвячені аномаліям та вадам розвитку людини в цілому.

На можливість розвитку природжених вад щито-язикової протоки та вад ЩЗ у своїй роботі [22, 148] акцентує увагу J. Langman. На першому плані це щито-язикові кісти та аберантна щитоподібна тканина. Щито-язикова кіста може бути розташована в будь-якій ділянці на шляху міграції ЩЗ, проте завжди розміщується біля або на серединній лінії шиї [22, 471]. Як видно із самої назви, кіста є залишком щито-язикової протоки. Хоча близько 50% цих кіст розташовані близько або зразу під тілом під'язикової кістки, їх можна знайти біля основи язика або щитоподібного хряща. Іноді щито-язикова кіста з'єднується із зовнішнім середовищем каналом – щито-язиковою норицею. Така нориця звичайно виникає вторинно, після прориву кісти, але може існувати і при народженні [471, 472]. Аберантну щитоподібну тканину можна знайти будь-де вздовж шляху опускання ЩЗ [472]. Переважно її знаходять в основі язика, одразу позаду сліпого отвору, і вона може ушкоджуватися тими ж патологічними процесами, що і сама залоза [22]. На можливість відгалуження окремих часток, які за звичайних умов є додатковими ЩЗ (діаметром 4-5 мм) і за життя не розпізнаються, вказують [473]. Клінічно їх виявляють лише при патологічних змінах.

Через затримку в корені язика ембріональної закладки ЩЗ, яка не опустилася на передню поверхню шиї, а залишилася в зоні сліпого отвору язика, може розвинути язикове воло. Може не опускатись як частина, так і вся закладка ЩЗ. За твердженням [474], така дистопія ЩЗ супроводжується іноді аномалією ембріонального розвитку всього тиреоїдного апарату. А

поряд із утворенням додаткових ЩЗ можливим є і зворотний процес: атрофія щито-язикового тяжа може пройти і нижче під'язикової кістки, внаслідок чого розвивається гіпоплазія, або аплазія ЩЗ [474]. Вказані відхилення ембріонального розвитку ЩЗ зумовлюють надзвичайну варіантність її форми і розміщення, що утруднює визначення нормального стану ЩЗ.

Дитячі ендокринологи надають велике значення внутрішньоутробній діагностиці змін розмірів фетальної ЩЗ із метою профілактики виникнення тиреоїдних захворювань в ембріональному періоді [77, 475-477]. Аномалії розвитку ЩЗ у дітей становлять 15,1% всіх захворювань ЩЗ, а ризик їх малігнізації є дуже високим [478]. Багато хірургів відмічають необхідність урахування варіантів природженої ектопії ЩЗ під час виконання операції з приводу злякисних новоутворень [473, 479-481]. Джерелом виникнення раку ЩЗ можуть бути залишки облітерованої щитозязикової протоки, в якій можуть розташовуватися відшаровані частини тканини ЩЗ. Автором [480] описано більше 60 спостережень раку щито-язикової протоки.

Можливість розвитку природжених вад ЗЗ та вад ПЩЗ [22, 109] J.Langman описує, проводячи клінічні паралелі природжених вад глоткової ділянки з акцентуванням уваги на зміщення тканини ЗЗ і ПЩЗ. Оскільки залозиста тканина, що походить з глоткових кишень, мігрує упродовж ембріогенезу, додаткові залози чи залишки залозистих тканин часто можуть затримуватися на шляху свого переміщення. Це особливо характерно для ЗЗ, що може зберегти шийну локалізацію, а також для ПЩЗ. Окрему групу складає „синдром III та IV глоткових кишень” (синдром Ді Джордже), який включає гіпоплазію або відсутність ЗЗ та ПЩЗ.

Нижні ПЩЗ, за твердженням [109], мають більш варіабельну позицію, аніж верхні, і часом залягають у ділянці роздвоєння загальної сонної артерії, а за описанням [479] вони можуть розташовуватися в тканині ЩЗ, у ділянці пірамідного відростка і навіть на передній поверхні трахеї. Така локалізація ПЩЗ зумовлена варіантами їх ембріонального розвитку [482-484].

Є дані [485] про наявність у людей ектопічних вогнищ паренхіми ЗЗ, які зв'язані з ЩЗ і ПЩЗ, здатних активно функціонувати після видалення основної маси органа.

Аномалії міграції в процесі ембріогенезу і природжені ектопії ПЩЗ знайшли описання в роботі [148]. Він відзначає, що ділянка розташування верхніх ПЩЗ обмежена їх коротким шляхом міграції. А значить, природжені ектопії верхніх ПЩЗ трапляються рідко. У 12-13% випадків залози трапляються на задній поверхні верхнього полюса частки ЩЗ у латеро-крикоїдній, латеро-фарингеальній або інтер-крико-тиреоїдній позиції. У виняткових випадках (менше 1%) вони локалізуються над верхнім полюсом частки ЩЗ. В 1-4% спостережень вони виявляються більш дорсальніше, за глоткою або стравоходом.

Високі і низькі ектопії нижніх ПЩЗ, на думку авторів [148], зв'язані з ходом міграції зачатка ЗЗ і ПЩЗ, протяжністю від кута нижньої щелепи до перикарда. Всі чинники, які сприяють сповільненню опускання нижніх ПЩЗ, призводять до високих ектопій по ходу каротидного футляра, від кута нижньої щелепи до нижнього полюса частки ЩЗ. Частота високих ектопій, зумовлених недостатньою міграцією зачатка, не перевищує 1-2% [486]. На противагу цьому, якщо відділення ПЩЗ від ЗЗ затримується, нижні ПЩЗ можуть дислокуватися в передньому середостінні на різній глибині. Інші варіанти шийних або медіастинальних ектопій ПЩЗ є ще більш рідкісними [148] і зазвичай стосуються додаткових ПЩЗ.

Незважаючи на багаторічні морфологічні дослідження різноманітних вад бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз все ще залишаються дискусійними питання відносно причин, термінів і механізмів їх розвитку. Проблема, що зв'язана з виявленням критичних періодів у структурних перетвореннях органів і систем, ще недостатньо розроблена, і вимагає проведення подальших досліджень із застосуванням сучасних гістохімічних методик вивчення пренатального онтогенезу людини.

## Підсумок

Аналіз літератури показав, що в переважній більшості наукових досліджень відсутній комплексний підхід до вивчення проблеми порівняльного морфогенезу і становлення топографо-анатомічних взаємовідношень бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз у ранньому періоді онтогенезу людини. Дослідження, як правило, виконувалися фрагментарно і на незначній кількості об'єктів. У наукових роботах відсутня цілісна уява про хронологічну послідовність розвитку бронхіогенної групи залоз. Разом з тим для ембріології важливим є уточнення термінів появи тих чи інших перетворень і властивостей, котрі в цілому забезпечують системогенез плода. До цього часу відсутній інтегративний підхід в оцінці порівняльного морфогенезу бронхіогенної групи залоз у ранньому пренатальному онтогенезі людини та відсутній погляд на їх ембріогенез із позицій синтезу фактів у рамках концепцій міжпредметного і проблемного значення. Дослідження проводились ізольовано, без урахування корелятивних взаємовідношень щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз між собою та суміжними органами і структурами, змін і впливу їх синтопії на різних стадіях раннього онтогенезу людини. На наш погляд, ці питання є вирішальними при вивченні як закономірностей та особливостей нормогенезу бронхіогенної групи залоз, так і при визначенні причин і термінів виникнення варіантів чи певних порушень розвитку цих органів.

Узагальнюючи дані літератури з джерел походження і розвитку бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз у людини, слід відмітити, що дослідження вітчизняних і зарубіжних учених із даної проблеми не розкривають основних закономірностей цито- і морфогенезу цих залоз і не дозволяють однозначно зарахувати епітеліальні закладки даних органів до похідних екто- або ентодерми.

З аналізу літератури є всі підстави допускати, що в таких органах, як



щитоподібній, загруднинній і прищитоподібних залозах, органах ротової порожнини з її похідними, органах дихання, що розвиваються за подібним типом морфогенезу, при якому власне епітеліо-мезенхімні взаємовідношення (взяті нами для дослідження) відіграють вирішальну роль, що робить їх більш доступними для аналізу та порівняння. Підґрунтям для такого вибору, як свідчать джерела літератури, є доказовість походження епітеліальних закладок передніх відділів ротової порожнини, емалі зубів, слинних залоз, органів дихання з ектодерми.

Зроблений аналіз літератури дає можливість переконатися в тому, що подальше гістоморфологічне дослідження раннього порівняльного морфогенезу групи бранхіогенних залоз дозволить доповнити існуючі на цей час прогалини в оцінці норми розвитку, а результати будуть мати як теоретичне, так і практичне значення.

Важливими критеріями, які доповнюють морфологію і дозволяють внести ясність у питання джерел походження епітеліальних закладок бранхіогенних залоз, є каріометричні, гістохімічні та лектиногістохімічні дослідження.

Каріометричні дослідження дають об'єктивні дані, що дозволяють оцінювати диференціювання, функціонування та походження клітин. До даного часу методи каріометрії в аналізі раннього пренатального морфогенезу бранхіогенних залоз людини не застосовувалися взагалі.

Лектиногістохімічні дослідження, присвячені динаміці зміни рецепторів лектинів у ранньому морфогенезі щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних залоз, допоможуть вивчити питання репресії та дерепресії глікополімерів із різними кінцевими нередукуючими моносахаридними залишками на поверхні та в цитоплазмі паренхіми і стромі органів, що є необхідним для розуміння складних процесів міжклітинних і міжтканинних взаємодій.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріал дослідження

В останнє десятиліття інтегративний підхід безупинно нарощує свою наявність у наукових дослідженнях [50, 487], а вчення про індивідуальну анатомічну мінливість органів, систем та форми тіла людини, на думку [319, 488], є фундаментом медицини. Разом – вони підвищують зацікавленість дослідників до вивчення становлення будови і топографо-анатомічних взаємовідношень різних систем органів в онтогенезі людини.

Однією з важливих складових морфологічних досліджень є якісний відбір анатомічного матеріалу. Вагоме значення в клінічній анатомії має регіональний підхід, який дає уявлення про будову тіла людини в конкретних ділянках. При цьому органи вивчаються у взаємозв'язку один з одним (синтопія) або зі скелетом (скелетотопія). Такі дослідження спрямовані також на вивчення індивідуальної анатомічної мінливості окремих органів і систем людини [489, 490].

Вважаємо, що опис структурної організації будь-якого органа чи системи на дефінітивному рівні розвитку, у тому числі бранхіогенної групи залоз та складових ротової ділянки і суміжних з ними утворень, буде найбільш вірним з урахуванням становлення їх у пренатальному періоді онтогенезу людини. Комплексне вивчення ембріогенезу бранхіогенної групи залоз, їх гістохімічних і цитологічних змін та становлення їх топографо-анатомічних взаємовідношень із суміжними органами і структурами допоможе з'ясувати не лише закономірності та особливості розвитку кожної залози зокрема, а також встановити морфологічний взаємозв'язок і взаємовплив формоутворювальних процесів з боку загруднинної, щитоподібної та прищитоподібних залоз, які мають різне походження.

Для досягнення мети і реалізації поставлених завдань дослідження виконане на 236 препаратах зародків, передплідів і плодів людини, що загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями бранхіогенних залоз та розвивалися в матці за відсутності явно виражених пошкоджувальних чинників зовнішнього і внутрішнього середовища. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету порушень морально-правових правил при проведенні медичних наукових досліджень не виявлено. Матеріал одержували з акушерсько-гінекологічних відділень лікувальних закладів м. Чернівці та області. Для дослідження також були використані колекції серій гістологічних і топографо-анатомічних зрізів

із музею кафедр анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; серійні гістологічні зрізи з колекції „Крим” Кримського державного медичного університету імені С.І.Георгієвського.\*

Препарати плодів понад 500,0 г вивчали безпосередньо в Чернівецькій комунальній медичній установі “ Обласне патологоанатомічне бюро”.\*\*

Вік об’єктів дослідження визначали за таблицями Б.М.Пэттена (1959), Б.П.Хватова, Ю.Н.Шаповалова (1969), А.И.Брусиловского, Л.С.Георгиевской,

\* Договір № 21-1/02-юр. від 01.02.2003 року про спільну науково-дослідну діяльність між Кримським державним медичним університетом ім. С.І.Георгієвського (відповідальний виконавець – Шаповалова О.Ю.) та Буковинським державним медичним університетом (відповідальний виконавець – Олійник І.Ю.).

\*\* Договір № 1 від 17.01. 2003 року про творчу співпрацю між Чернівецьким обласним дитячим патолого-анатомічним бюро (відповідальний виконавець – Коваль Ю.І.) та Буковинським державним медичним університетом (відповідальний виконавець – Олійник І.Ю.).

\*\* Договір №2 від 20.01.2003 року про творчу співпрацю між Чернівецьким обласним патолого-анатомічним бюро для дорослих (відповідальний виконавець – Беседінський В.І.) та Буковинським державним медичним університетом (відповідальний виконавець – Олійник І.Ю.).

Н.П.Барсукова (1988) на підставі вимірювань тім’яно-куприкової довжини (ТКД) (табл. 2.1). Вік зародків і передплодів перших двох місяців розвитку визначали після одноденної фіксації одразу ж після операції abrasion у 5-6% розчині нейтрального формаліну, чим досягалася сталість форми драглистого

*Таблиця 2.1*

### **Віковий і кількісний склад об’єктів дослідження**

Вік об’єктів дослідження	Тім’яно-куприкова довжина (ТКД), мм	Досліджено об’єктів
<b>Зародки:</b>		

до 4 тижнів	3,2-5,3	8
5 тижнів	6,0-8,0	14
6 тижнів	9,0-13,0	15
<b>Передплоди:</b>		
7 тижнів	14,0-20,0	11
8 тижнів	21,0-30,0	12
9 тижнів	31,0-41,0	15
10 тижнів	42,0-53,0	11
11 тижнів	54,0-66,0	12
12 тижнів	67,0-79,0	7
<b>Плоди:</b>		
4 місяці	81,0-135,0	22
5 місяців	136,0-185,0	24
6 місяців	186,0-230,0	19
7 місяців	231,0-270,0	25
8 місяців	271,0-310,0	15
9 місяців	311,0-345,0	17
10 місяців	346,0-375,0	9
<b>ВСЬОГО:</b>		<b>236</b>

об'єкта, і, як наслідок, уникалися небажані огріхи при визначенні їх віку. Для вивчення ШЙК-позитивних речовин зародки і передплоди фіксували спирт-формолом. Використання тільки парафінової заливки дало можливість поєднати кількісні, гістохімічні і лектиногістохімічні методи досліджень у серійних зрізах одних і тих же зародків та передплідів.

Починаючи з 3-го місяця вік передплідів та плодів визначали одразу ж при поступленні, до фіксації шляхом вимірювання ТКД. Фіксацію плодів проводили спочатку 5% розчином нейтрального формаліну впродовж 7 днів, а потім протягом 30 днів у 10% розчині нейтрального формаліну. Перед зануренням у розчин формаліну проводили розтин грудної і черевної

порожнин плода у визначених місцях. Вибір фіксуючого розчину зумовлений тим, що саме такий розчин нейтрального формаліну, як наголошують В.И.Проняев и соавт. (1995), найменше змінює розміри препарату.

Усі плоди досліджені методами макро-, мікропрепарування, а також нами використаний метод виготовлення серій гістологічних зрізів бронхіогенної групи залоз у плодів різних вікових груп. Під час препарування проводили зарисовку окремих структур, а препарати з виявленими особливостями в топографо-анатомічних взаємовідношеннях після закінчення препарування фотографували.

Гістологічні структури, зміну розмірів ядер (Яд) клітин епітелію (Еп), мезенхіми (Мх) і ембріональної сполучної тканини (ЕСТ), деякі особливості обмінних процесів, динаміка перерозподілу рецепторів лектинів (РЛ) і епітелію-мезенхімальне взаємовідношення вивчені, починаючи з однієї із ранніх стадій закладки ротової порожнини, передньої і середньої кишки в зародка 3,2 мм ТКД (23 соміти, 24 дні). Довжину зародків, передплодів та плодів наводимо вказуючи ТКД, що, на думку більшості дослідників [46, 394, 427, 432, 491], має більш практичне застосування. Місце в міжнародній систематиці класифікацій раннього ембріогенезу всіх вивчених нами зародків (Зр) і передплодів (Пп) наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

## Класифікація вивчених зародків і передплодів

Сучасна ембріологічна номенклатура		Досліджений матеріал (зародки, передплоди)		Стадії розвитку за O'Rahilly [408,492-494]		Вік, дні (зародки, передплоди)		Рівні розвитку за Streeter [496]
		Розмір (ТКД), мм	Вік, дні	Стадія Карнегі	Розмір (ТКД), мм	За Oliver and Pineau	За Jirasek [495]	
Період післязародкового диска	Ранній період нервового жолобка	1,4	21	9	1,5 - 2,5	20	19 - 21	X
	Ранній і пізній зяброві періоди	3,2 4,0	24	12	3 - 5	26	26 - 30	XII
	Ранній період бруньок кінцівок	5,5 6,5	32 - 34 35	13 14	4 - 6 5 - 7	28 32	28 - 32 31 - 35	XIII XIV
	Пізній період бруньок кінцівок	9	37	15	7 - 9	33	35 - 38	XV
	Період розщепленої губи	10 11-12	38 40	16	8 - 11	37	37 - 42	XVI
Ранній плодовий період		13 14	42-43 43	17	11-14	41	42-44	XVII
		16	45	18	13-17	44	44-48	XVIII
		17 18	46 47	19	16-18	47,5	48-51	XIX
		20 21	49 50	20	18-22	50,5	51-53	XX
		23	52	21	22-24	52	53-54	XXI
		25	55	22	23-28	54	54-56	XXII
		27 30	57 60	23	27-31	56,5	56-60	XXIII
Дефінітивний плодовий період		Розмір (ТКД), мм	Вік, тижні	Пловий період	За А.Шульцом (1926)			Пловий період
		32	8,9		ТКД, мм	Вік, тижні	-	
		36	9-10		30-39	9	-	

	42	10		39-48	10	-	
	58	11		48-58	11	-	
	79	12		58-79	12	-	

## 2.2. Методи дослідження

Відомо, що вірогідність одержаних результатів наукових досліджень перш за все залежить від правильного добору та вдалого поєднання методичних і методологічних підходів при вирішенні поставлених завдань [87]. Ми вважали за доцільне як методичні підходи використати такі, які були б найбільш інформативні. З цією метою використаний комплекс адекватних морфологічних методів дослідження, який включає макроскопію, виготовлення і мікроскопію серій послідовних гістологічних і топографо-анатомічних зрізів зародків, передплідів та плодів людини, групи бранхіогенних залоз плодів різних вікових груп, звичайне і тонке препарування під контролем бінокулярної лупи, метод стерео фотографування, морфометрію, виготовлення графічних і пластичних реконструкційних моделей, лектиногістохімічні та гістохімічні методи (табл. 2.3). Отримані цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики, що підтверджує вірогідність даних про особливості становлення будови і синтопії бранхіогенної групи залоз у пренатальному періоді онтогенезу людини. Комплексна, розумна сукупність таких класичних і апробованих методів поєднана з найновітнішими, адекватними, основаними на сучасних досягненнях техніки методів дослідження, може бути важелем, за допомогою якого досягаються нові результати, важливі як для теорії, так і для практичної охорони здоров'я [497].

Дуже важко збагнути індивідуальні особливості структурної організації бранхіогенних залоз та їх топографо-анатомічні взаємовідношення на дефінітивному рівні розвитку, якщо не врахувати історію їх формування і становлення. Тому найдоцільнішим методологічним засобом у морфологічному дослідженні, на наш погляд, є саме історичний підхід, при якому об'єкт дослідження вивчали від моменту його закладки і на всьому протязі пренатального періоду онтогенезу. При цьому на різних стадіях розвитку ми ставили за мету дати пояснення причинам зміни форми та просторово-часових взаємовідношень бранхіогенної групи залоз людини.

*Таблиця 2.3*

### Методи дослідження бранхіогенної групи залоз

Вік об'єктів дослідження	Методи дослідження					
	мікроскопічний	макроскопічний	макро-мікроскопія топографо-анатомічних зрізів	графічної реконструкції	пластичної реконструкції	ектиногістохімічний, гістохімічний
Зародки:						



до 4 тижнів	8	–	–	–	–	6
5 тижнів	14	–	–	1	–	10
6 тижнів	15	–	–	1	3	12
<b>Передплоди:</b>						
7 тижнів	11	–	–	1	1	10
8 тижнів	12	–	–	1	–	11
9 тижнів	15	–	1	–	–	9
10 тижнів	11	–	1	–	1	11
11 тижнів	12	–	3	–	–	7
12 тижнів	7	–	3	–	1	5
<b>Плоди:</b>						
4 місяці	14	18	–	–	2	2
5 місяців	18	15	2	–	–	1
6 місяців	15	19	3	–	–	2
7 місяців	22	25	5	–	–	3
8 місяців	15	15	4	–	–	4
9 місяців	14	17	1	–	–	6
10 місяців	5	9	5	–	–	8
<b>ВСЬОГО:</b>	<b>208</b>	<b>118</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>103</b>

**2.2.1. Лектиногістохімічні методи дослідження.** Серійні зрізи після депарафінізації занурювали в 96° етанол, а потім для інактивації ендогенної пероксидази інкубували 20 хвилин у метанолі, який містив 0,3% перекису водню. Препарати обробляли з використанням стандартних наборів НВП „Лектинотест” м.Львів у розведенні Лк 1:50 згідно з рекомендованою методикою [38, 498, 499]. Візуалізацію місць зв’язування Л проводили в системі діамінобензидин – перекис водню. Контроль специфічності реакції здійснювали шляхом виключення зі схеми обробки препаратів діамінобензидину.

Для обробки гістологічних препаратів використовували: Лк арахісу (PNA), специфічний до кінцевих не редукованих залишків β-D-галактози; Лк бузини чорної (SNA), специфічний до N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти і в меншій мірі до β-D-галактози; Лк бульб картоплі (STA), специфічний до N-

ацетил-хітотріозаміну (D-глюкозаміну); Лк виноградного слимака (HPA) і Лк сої (SBA), специфічні до N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози (D-галактозаміну); Лк зав'язі пшениці (WGA), специфічний до N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти і в меншій мірі до N-ацетил-D-глюкозаміну; Лк кори золотого дощу (LAVA), специфічний до  $\alpha$ -L-фукози; Лк сочевиці (LCA), специфічний до  $\alpha$ -D-манози. Скорочене найменування Лк наведено відповідно до міжнародної номенклатури Л [500]. Специфічність Лк до термінальних нередукуючих моносахаридних залишків глікокон'югатів подано у відповідності з даними [39, 498, 501-505]. Буквами  $\alpha$ - і  $\beta$ - позначені відповідно  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномери вуглеводів. Інтенсивність забарвлення зрізів різними Лк оцінювали в балах методом напівкількісної оцінки.

**2.2.2. Гістохімічні методи дослідження.** Особливості обмінних процесів у тканинах ротової порожнини, бронхіогенних (загруднинної, щитоподібної і прищитоподібних) залоз вивчали за допомогою гістохімічних методів. Гг і ГП виявляли ШЙК-реакцією. Вміст Гг у препаратах визначали шляхом оцінки різниці між кількістю ШЙК-позитивних речовин у препаратах, які попередньо були оброблені  $\alpha$ -амілазою (із підшлункової залози свині, випущеної у вигляді кристалічної суспензії), при температурі 38°C протягом однієї години і тими, які не піддавались такій обробці [506]. Кількість ШЙК-позитивних речовин у зрізах визначали за допомогою цитоспектрофотометра, сконструйованого на базі ультрафіолетового мікроскопа МУФ-3М і спектрофотометра СФ-4А при довжині хвилі 575 нм. Цифрові дані піддавали статистичній обробці з вирахуванням перших параметрів розподілу: середнього арифметичного і стандартної середньої похибки.

Глікозаміноглікани (ГАГ) виявляли за допомогою фарбування толуїдиновим синім при різних значеннях рН (від 2,0 до 8,0) буфера Михаеліса. Співставлення результатів вказаного забарвлення з результатами ШЙК-реакції дозволило уточнити гістотопографію ГАГ.

Для диференціювання різних груп ГАГ застосовували метилювання зрізів розчином 0,1 н соляної кислоти в метанолі при 37°C впродовж 4 год. (легке метилювання) і при 60°C впродовж 4-20 год. (сильне метилювання). Наступне омилення зрізів дозволило диференціювати базofilію, викликану карбоксильними групами, від базofilії сульфатованих сполук. Проводили сульфатування зрізів за Кратером і Вундрумом. Паралельно з вказаним фарбуванням застосовували методи ферментативного контролю (тестикулярна і стрептококова гіалуронідаза). У ході дослідження використовували схеми диференційного аналізу ГАГ у зрізах за [507, 508]. Враховували рекомендації, які викладені в роботах [508, 509].

**2.2.3. Метод макроскопічного дослідження.** Вивчення будови органів із позицій макроскопічного погляду в сучасній анатомії вважається актуальним і перспективним, оскільки мікро- і ультрамікроскопічна анатомія не дає вичерпної відповіді і повністю не розкриває багатогранність анатомічної мінливості [3, 510]. Мінливість структур тіла – явище біологічне, яке склалось у процесі еволюції, у боротьбі за виживання виду. Вивчення

форм і чинників мінливості організму – комплексне завдання сучасної анатомії і антропології [56, 510, 511]. Макроскопічні методи дослідження не тільки не вичерпали своїх можливостей, але і не втратили дослідницьких пріоритетів у зв'язку з тим, що межують із хірургією та іншими галузями клініки. Після антропометричних вимірів і маркерування препаратів плодів серединним поздовжнім розтином розсікали шкіру і підшкірну клітковину від підборіддя до нижнього краю груднини. Макроскопічне вивчення особливостей будови і топографо-анатомічних взаємовідношень загруднинної залози проводили після видалення груднини шляхом широкого розсікання груднинно-реберних з'єднань справа і зліва від неї.

Відпрепарувували органи шиї. Препарати промивали проточною водою та фіксували в 5-6% розчині формаліну впродовж 2-3 тижнів. При цьому вивчали форму, загальну будову, топографію, корелятивні взаємовідношення із суміжними органами, судинами та структурами щитоподібної та прищитоподібних залоз, проводили їх морфометрію. В окремих випадках ми не порушували їх синтопії анатомічним препаруванням. Дані макроскопічних досліджень протоколювались.

Нами (Олійник з співавт., 1991,1993) запропоновані раціоналізаторські пропозиції з вимірювання кутів розходження анатомічних структур та розроблено [512] пристрій для вимірювання кутів анатомічних об'єктів.

**2.2.4. Метод мікроскопічного дослідження.** Після вимірювання ТКД свіжі трупи зародків і передплодів людини ранніх стадій розвитку фіксували в 5-6% розчині нейтрального формаліну впродовж 15 діб. Вибір фіксуючого розчину зумовлений тим, що саме такий розчин нейтрального формаліну, найменше змінює розміри препарату. Після фіксації об'єкт упродовж 1-2 діб промивали в проточній воді, потім занурювали на 24 год. в 35° спирт, після чого тотально фарбували борним карміном упродовж 1-3 діб (залежно від розміру препарату).

Зневоднення препаратів здійснювали шляхом проведення їх через батарею спиртів зростаючої концентрації (від 30° до абсолютного спирту включно). Препарати заливали в парафін. Проміжним середовищем між спиртом і парафіном був хлороформ.

Починаючи з передплодів (Пп) 18,0 мм ТКД, препарати піддавалися декальцинації, для чого їх спочатку занурювали на 24-72 год. в 7% розчин азотної кислоти, після чого, з метою запобігання набряку сполучної тканини, витримували впродовж 24-30 год. у 5% розчині сульфату натрію і промивали в проточній воді впродовж доби.

З парафінових блоків при допомозі санного мікротома в одній із трьох площин тіла (сагітальній, горизонтальній або фронтальній) виготовляли серії гістологічних зрізів. Товщина зрізів досліджуваних препаратів 5-15 мкм. Зіставлення одержаних даних давало можливість найбільш об'єктивно дослідити будову окремих складових ротової ділянки та їх взаємовідношення з прилеглими утвореннями.

Для отримання диференційованого поліхромного забарвлення різних тканин застосовувалося додаткове фарбування зрізів на предметних скельцях

гематоксиліном і еозином, ліонською синькою, пікрофуксином, індигокарміном за загальноприйнятими методиками. Аргірофільні волокна (AB) визначали імпрегнацією сріблом за методом Гоморі. Імпрегнацію нервових елементів проводили за методом Більшовського-Грос. Після заключення зрізів у канадський бальзам препарати вивчали під мікроскопом. Для одержання морфометричних даних використовували окуляр-мікрометр і мікрометричну лінійку. Отримані дані протоколювали.

**2.2.5. Макромікроскопія топографоанатомічних зрізів.** Для виготовлення топографо-анатомічних зрізів матеріал зберігали впродовж 1-1,5 місяця в запропонованому розчині [513], в якому м'які тканини ущільнювалися, а кісткова тканина декальцинувалася. Після цього середостіння грудної клітки заповнювали розчином желатину, що додатково фіксувало органи та структури, запобігаючи, таким чином, їх зміщенню під час виконання зрізів. Потім спеціальним пристроєм [514] або ножом для виготовлення топографоанатомічних зрізів в одній із трьох площин (фронтальній, горизонтальній або сагітальній) виготовляли зрізи товщиною від 3,0 до 5,0 мм, після чого їх опускали в 5% розчин нейтрального формаліну, де зрізи зберігалися та використовувалися для наступного дослідження і демонстрації. Даний метод значно полегшує вивчення топографо-анатомічних взаємовідношень бронхіогенної групи залоз із прилеглими структурами.

**2.2.6. Метод реконструювання.** У вивченні топографо-анатомічних взаємовідношень мікроструктур органів, чи їх загальної форми, неоцінимо важливу інформацію дає спосіб виготовлення пропорційно збільшених реконструкційних моделей за серією гістологічних зрізів. Ретроспективний аналіз літератури і, особливо, досвіду морфологічних досліджень анатомічної школи Буковини [497, 515-517] вказує на те, що реконструкція мікроскопічних об'єктів є надійним та інформативним методом для вивчення особливостей форми і взаємовідношень досліджуваних структур із суміжними утвореннями, їх просторової організації. Це дає змогу скласти цілісну уяву про будову мікрооб'єктів різної конфігурації.

Нами отримано деклараційні патенти [518] та запропоновані: пристрій для серійного виготовлення віск-парафінових пластин [519] і спосіб виготовлення пластин для реконструювання з метою застосування в реконструкційній морфології [520].

**2.2.6.1. Метод пластичного реконструювання.** Послідовне дослідження серій гістологічних зрізів дає можливість скласти приблизну уяву про синтопію суміжних органів і структур, але, як свідчить досвід, не можна одержати реальної картини про динаміку змін їх корелятивних взаємовідношень на різних етапах пренатального періоду онтогенезу людини. Тому, для вивчення особливостей зовнішнього і внутрішнього рельєфу динаміки становлення форми та синтопії бронхіогенної групи залоз на різних стадіях внутрішньоутробного розвитку людини, ми вирішили за доцільне застосувати метод виготовлення пластичних реконструкцій не одного окремо взятого органа, а комплексу суміжних органів і структур ділянки шії і переднього

середостіння для отримання об'єктивного результату про їх взаєморозташування у процесі росту та формоутворення. Вивчали просторово-часову організацію органів і структур бронхіогенної групи залоз, враховували їх положення по відношенню до фронтальної, сагітальної та горизонтальної площин у даний період розвитку, а також намагалися узгодити площину реконструкції з площиною положення об'єкта. Такий морфологічний підхід забезпечує морфологічне дослідження достеменними фактами.

Після ретельного вивчення серій гістологічних препаратів під мікроскопом відбирали та підраховували кількість зрізів, які необхідні для замальовування і вирішували питання про збільшення контурів досліджуваного об'єкта, яке буде використовуватися при замальовуванні та виготовленні реконструкції. Далі, за допомогою мікропроекційного апарата, при визначеному збільшенні, згідно із спрямовуючими орієнтирами, м'яким олівцем переносили контури зрізів досліджуваних структур безпосередньо на воскові пластини. Після закінчення замальовки контури зрізів вирізали добре загостреним скальпелем. При накладанні воскових моделей зрізів необхідно правильно провести їх зіставлення. Для достатньої міцності моделі окремих структур закріплювали металевими шпильками, вколюючи їх у товщу моделі. Після цього проводили кінцеве моделювання, згладжуючи рельєф поверхні моделі з урахуванням особливостей контурів органа чи його складових. При виготовленні реконструкційних моделей застосовані також методи силуетного та комбінованого фотореконструювання [521, 522].

**2.2.6.2. Метод графічного реконструювання.** У тих випадках, коли структури або органи, які досліджуються, являли певну складність при встановленні їх просторово-часових взаємовідношень, ми використовували спосіб ізолінійної реконструкції на горизонтальній площині, запропонований М.Г.Туркевичем (1967). Замальовування збільшених контурів зрізів досліджуваного об'єкта проводили на одному аркуші паперу. Зіставлення контурів кожного наступного зрізу здійснювали за допомогою направляючих орієнтирів. По закінченню малювання тушшю або олівцем контури структур підсилювали. Шляхом нанесення на ілюстрацію тіней створювали ефект об'ємності.

Спосіб багаточислової графічної реконструкції [523] полягає в тому, що кожний із наступних об'єктів повністю замальовується на напівпрозорому аркуші паперу. Замальовані таким чином 3-6 об'єктів зіставляються в пронизуючому світлі. Крім вивчення величини і форми кожного об'єкта існує можливість вивчити їх топографію. Враховуючи те, що нам необхідно було виконати реконструкцію ділянки, яка включала декілька структур, ми користувалися поліхромним способом графічної реконструкції, суть якого полягала в тому, що всі структури замальовували різними чорнилами.

Для отримання більш об'єктивних результатів при виготовленні графічної реконструкції мікроскопічного об'єкта з метою дослідження динаміки зміни його форми та просторових параметрів у процесі розвитку використовували спосіб [524], який полягає в тому, що після вивчення під

мікроскопом МБС-10 серії гістологічних зрізів, відбирають препарати з об'єктами, що цікавлять, та послідовно розміщують їх, накриваючи листком білого паперу, на сканері MUSTEK-1200 або іншої моделі та сканують при роздільній здатності 2400 dpi та вище. Для покращення роздільної здатності змінюють кольорову гаму зображення на відтінки сірого кольору. Отримані зображення зберігають під назвою номера препарату в одному з графічних форматів (.JPEG, .GIF, .PDF) на жорсткому диску комп'ютера збільшення та редагування зображення проводять за допомогою графічних редакторів Adobe Photoshop 6,0 та Corel Draw 10 (чи вище). Можна використати більш пізні версії даних програм. Вибираючи потрібні опції меню програми, виділяють контури досліджуваного об'єкта при необхідному збільшенні, вимірюють його розміри та переносять контури зображення в окремий документ, повторюючи процедуру з усіма зображеннями вибраних зрізів. Потім послідовно накладають контури зображень досліджуваного об'єкта один на одного, зіставляючи їх відповідно до контурів зрізів. При цьому отримують реконструкцію форми об'єкта в заданій площині. Для досягнення ефекту об'ємності проводять затінення контурів реконструкції, надають кольоровий фон. Готова реконструкція зберігається в окремому файлі вибраного графічного формату та жорсткому диску комп'ютера або на CD. У подальшому файл можна роздрукувати на папері, фотопапері, плівці або безпосередньо демонструвати на мультимедійному проекторі.

**2.2.7. Метод морфометричного дослідження.** Всі морфометричні вимірювання проводилися на зрізах зародків, передплідів та плідів людини. Вимірювання Яд проводили з урахуванням рекомендації [525] про те, що товщина зрізів повинна в 1,5-2 рази переважати величину середнього діаметра вимірюваних Яд. Такий підхід значно збільшує можливість замальовки цілих Яд при майже незмінних оптичних властивостях об'єкта. Велику увагу приділяли стандартизації обробки об'єктів дослідження, необхідної для кількісних методів дослідження.

Каріометричні дослідження клітин Еп, Мх і ЕСТ за груднинної, щитоподібної, прищитоподібних залоз та ротової порожнини з її похідними, що дозволило об'єктивно говорити про диференціювання клітин, були проведені за методом Б.П.Хватова (1932), який дає можливість вимірювати діаметри Яд з достатньо високою точністю [95, 526]. За допомогою апарата для замальовок типу АББЕ РА-5 при збільшенні мікроскопа об.90 x ок.15 замальовували по 50 Яд клітин кожного об'єкта. Достатність вибірки встановлена статистично [527]. Прозорою лінійкою вимірювали два взаємно перпендикулярні діаметри замальованих Яд, півсума яких являлась їх числовою характеристикою в умовних одиницях (1 умовна одиниця дорівнює 0,416 мкм).

На основі каріометричних вимірювань визначали форму Яд клітин (або показник витягнутості), як результат ділення розміру більшого діаметра Яд на розмір меншого. При наближенні результату до одиниці Яд вважали

округлим. За таблицями [528] встановлювали в умовних одиницях об'єми Яд клітин залежно від форми Яд.

**2.2.8. Метод статистичної обробки.** Отримані варіаційні ряди середніх діаметрів і об'ємів Яд клітин Еп, Мх і ЕСТ були піддані математичній обробці, яка включала встановлення числових характеристик розподілу, критеріїв перевірки статистичних гіпотез, ієрархічну класифікацію, застосування факторного і регресійного аналізу і встановлення постійності математичного очікування і дисперсії.

Наводимо методи обробки наших досліджень.

У роботі оброблено показники, які кількісно характеризують піддані аналізу варіаційні ряди середніх розмірів і об'ємів Яд клітин Еп, Мх і ЕСТ загруднинної, щитоподібної, прищитоподібних залоз і ротової порожнини з її похідними окремо для Еп і окремо для Мх і ЕСТ для кожного віку об'єктів і в цілому для обох тканин кожного віку, що дозволяє сказати наскільки мінливі значення вимірюваної ознаки та інші особливості. Ці параметри розглядаються як статистичні характеристики.

Одна з основних характеристик по вибірці – середнє арифметичне  $\bar{X}$ , яке являється центром розподілу, дозволяє виявити найбільш стійке і типове для розмірів і форми Яд клітин:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i, \text{ де } n - \text{кількість варіант варіаційного ряду.}$$

Мірою мінливості (розселення) розмірів Яд клітин, базованої на відхиленнях реалізацій окремих Яд від центру розподілу є дисперсія –  $\sigma$ .

Вибіркова оцінка дисперсії:

$$\sigma = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2.$$

Поряд з дисперсією важливою характеристикою є середнє квадратичне відхилення –  $S$ . Воно виражається формулою:

$$S = \sqrt{\sigma^2}.$$

Чим сильніше змінюються розміри Яд клітин, тим більше величина

середнього квадратичного відхилення, і чим менше змінюються вони, тим менше середнє квадратичне відхилення.

Статистичну похибку вибіркової середньої –  $S_{\bar{x}}$  можна виразити формулою:

$$S_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{S^2}{n}} .$$

У статистиці розглядають також характеристики – моменти розподілу різних порядків. Математичне очікування є початковим моментом першого порядку, а дисперсія – центральним моментом другого порядку. Нормований центральний момент третього порядку називається асиметрією розподілу і характеризує „витягнутість” розподілу в правий і лівий бік. Нормальний розподіл має нульову асиметрію.

За вибіркою асиметрія – А оцінюється як:

$$A = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{\left[ \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right]^{\frac{3}{2}}} .$$

Нормований центральний момент четвертого порядку, зменшений на три, характеризує „гостровершинність” або „плосковершинність” розподілу.

Для нормального розподілу ексцес – Е оцінюють як:

$$E = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{\left[ \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right]^2} - 3 .$$

Асиметрія і ексцес дозволяють наближено оцінювати нормальність розподілу.

Для аналізу належності варіаційних рядів середніх діаметрів Яд клітин Еп, Мх і ЕСТ до однієї або різних генеральних сукупностей були застосовані



критерії перевірки статистичних гіпотез, тобто проведено перевірку гіпотез за параметрами розподілу.

Нехай маємо дві вибірки із нормальної сукупності  $X_1, X_2, \dots, X_{n_1}$  та  $Y_1, Y_2, \dots, Y_{n_2}$ . Необхідно перевірити гіпотезу  $H_0: M_x = M_y$  при  $\bar{x} = \bar{y}$ , проти  $H_1: M_x \neq M_y$  при  $\bar{x} = \bar{y}$ . Припустимо, що дисперсії вибірок приблизно рівні і розподіл вибірок близький до нормального. Скористаємось розподілом Стюдента  $t$ , тоді як  $M_x = M_y$  при  $\bar{x} = \bar{y}$  і  $D_x = D_y$  при

$$\sigma_x^2 = \sigma_y^2, \text{ то величина } P = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{n_1 \sigma_1^2 + n_2 \sigma_2^2}}.$$

$\sqrt{\frac{(n_1 + n_2 - 2)n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$  має  $t$  розподіл з  $(n_1 + n_2 - 2)$  ступенями свободи.

Якщо  $|P| > t_\alpha$ , то  $H_0$  відкидається на завчасно вибраному рівні значимості  $\alpha$ .

Проведена оцінка розсіювання двох вибірок. Для порівняння двох незалежних вибірок і відповіді на питання, чи відносяться вони до однієї і тієї ж генеральної сукупності, використано найбільш строгий критерій однорідності – критерій Колмогорова і Смірнова. Він включає в себе перевірку всіх характеристик розподілу, зокрема відмінності середніх положень (середнє значення, медіана), розсіву, асиметрії і ексцесу. Як статистика використовується найбільша різниця між ординатами обох відносних кривих накопичення частот. При цьому накопичені частоти  $f_1$  і  $f_2$  діляться на відповідні об'єми вибірок  $n_1, n_2$ . Потім, вираховують

$$\text{різницю } \frac{f_1}{n_1} - \frac{f_2}{n_2}.$$

Максимум абсолютного значення цієї різниці і є шукана статистика  $D$ :

$$D = \max \left| \frac{f_1}{n_1} - \frac{f_2}{n_2} \right|.$$

Розподіл статистики  $D$  був наведений до таблиці Смірновим. Для середніх і великих об'ємів вибірки ( $n_1 + n_2 > 35$ ) значення  $D$  може бути наближено замінене виразом:

$$D_{x_\alpha} = K_\alpha \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}},$$

де  $K_\alpha$  – постійна, яка залежить від вірогідності похибки  $\alpha$ .

Для встановлення постійності математичного очікування і дисперсії використовували критерії АББЕ і Кокса-Стюарта.

У наших дослідженнях є результати спостережень, в яких є виключеним вільне комбінування факторів один з одним. Зокрема, одним із факторів є фактор часу, тобто збільшення віку об'єкта. Паралельно з цим у об'єктів кожного віку відбувається диференціювання першочергово однорідного Еп і Мх у декілька різних різновидів ЕЗ і МЗ загруднинної, щитоподібної, прищитоподібних залоз і ротової порожнини з її похідними. Ці комплекси називаються ієрархічними. Їх характерна особливість – певна підпорядкованість структурних компонентів, коли групи відносно низького розміщення знаходяться в строгій залежності від зв'язаних із ними груп більш високого рангу. Схематично ця залежність може бути виражена у вигляді (рис. 2.1).

Аналіз ієрархічних комплексів має свої особливості, зумовлені неможливістю вільного комбінування різних груп за фактором В із різних градацій фактора А, який займає більш високе становище в загальній схемі. Під час обробки таких комплексів не вираховується дисперсії взаємодії. Інакше, ніж при обробці звичайних комплексів, визначаються факторіальні дисперсії.

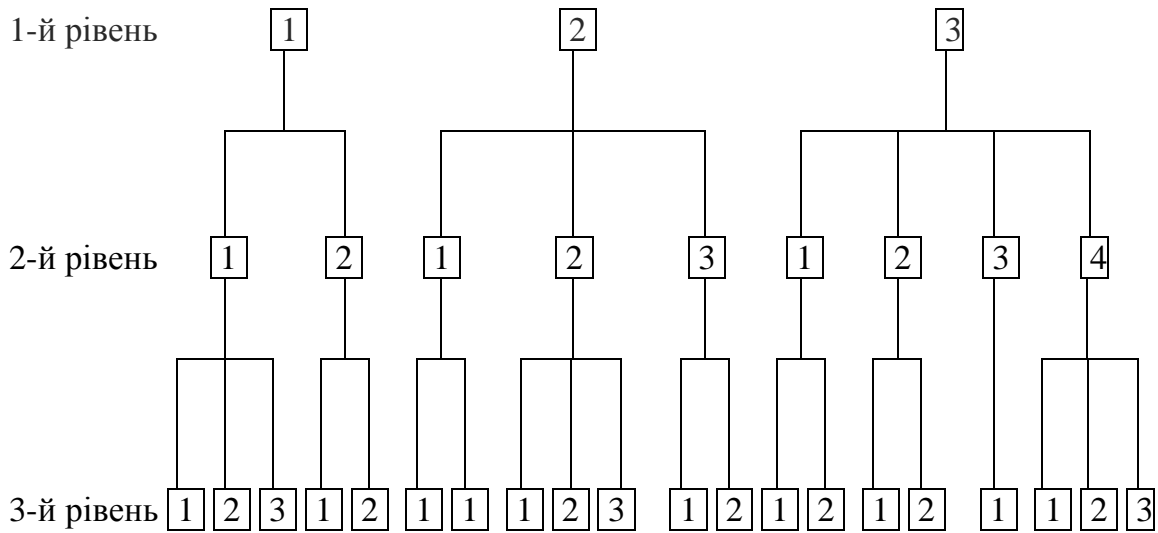


Рис. 2.1. Схематична залежність ієрархічних комплексів.

Розглянемо найпростішу ієрархічну систему двофакторного дисперсійного аналізу, результати якого зведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Схема двофакторного дисперсійного аналізу**

Варіація	Ступені свободи	Суми квадратів	Середні квадрати	Критерій вірогідності
Фактор А	$N_a = a - 1$	$S_A$	$\overline{S}_A$	$F_A = \frac{\overline{S}_A}{S_{oct}}$
Фактор В	$N_B = b - a$	$S_B$	$\overline{S}_B$	$F_B = \frac{\overline{S}_B}{S_{oct}}$
Кінцева варіація	$Noct = N - b$	$S_{oct}$	$S_{oct}$	-
Спільна	$N - 1$	$S$	-	-

Дисперсійні відношення  $F_A, F_B$  порівнюють з критичним значенням  $F_{S_i}$  за таблицею Фішера. Якщо  $F_A \succ F_{N_A, N_B}^\alpha$  то фактор А вважається значимим на  $\alpha$  рівні значимості. Аналогічно, якщо  $F_B \succ F_{N_B, N_{oct}}^\alpha$ , то фактор В вважається значимим. Факторіальні дисперсії визначаються за

формулами:

$$D_A^2 = \frac{S_A - S_B}{n_b} ; \quad D_B^2 = \frac{S_B - S_{oct}}{n_a} ; \quad D_{ob}^2 = D_A^2 + D_S^2 + S_{oct} ,$$

де  $n$  – число повторів у градаціях комплексу,  $B$  – число градацій фактора  $B$ . Поділом факторіальних дисперсій на величину загальної дисперсії  $D_{ob}^2$  визначається сила впливу факторів на результативну ознаку.

Для аналізу причинно-наслідкових відношень між явищами особливо цінним є метод дисперсійного аналізу, запропонований Фишером Р.Э.

У наших дослідженнях ми вивчали вплив збільшення віку об'єктів на середні діаметри Яд клітин Еп, Мх і ЕСТ і вплив диференціювання першочергово однорідного Еп передньої і середньої кишки та прилеглої Мх у різні види ЕЗ і МЗ загруднинної, щитоподібної, прищитоподібних залоз та ротової порожнини з її похідними на ті ж параметри.

Цей метод ґрунтується на розкладанні загальної дисперсії на складові компоненти, порівнюючи які один з одним при допомозі F критерію, можна визначити частку загальної варіації досліджуваної ознаки, зумовлену дією на неї як регульованих, так і нерегульованих у досліді факторів.

Піддані дисперсійному аналізу результати спостережень групують із урахуванням підрозділів кожного фактора, що діє на ознаку. Якщо регульований фактор здійснює вплив на ознаку, то це обов'язково проявить себе на величині групових середніх, які будуть суттєво різнитися одна від одної. Всередині кожної групи теж виявиться варіювання, викликане впливом на ознаку нерегульованих у досліді факторів. Цінність дисперсійного аналізу полягає в тому, що він дозволяє виявити сумарну дію факторів, дію кожного регульованого в досліді фактора, а також дію різних поєднань факторів на результативну ознаку.

Правильне застосування дисперсійного аналізу передбачає нормальний і близький до нормального розподіл сукупності, з якої взято вибірки, що об'єднані в дисперсійний комплекс.

Дисперсійний комплекс називається однофакторним, якщо випробовують дію на ознаку одного регульованого фактора, а якщо одночасно випробовують дію на ознаку двох, трьох факторів, то комплекс буде відповідно дво-, три- факторним.

Розглянемо схему двофакторного дисперсійного аналізу (рис. 2.2):

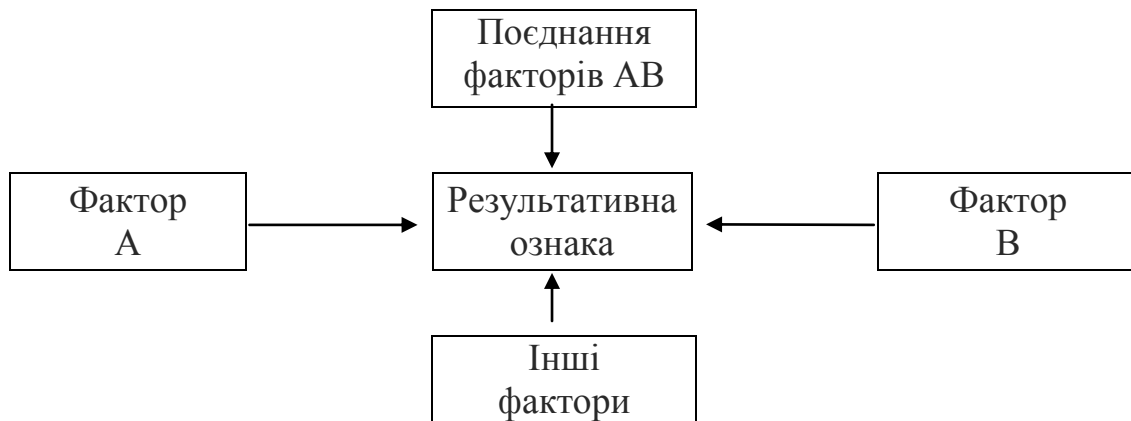


Рис. 2.2. Схема двофакторного дисперсійного аналізу.

Загальна сума квадратів відношення містить 4 компоненти (табл.5).

$$S = S_A + S_B + S_{AB} + S_{ost}$$

Таблиця 2.5

#### Схема компонентів суми квадратів відношень

Варіація	Ступені свободи	Суми квадратів	Дисперсія	Критерій вірогідності
Фактор А	$N_a = a - 1$	$S_A$	$\overline{S_A}$	$F_A = \frac{\overline{S_A}^2}{S_{ost}}$
Фактор В	$N_B = b - 1$	$S_B$	$\overline{S_B}$	$F_B = \frac{\overline{S_B}^2}{S_{ost}}$
Сукупна АВ	$N_{AB} = (a - 1)(b - 1)$	$S_{AB}$	$\overline{S_{AB}}$	$F_{AB} = \frac{S_{AB}}{S_{ost}}$
Остаточна	$N_{ost} = N - ab$	$S_{ost}$	$\overline{S_{ost}}$	-
Спільна	$N - 1$	$S$	-	-

Дисперсійні відношення порівнюються з їх критичними значеннями за таблицею Фішера.

Для визначення кореляції між збільшенням віку об'єктів і зміною розмірів ядер ЕЗ і МЗ загруднинної, щитоподібної, прищитоподібних залоз і ротової порожнини з її похідними нами використано регресійний аналіз.

При двомірному групуванні об'єктів варіанти, що припадають на один розряд однієї з ознак, зазвичай розподілені між кількома розрядами іншої ознаки. У загальному випадку лінії регресії є кривими, вигляд яких відображає ту чи іншу біологічну закономірність, що зв'язує ознаки між собою. У нашому дослідженні значення однієї ознаки (зміна розмірів Я клітин) залежать від значень іншої ознаки (збільшення віку об'єктів дослідження) лінійно, тому ми застосували лінійну регресію. Розв'язання цієї математичної задачі зводиться до системи лінійних рівнянь:

$$\beta_{y/x} = \frac{\text{cov}\{x, y\}}{\sigma_x^2} \quad \beta_{x/y} = \frac{\text{cov}\{x, y\}}{\sigma_y^2},$$

де  $\sigma_x^2$  і  $\sigma_y^2$  позначені  $\sigma^2\{x\} = \frac{1}{N} \sum n_x (x - \hat{x})^2$

і  $\sigma^2\{y\} = \frac{1}{N} \sum n_y (y - \hat{y})^2$ , а

$$\text{cov}\{x, y\} = \frac{1}{N} \sum n_{xy} (x - \hat{x})(y - \hat{y})$$

є величина, названа коваріацією ознак  $x$  і  $y$ . У розгорнутому вигляді

$$b_{y/x} = \frac{\sum n_{xy} (x - \hat{x})(y - \hat{y})}{\sum n_x (x - \hat{x})^2}; \quad b_{x/y} = \frac{\sum n_{xy} (x - \hat{x})(y - \hat{y})}{\sum n_y (y - \hat{y})^2}.$$

Емпірична сукупність, що розглядається, являє собою вибірку із генеральної сукупності, а значить центрами розсіву вважаються вибіркові середні  $\bar{x}$  і  $\bar{y}$ .

Тоді величини  $b_{y/x} = \frac{\sum n_{xy}(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sum n_x(x-\bar{x})^2}$ ;  $b_{x/y} = \frac{\sum n_{xy}(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sum n_y(y-\bar{y})^2}$  будуть

вибірковими оцінками коефіцієнтів регресії  $\beta_{y/x}$  и  $\beta_{x/y}$ .

Якщо ввести позначення:

$$\sum xx = \sum_x n_x(x-\bar{x})^2; \quad \sum yy = \sum_y (y-\bar{y})^2;$$

$\sum xy = \sum_{x,y} n_{xy}(x-\bar{x})(y-\bar{y})$ , то можна буде скорочено записати:

$$b_{y/x} = \frac{\sum xy}{\sum xx}; \quad b_{x/y} = \frac{\sum xy}{\sum yy}.$$

Застосовуючи формулу

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum n_i(x_i - \hat{x})^2 = \frac{1}{N} \sum n_i \chi_i^2 - \hat{\chi}^2,$$

отримуємо:

$$\sum xx = \sum_x n_x(x-\bar{x})^2 = \sum_x n_x x^2 - n\bar{x}^2;$$

$$\sum yy = \sum_y n_y(y-\bar{y})^2 = \sum_y n_y y^2 - n\bar{y}^2.$$

Надалі виходить співвідношення:

$$\sum xy = \sum_x \sum_y n_{xy} \left( x - \bar{x} \right) \left( y - \bar{y} \right) = \sum_x \sum_y n_{xy} xy - n \bar{x} \bar{y}.$$

При введенні позначень:

$$\sum_x n_x x = X_{(1)}; \quad \sum_x n_x x^2 = X_{(2)}$$

$$\sum_y n_y y = Y_{(1)}; \quad \sum_y n_y y^2 = Y_{(2)}$$

$$\sum_x \sum_y n_{xy} xy = (XY)$$

виходить:

$$\sum xx = X_{(2)} - \frac{X_{(1)}^2}{n}; \quad \sum yy = Y_{(2)} - \frac{Y_{(1)}^2}{n}; \quad \sum xy = (XY) - \frac{X_{(1)} Y_{(1)}}{n},$$

оскільки в цих позначеннях

$$\bar{x} = \frac{X_{(1)}}{n} ; \bar{y} = \frac{Y_{(1)}}{n} .$$

Вирахування проміжних величин  $X_{(1)}, X_{(2)}, Y_{(1)}, Y_{(2)}, (XY)$  проведено безпосередньо в кореляційній таблиці. Всі підрахунки зроблено в умовних одиницях (одна умовна одиниця каріометричних даних дорівнює 0,416 мкм). Незалежні варіаційні ряди оціненої в балах інтенсивності фарбування різними Лк клітин ЕЗ і МЗ бронхіогенної групи залоз, ротової порожнини з її похідними, органів дихання в межах одного віку об'єктів, теж піддано статистичному аналізу на предмет належності до однієї чи різних генеральних сукупностей за допомогою непараметричного статистичного парного Т-критерію Уїлкоксона. Непараметричні критерії займають особливе місце серед статистичних критеріїв, оскільки не використовують інформацію про числове значення спостережень, а зв'язані лише із взаємним розміщенням вибірових значень. Ці критерії є дещо слабшими, оскільки не використовують суттєву частину інформації. Але вони мають найважливішу перевагу, бо знаходяться в інваріантності по відношенню до монотонних масштабних перетворень змінних. Парний Т-критерій Уїлкоксона порівнює вибірки, зв'язані в пари деякими спільними умовами (залежні вибірки): розміщенням РЛ на Цл, у Цп, на АП або БМ епітелію, мезенхіми чи ЕСТ. Всі вищевказані методи статистичного аналізу викладено в спеціальних роботах [529-534]. Підрахунки проведено на ІВМ РС з використанням електронних таблиць Lotus 1-2-3.

### **2.3. Інноваційне забезпечення дослідження**

Розроблена програма дослідження, послідовність, наступність та взаємозв'язок визначених цілей і задач дали змогу обґрунтувати закономірності пренатального морфогенезу, становлення топографо-



анатомічних взаємовідношень, природжених вад та варіантів будови бронхіогенних залоз. Для забезпечення виконання програми дослідження нами розроблені такі способи та пристрої:

1) Пристрій для вимірювання кутів анатомічних об'єктів (патент на винахід №76519С1) [535]. *Формула винаходу:* 1.Пристрій для вимірювання кутів анатомічних об'єктів (кутомір), який складається з кругового транспортира, рухомої стрілки та порожнього циліндру із розміщеним всередині рухомим стержнем, який відрізняється тим, що додатково обладнаний двома змінними блоками для вимірювання кутів у горизонтальній та вертикальній площинах, які з'єднані із верхньою частиною пристрою муфтою та штифтовим з'єднанням. 2.Пристрій за п.1, який відрізняється тим, що муфта з'єднання представлена зовнішньою закріплюючою гайкою із внутрішньою різьбою та зовнішньою різьбою порожніх циліндрів змінних блоків.

2) Камера для виготовлення воскових пластин, які використовуються при створенні реконструкційних моделей (деклараційний патент №35527А) [536]. *Формула винаходу:* Камера для виготовлення воскових пластин, які використовуються для створення реконструкційних моделей, яка відрізняється тим, що вона виготовлена у вигляді куба, верхня стінка якого відкрита, а бокові стінки мають направляючі для розміщення перегородок, які розділяють камеру на окремі секції.

3) Кутомір (деклараційний патент №35528А) [537]. *Формула винаходу:* Кутомір, що має круговий транспортер і рухому стрілку, який відрізняється тим, що має порожнистий циліндр із розміщеним всередині рухомим стержнем, до вільних кінців якого жорстко і під прямим кутом прикріплені ніжки.

4) Спосіб виготовлення пластин для реконструювання (деклараційний патент №68842А) [538]. *Формула винаходу:* Спосіб виготовлення пластин для реконструювання шляхом розплавлення пластичної маси та її виливання, який відрізняється тим, що заливання розплавленої пластичної маси проводять у спеціальну камеру для виготовлення воскових пластин, яка

містить секції для отримання одномоментно серії з 15 пластин рівномірної товщини, після заливання камера ставиться у охолоджуючий пристрій без розкатування.

5) Порівняльна оцінка періодизації ембріонального матеріалу за темпами його диференціювання на основі каріометричних даних ембріогенезу бронхіогенної групи залоз людини [539]. Зібраний ембріональний матеріал (зародки, передплоти і плоти людини) на ранньому етапі пренатального ембріогенезу порівняно із сучасною міжнародною ембріологічною номенклатурою та найбільш відомими світовими систематиками. На основі каріометричних даних визначено періоди часу, найбільш важливі для розвитку бронхіогенної групи залоз (загруднинної, щитоподібної, прищитоподібних) та ротової порожнини з її похідними.

Вважаємо, що таке поєднання вищезазначених методів морфологічного дослідження повністю відповідає поставленим меті та завданням і дає можливість вивчити досить складні та різнобічні процеси порівняльного морфогенезу, формоутворення, динаміку становлення топографії бронхіогенної групи залоз із наступним визначенням термінів і механізмів можливих відхилень в їх розвитку впродовж пренатального періоду онтогенезу людини, встановлення їх мінливості.

## РОЗДІЛ 3

### ОРГАНОГЕНЕЗ І СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНИХ ВЗАЄМВІДНОШЕНЬ БРАНХІОГЕННОЇ ГРУПИ ЗАЛОЗ

У даному розділі описано закономірності морфогенезу бранхіогенної групи залоз у пренатальному періоді зі стадійним його поділом на зародковий, передплодовий та плодовий етапи ембріогенезу.

Гістологічні структури, зміну розмірів Яд клітин Еп, Мх і ЕСТ [540], деякі особливості обмінних процесів, динаміка перерозподілу рецепторів Лк і епітеліо-мезенхімне взаємовідношення вивчені, починаючи з однієї із ранніх стадій закладки ротової порожнини і передньої кишки в зародка 1,4 мм ТКД (21-ша доба). Довжину Зр, Пп та Пл наводимо вказуючи ТКД (згідно із періодизацією Г.А.Шмідта), що відповідає традиціям Буковинської морфологічної школи та має, на думку більшості дослідників, більш практичне застосування. Співвідношення віку і розмірів об'єктів дослідження з аналогічними зарубіжними класифікаціями стадійності ембріогенезу людини наведено нами у підрозділі 2.1.

#### **3.1. Органогенез бранхіогенних залоз у зародковому періоді**

Зародковий період, який охоплює шість тижнів ВУР, досліджений нами на основі вивчення 37 гістологічних серій препаратів (3,2-13,0 мм ТКД). Методом пластичної реконструкції виготовлено три моделі бранхіогенних залоз зародків 7,0; 9,0 і 10,0 мм ТКД. Методом графічної реконструкції виготовлено дві графічні моделі бранхіогенних залоз зародків 10,0 і 13,0 мм ТКД.

У зародка 1,4 мм ТКД (вік 21 доба) краніальний відділ передньої кишки доходить до ектодермального покриву і разом з ним утворює ротіву пластинку (глоткову мембрану). Дорсальна стінка передньої кишки встелена одношаровим кубічним Еп зі слабо оксифільною Цп і круглими Яд. У ділянці бокової і вентральної стінок кишки клітини стають високими призматичними з овальними і, рідше, круглими Яд, що розташовуються у два ряди. СДЯ дорівнює

14,9±0,21 у.о., СОЯ – 1559,12±77,01 у.о., а СПВ – 1,67± 0,03. Ектодермальний Еп Зр не має ще чіткої БМ [539]. Місцями ектодермальні клітини виявляються виселеними в прилеглу мезенхіму. Такі клітини порівняно з клітинами Мх мають більш світліші ядра. Вони набувають зірчастої форми і на деякій відстані їх важко відрізнити від інших елементів Мх. Застосування гістохімічних реакцій дозволило виявити з Пс поодинокі пилоподібні гранули Гг тільки в клітинах ектодермального покриву голови і тулуба. Їх кількість у клітинах передньої кишки є мінімальною. Самі гранули рівномірно розсіяні в Цп клітин.

У зародка 3,2 мм ТКД (вік 24 доби) краніальний відділ передньої кишки ще відділений від первинної ротової порожнини (stomodaeum) ротовою пластинкою, яка є тонкою двошаровою ділянкою тканини, що представлена зовні ектодермою, а з середини – ентодермою (рис. 3.1). Напри-

Рис. 3.1. Сагітальний зріз зародка людини 3,2 мм ТКД (24 доби).  
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

- 1 – краніальна ділянка зародка;
- 2 – первинна ротова порожнина;
- 3 – порожнина краніального відділу передньої кишки;
- 4 – ротова пластинка (глоткова мембрана);
- 5 – епітелій первинної ротової порожнини;
- 6 – епітелій передньої кишки.

кінці 4-го тижня ВУР ротова пластинка проривається і утворює ротовий отвір, що відкривається в передню кишку. Вхід у ротову порожнину обмежений трьома парами глоткових дуг. Оскільки ротова пластинка прорвана, то в препаратах видно тільки її залишки, які складаються з 6-7 рядів клітин. Ротова порожнина встелена багаторядним кубічним Еп зі слабо оксифільною Цп клітин. Яд клітин багаті хроматином і мають злегка овальну форму із СПВ  $1,54 \pm 0,0$ . СДЯ клітин  $16,71 \pm 0,27$  у.о., СОЯ –  $2154,03 \pm 143,44$  у.о. У ротовій порожнині виявляється закладка язика у вигляді невеликого непарного горбика, який вкритий багаторядним Еп. Клітини кубічної форми лежать на БМ, що відмежовує їх від Мх. Ядра клітин округлої форми і СПВ дорівнює  $1,43 \pm 0,03$ . СДЯ складає  $15,76 \pm 0,18$  у.о., СОЯ має значення  $1944,99 \pm 92,31$  у.о. Ектодермальний покрив Зр представлений переважно одношаровим кубічним Еп з круглими або овальними Яд із СПВ  $1,48 \pm 0,03$ . Об'єм окремих Яд змінюється в межах СОЯ  $241,96 \pm 94,42$  у.о., середній діаметр – у межах СДЯ  $13,7 \pm 0,24$  у.о. Межі між клітинами добре простежуються. Базальна мембрана розвинена слабо. У ділянці з'єднання Еп і Мх на імпрегнованих препаратах видно АВ, що орієнтовані вздовж тіла Зр.

У клітинах всіх описаних Еп при забарвленні реактивом Шиффа виявляється ніжно рожеве забарвлення Цп. Окрім цього, виявлено невелику кількість червоно-фіолетових гранул Гг. Ці гранули дрібні і дифузно розподілені по всій цитоплазмі клітин. Невелика кількість гранул трапляється в Еп первинної ротової порожнини. Наприкінці цієї стадії ВУР відбуваються зміни в ділянці глоткових кишень і глоткових дуг, відбувається процес облітерації зябрових судин та починається перебудова зябрового кровообігу.

Першою в ембріогенезі бранхіогенної групи залоз з'являється закладка ЩЗ. Її появу ми змогли констатувати на початку 4-го тижня ВУР як випин клітин епітелію (за рахунок його потовщення) у прилеглу мезенхіму по середній лінії в межах вентральної стінки, між I і II глотковими кишнями, у зародків 4,0 мм ТКД. Характерне розташування випину Еп на вентральній стінці ротоглоткової порожнини в тому місці, яке надалі відповідатиме так

званому сліпому отвору язика, тісний зв'язок із розгалуженням артеріального стовбура на рівні першої мандибулярної дуги – все це дає підґрунтя говорити про закладку ЩЗ [541].

У цей час первинна ротоглоткова порожнина має форму поперечної щілини, добре розвинена і захоплює майже всю ширину зародка. Закладка ЩЗ бере свій початок з утворення маленької заглибини. Вхід у заглибину з боку ротової порожнини має округлу форму діаметром 45 мкм. Краї заглибини пологі, глибина до 20 мкм. Вистілка дна заглибини більше нічим не відрізняється від суміжних відділів Еп ротоглотки і складається з епітеліальних клітин призматичної форми зі слабко оксифільною Цп. Яд цих клітин набули овальної форми, що демонструється СПВ  $1,76 \pm 0,01$ , багаті на хроматин і залягають у 2-4 шари. СОЯ клітин БМ становить  $892,22 \pm 49,23$  у.о., СДЯ –  $13,24 \pm 0,16$  у.о. Всі ці клітини щільно прилягають одна до одної, і здається, що закладка ЩЗ складається із чисельних великих і добре забарвлених Яд. Як і в інших клітинах глотки, товщина Цп епітеліальних клітин закладки незначна. Загострене дно заглибини розміщене на відстані 10-12 мкм від місця поділу вентральної аорти, стінки якої є ще не зовсім сформованими. Розділяє закладку ЩЗ і первинну аорту прошарок Мх. Водночас відмічаються невеликі згущення Мх, які йдуть від дна заглибини до місця розгалуження артеріального стовбура.

Розміщуючись спереду ділянки серця у розгалуженні артеріального стовбура, закладка ЩЗ виникає майже одночасно із закладками інших органів, що утворюються з первинної кишки. Дещо нижче серця, у передній стінці первинної кишки розташовується зачаток дихальної трубки у вигляді порівняно широкої заглибини, а ще нижче – зачаток печінки. На цій стадії зачатки язика ще не виражені. Форма закладки ЩЗ деякою мірою повторює форму розвилки артеріального стовбура, який розміщується на рівні мандибулярної дуги. Гістологічна будова закладки ЩЗ цієї стадії не виявляє характерних клітин, які б відрізнялися від Еп ротової порожнини. Немає і чітких меж між закладками органів. Всі вони відрізняються примітивністю будови. Зачаток ЩЗ (від моменту закладки до відриву від ротоглотки) віддалений від

кровообігу і немає спеціальних судин. Живлення його, на нашу думку, відбувається дифузно через стінку артеріального стовбура.

Для зародків 5,0-6,0 мм ТКД (31-34 доби) вхід у ротову порожнину обмежений з кожного боку чотирма парами глоткових дуг. Три перші – виражені чітко, а четверта – значно редукована. Первинна ротова порожнина широко з'єднана з порожниною глотки. Вона вистелена багаторядним кубічним Еп з круглими і овальними Яд та оксифільною Цп. Кількість рядів клітин і Яд не є постійною і змінюється від двох до чотирьох. СПВ ядер клітин становить  $1,33 \pm 0,03$ . СДЯ клітин наближається до  $14,17 \pm 0,12$  у.о. Об'єм окремих Яд залежно від їх форми змінюється в межах  $1452,84 \pm 48,64$  у.о. Характерним є зменшення висоти епітеліальної вистілки глотки. Яд клітин Еп, зберігаючи попередні розміри, переміщуються в центр клітин. Еп клітини в різних відділах первинної глотки при забарвленні гематоксилін-еозином неоднаково сприймають барвник. Наприкінці 4-го тижня ВУР найбільш інтенсивно забарвленою виявляється частина клітин Еп ділянки вентральної стінки III і IV глоткових кишень (рис. 3.2). Відбуваються зміни і в структурі епітеліальної вистілки: початково одношаровий циліндричний Еп глотки з рівня II глоткової кишені перетворюється у дворядний; у початковому відділі III глоткової кишені – у трирядний, а в глибині кишені – багаторядний. Товщина Еп в межах вентральної стінки досягає 22 мкм. Аналогічну картину спостерігаємо і в межах IV глоткової кишені. Частина клітин Еп цієї ділянки має великі розміри, світлу цитоплазму і витягнуту форму Яд. Інші – забарвлені більш інтенсивніше, а Яд, як правило, округлої форми. Власне, вказані потовщення Еп вентральної стінки III і IV глоткових кишень і є початком закладки 33 [542, 543] із його вrostанням у прилеглу Мх (рис.3.3).

Розміщені ближче до порожнини глотки клітини високі, мають циліндричну форму, світлу цитоплазму, великі та округлі Яд. Цитоплазма клітин містить дрібні включення Гг, які найбільш виражені в апікальній частині клітин. Кількість Гг у закладці 33 даного віку дорівнює  $12,1 \pm 0,08$  у.о.

Рис. 3.2. Фронтальний зріз зародка людини 5,5 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :

- 1 – порожнина глотки; 2 – епітелій вентральної стінки глотки;
- 3 – закладка III глоткової кишені; 4 – закладка IV глоткової кишені.

Рис. 3.3. Сагітальний зріз краніального відділу зародка людини 6,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :

- 1 – порожнина глотки; 2 – III глоткова кишеня;
- 3 – IV глоткова кишеня; 4 – судина;
- 5,6 – епітеліальні закладки загруднинної залози;
- 7 – мезенхіма.



Вивчення серій гістологічних зрізів зародків довжиною 7,0-8,0 мм ТКД (5-й тиждень ВУР) та пластичної реконструкції глоткових кишень (рис. 3.4) зародка 7,0 мм ТКД встановлено, що в ділянці вентральної стінки обох III глоткових кишень відбувається подальше потовщення Еп – зачатків загруднинної залози і вони набувають форму заглиблень, які широко з'єднані з порожниною глоткової кишені.

Рис. 3.4. Пластична реконструкція глоткових кишень зародка 7,0 мм ТКД. Вигляд зверху. Зб. 90<sup>x</sup> :

1 – зачатки загруднинної залози;

I-III – глоткові кишені.

Як видно з пластичної реконструкції, вже в ранніх термінах розвитку відзначається асиметрія розмірів правої і лівої закладок ЗЗ. Поздовжній розмір указаних правобічних заглиблень дорівнює 242 мкм, а лівобічних – 286 мкм. Поперечний – відповідно 84 і 92 мкм. Латеральні відділи заглиблень дещо ширші, ніж медіальні. Зачатки ЗЗ, що є похідним епітелію IV глоткової кишені, у цей час редукують. У зародків 7-10 мм ТКД ротова порожнина широко з'єднана з глоткою, просвіт якої є сильно сплющеним у дорсальному напрямі. Ротова порожнина і глотка вистелені високим кубічним Еп, Яд якого утворюють декілька рядів. Дворядний Еп, що вистилає дорсальну стінку глотки,

представлений кубічними клітинами з оксифільною Цп. Округлі Яд багаті хроматином і мають СПВ –  $1,40 \pm 0,03$ . СДЯ становить  $14,73 \pm 0,15$  у.о., а СОЯ –  $1562,54 \pm 62,59$  у.о. Добре розпізнаними в даних зародків є верхньощелепний відросток, мандибулярна, гіоїдна, третя і четверта глоткові дуги, бруньки рук, серцевий і печінковий виступи, носова ямка і очі. У зародка 7,0 мм ТКД (на серійних гістологічних зрізах) непарний зачаток Яз має вид подовженого валика, що виступає в порожнину ще широкої ротоглотки. Позаду валика спостерігається невелика заглибина, що вказує на місце закладки ЩЗ. Відстань між дном заглибини (початком закладки ЩЗ) і її дистальним Еп зростає до 440 мкм. Каудальніше знаходиться широка горизонтально розміщена щілина, місцями зі скупченням елементів крові – примітивний аортальний мішок і дуги. Зачаток ЩЗ у вигляді Еп пласта протяжністю 280 мкм розміщується між лівою і правою сонними артеріями на примітивній дузі аорти, прилягаючи щільно до неї. На сагітальних зрізах зародків 9,0 мм ТКД видно, що зачаток ЩЗ зберігає зв'язок з дугою аорти. За формою зачаток нагадує жолобувату пластинку, яка увігнутістю прилягає до судини і складається з двох рядів клітин, які щільно прилягають одна до одної. Яд клітин округлі, діаметром 5-6 мкм. З боку випуклої частини зачатка ЩЗ, приблизно на його середині, у напрямі глотки відходить епітеліальний тяж довжиною 165 мкм і товщиною 45 мкм. Таку ж будову має епітеліальний тяж, що відходить назустріч від місця первинного занурення Еп вентральної стінки глотки при формуванні первинного зачатка ЩЗ. Зв'язок ЕЗ ЩЗ з ротоглоткою на даному етапі ВУР вже є розірваним. У цілому, на даному етапі ВУР ЩЗ моделюється по судині. Чіткого поділу на бокові частки ЩЗ і перешийок на цій стадії ми не спостерігали. Навколо Еп закладки ЩЗ розміщена періепітеліальна Мх з первинними судинами (рис. 3.5). Від правого і лівого країв випуклого боку пластинки відходять уверх два коротких щільних тяжі довжиною 80 мкм. Від середини увігнутого боку пластинки в напрямі судини теж ідуть два коротких, паралельних один одному, щільні тяжі. Тканина тяжів мікроскопічно нічим не відрізняється від тканини ЩЗ. Товщина ЩЗ і її тяжів приблизно однакова і становить 100-110 мкм.

Рис. 3.5. Косогоризонтальний зріз зародка людини 9,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$  :

- 1 – закладка щитоподібної залози;
- 2 – аорта;
- 3 – гортань;
- 4 – мезенхіма.

На цій стадії ВУР ЩЗ вступає в тісний взаємозв'язок із четвертими зябровими артеріями. Артеріальний стовбур, який має 130 мкм у діаметрі, у своєму краніальному відділі ділиться на дві гілки діаметром 98 і 100 мкм. Це четверті зяброві артерії, які трансформуються справа – у безіменну артерію, а зліва – у дугу аорти. У краніальному напрямі на відстані 330 мкм від дуги аорти відходить ліва загальна сонна артерія діаметром 80 мкм. Сама ж аорта повертає майже під прямим кутом дорсально. Від майбутньої безіменної артерії справа, теж у краніальному напрямі, відходить плечоголовний стовбур. Артеріальний стовбур разом із судинним галуженням та розміщеною на ньому ЩЗ знаходиться на відстані 200 мкм від закладок гортані та трахеї, що формуються дорсальніше. Самі легені перемістились у каудальному напрямі і розміщені нижче серця. На цій стадії ВУР стінки дихальної трубки утворені ущільненою Мх завтовшки 72 мкм. Всередині дихальна трубка містить просвіт,

Рис. 3.6. Пластична реконструкція закладок бронхіогенних залоз із суміжними органами в зародка 9,0 мм ТКД (вигляд збоку). Зб. 120<sup>x</sup>:

1 – зачаток щитоподібної залози; 2 – артеріальний стовбур; 3 – права і ліва спільні сонні артерії; 4 – зачатки загруднинної залози; 5 – зачатки прищитоподібних залоз; 6 – гортань; 7 – глотка; 8 – вузол нервового сплетення блукаючого нерва; 9 – яремний вузол язико-глоткового нерва.

Рис. 3.7. Пластична реконструкція зачатків щитоподібної і загруднинної залоз зародка 10,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Стереофото. Зб. 60<sup>x</sup>:

1 – зачаток щитоподібної залози; 2 – зачатки загруднинної залози;  
3 – порожнина глотки; 4 – аорта; 5 – блукаючі нерви.

який встелений Еп слизової оболонки. Передньо-задній розмір просвіту гортані 130 мкм, а трахеї – 60 мкм. З обох боків широкої примітивної глотки розташовані вузли нервових сплетень блукаючих нервів. У згинах цих вузлів знаходяться похідні III і IV глоткових кишень (зачатки парних ЗЗ і ПЩЗ) (рис. 3.6). Останні спільними сонними артеріями відділені від зачатка ЩЗ. Вузли нервових сплетень блукаючих нервів являють собою масивні утворення довжиною до 1,0 мм, товщиною 566 мкм і поперечником 335 мкм (див. рис. 3.6).

Вп'ячування клітин Еп III і IV глоткових кишень (за рахунок його потовщення) у прилеглу Мх в зародків 6,5-9,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР) відповідає початку формування ПЩЗ [541]. Їх закладка і розвиток має стійко виражений зв'язок із ходом пренатального ембріогенезу ЗЗ та ЩЗ (див. рис. 3.6). Нижні ПЩЗ виникають із дорсальної частини III глоткової кишені. Тому їх позначають ПЩЗ III. Остільки ЗЗ розвивається із вентральної частини цієї ж глоткової кишені, то нижні ПЩЗ ще називають „тимічними” ПЩЗ, або паратимусом. Верхні ПЩЗ в ембріогенезі з'являються із дорсальної частини IV глоткових кишень. Тому їх позначають ПЩЗ IV. Об'єднання V глоткової кишені з IV веде до формування „каудального фарингеального комплексу”, який включає в себе не тільки ПЩЗ IV, але й ультимобранхіальні тільця (латеральні зачатки ЩЗ) і вентральний дивертикул. Тому ПЩЗ IV ще називають „щитоподібними” ПЩЗ.

У зародків 9,0-10,0 мм ТКД продовжується ріст указаних вище заглиблень (зачатків ЗЗ). Вони набувають вигляд широких трубкоподібних утворень зі сліпо завершеним кінцем. Поздовжній розмір правого зачатка ЗЗ дорівнює 264 мкм, лівого – 340 мкм; поперечний – відповідно 112 і 116 мкм.

Вивчення пластичної реконструкції (рис. 3.7) зародка 10,0 мм ТКД показало, що з обох боків зачатки ЗЗ мають неправильну овоїдну форму. Верхній полюс розширений та повернений назовні й дорсально. Нижній – звужений, направлений вентро-медіо-каудально. Зачатки ЗЗ збільшені в розмірах, ще зберігають зв'язок із порожниною глотки і надалі ми їх називатимемо правою і лівою частками ЗЗ.

Форма і розміри зачатків ПЩЗ цього вікового періоду певною мірою

змінюються залежно від зміни ЩЗ і ЗЗ. Процес опускання зачатків ЩЗ, ЗЗ і ПЩЗ знаходиться в корелятивній залежності з формуванням великих судин і нервових стовбурів ший. Так, зміщення ЗЗ відбувається латеральними стінками зачатків спільних сонних артерій та медіальними поверхнями блукаючих нервів. Спостерігається асинхронність опускання часток ЗЗ – ліва своїм зміщенням випереджає праву.

Вивченням серій гістологічних препаратів встановлено, що обидві частки ЗЗ у цей віковий період представлені компактно розміщеними клітинами Еп, з ядрами округлої і овальної форми. У краніальному відділі часток ЗЗ має місце вузький прозір діаметром 16-20 мкм, обмежений 3-4 рядами клітин Еп з Яд різної форми (округлої, овальної, витягнутої). Ядра клітин, розміщених ближче до прозору, мають округлу форму; ті Яд, що лежать на периферії і нагадують ділянку дна глоткової кишені, злегка витягнуті. Між описаними клітинами розташовані 1-2 шари клітин з Яд дещо дрібнішими, ніж у попередніх клітин. Для часток ЗЗ зв'язок із порожниною глотки здійснюється при допомозі указаних вище прозорів в частках ЗЗ – своєрідних прототипів „вивідних проток”. Товщина прошарку Мх між правою і лівою частками ЗЗ становить 750-1150 мкм. На 548 мкм нижче правої частки і 510 мкм нижче лівої частки ЗЗ розміщується верхній край перикарда.

Дослідженням встановлено, що вже в Зр людини 6,0-10,0 мм ТКД (35-38 діб ВУР), зябровий апарат і ротоглоткова порожнина досягають (рис. 3.8 і 3.9) високого розвитку. Добре видно верхньощелепний відросток, мандибулярну і гіоїдну (III і IV глоткові) дуги, бруньки рук, серцевий і печінковий виступи, хвіст, носова ямка і очі. Рельєфно виступають контури зачатка язика. З боку глотки добре відстежуються I, II, III і IV глоткові кишені.

Упродовж першого і на початку другого місяця ВУР (Зр до 10 мм ТКД, 38 діб) із Пс виникає Гг, який є важливим фактором гісто- і морфогенезу. У процесі розвитку зародка кількість Гг в тканинах і органах збільшується. Найбільша його кількість у цьому віці сконцентрована в Еп органів і в клітинах різноманітних Еп зачатків.

Рис. 3.8. Зародок людини 9,0 мм ТКД (35-38 діб внутрішньоутробного розвитку), стадія 15 за Карнегі. Зб. 120<sup>x</sup>.

Рис. 3.9. Графічна реконструкція бронхіогенних залоз зародка людини 10,0 мм ТКД. Фронтальна проекція. Зб. 45<sup>x</sup>:

1 – залишок щито-язикового тяжа (сліпий отвір); 2 – права і ліва частки щитоподібної залози; 3 – перешийок щитоподібної залози; 4 – права і ліва частки загруднинної залози; 5 – прищитоподібні залози; 6 – глотково-зяброва протока; 7 – трахея; 8 – стравохід; 9 – глотка.

У Зр 10,0 мм ТКД закладка ЩЗ ще дифузно живиться через стінку примітивної аорти, але навколо закладки вже появляється судинна Мх, яка, на наш погляд, теж посилює процеси живлення органа. Зачаток ЩЗ зазнає більш швидкого й активного розвитку, його епітеліальна пластинка зростає в даний віковий період більше, ніж у два рази (із 280 до 705 мкм). Клітини зачатка ЩЗ відрізняються від ПЕМ тим, що більш інтенсивно забарвлюються карміном. Водночас більш потужний розвиток набули серце, печінка, легені, гортань і трахея.

У Зр 11,0-12,0 мм ТКД (40-41 доби ВУР) встановлено, що процес зміщення часток 33 у вентрокаудальному напрямі продовжується. Відстань від нижніх полюсів часток 33 до перикарда зменшується справа і зліва відповідно до 325 мкм і 270 мкм. У краніальній ділянці до правої і лівої часток 33 прилягають зачатки нижніх вузлів блукаючого нерва. Своєю медіальною поверхнею частки 33 майже дотикаються закладок спільних сонних артерій (рис. 3.10) [543], а латеральною – зачатків блукаючих нервів. У цей віковий період відбувається зближення правої і лівої часток 33 між собою. Товщина прошарку мезенхіми, що розділяє їх верхні полюси, становить 715-740 мкм, нижні – 438-450. Поздовжній розмір правої частки 33 у цей період становить 290 мкм, поперечний – 118 мкм; для лівої частки 33 – відповідно – 380 і 125 мкм. Епітеліальні клітини центральних відділів зачатків правої і лівої часток 33 у цей віковий період розміщені менш щільно, як на попередній стадії розвитку.

Порожнина всередині краніальних відділів часток 33 ще зберігається, але діаметр її не перевищує 10 мкм. Відбувається поступове заповнення цього прозору Еп клітинами. Зв'язок зачатків часток 33 з порожниною глотки здійснюється при допомозі щілини розпізнаної шляхом мікроскопії (рис. 3.11).

У Зр 11,0-13,0 мм ТКД (40-43 доби ВУР) зачаток ЩЗ втрачає свій зв'язок з дугою аорти, але зберігає його із спільними сонними артеріями. Сама аорта розміщена тепер більш каудально. Вперше формується судинно-нервовий пучок шиї. Спільні сонні артерії не є паралельно розміщеними і розходяться в краніальному напрямі. Якщо в місці їх початку відстань між ними становить 335 мкм, то в місці відгалуження щитоподібних артерій – 1,02 мм.



Рис. 3.10. Фронтальний зріз зародка 11,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – порожнина глотки; 2 – зачаток щитоподібної залози; 3 – зачаток загруднинної залози; 4 – блукаючий нерв; 5 – внутрішня сонна артерія.

Рис. 3.11. Фронтальний зріз зародка 11,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – порожнина глотки; 2 – судина; 3 – порожнина в епітеліальному тяжі; 4 – права і ліва частки загруднинної залози; 5 – порожнина в зачатку загруднинної залози.

У проксимальних ділянках діаметр спільних сонних артерій становить 100 мкм, а верхніх щитоподібних артерій – 34 мкм.

У цей же віковий період на фоні диференціювання дихальної трубки відбувається зміна форми ЩЗ. У Зр 12,0 мм ТКД залоза набуває дугоподібної форми і в ній вже можна розрізнити центральний відділ, який моделюється не по судині, а по мезенхімному каркасу гортані (рис. 3.12), та бокові відділи, ріст яких відбувається вздовж спільних сонних артерій. ЩЗ збільшується в розмірах, а її щільні епітеліальні тяжі розділяються між собою невеличкими просторами без клітинних елементів. Зачаток ЩЗ все глибше і каудальніше відходить від ротоглотки, із ділянки голови – у нижньо-шийну ділянку.

Контури Яз на цій стадії ВУР виступають у порожнину ротоглотки. Вже пройшло відділення Яз від закладки нижньої щелепи. У досліджуваному матеріалі (Зр 12,0 мм ТКД) у товщі кореня Яз виявлено зачатки тіла і великих різок під'язикової кістки, що мають вигляд поперечного ущільнення клітин Мх довжиною 790 мкм. Зачатки верхніх ПЩЗ у Зр 12,0 мм ТКД прилягають до дорсальної поверхні бокових ділянок зачатка ЩЗ і переміщуються (мігрують) аналогічно останній.

Вивченням гістологічних зрізів Зр 13,0 мм ТКД встановлено, що на даній стадії розвитку зачатки обох часток ЗЗ зміщуються ще більш каудально і вперед, у результаті чого вони прилягають до спільних сонних артерій не медіальними поверхнями часток, як у зачатків вищеописаних стадій розвитку, а дорсолатеральними (рис. 3.13). Нижній полюс зачатка лівої частки ЗЗ знаходиться на відстані 175 мкм від верхньої поверхні перикарда, правої – на відстані 240 мкм. До верхньолатеральних відділів зачатків часток ЗЗ прилягають зачатки блукаючих нервів. Наприкінці зародкового періоду (Зр 13,0 мм ТКД) як правий, так і лівий зачатки часток ЗЗ мають витягнуту форму, але відбувається розширення їх нижніх полюсів. Поздовжній розмір правої частки ЗЗ у цей період становить 350 мкм, поперечний – 121 мкм; для лівої частки ЗЗ – відповідно – 415 і 140 мкм. Відмінною ознакою будови зачатків часток ЗЗ цієї вікової групи є те, що Еп клітини по периферії зачатків часток

Рис. 3.12. Горизонтальний зріз зародка 12,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – центральний відділ зачатка щитоподібної залози (перешийок); 2 – бокові відділи (частки) щитоподібної залози; 3 – мезенхімний каркас гортані; 4 – просвіт гортані; 5 – мезенхіма.

Рис. 3.13. Горизонтальний зріз зародка людини 13,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – зачаток лівої частки загруднинної залози; 2 – зачаток лівої частки щитоподібної залози; 3 – ліва спільна сонна артерія; 4 – переїпителиальна мезенхіма.

ЗЗ розміщені значно компактніше, ніж у центрі. Кількість Гг збільшується до  $15,44 \pm 0,11$  у.о. Прозір в обох Еп зачатках часток ЗЗ, який раніше з'єднував їх із порожниною глотки, редукується. Таким чином, з цього періоду ембріогенезу ЗЗ повністю відокремлюється і втрачає зв'язок з глоткою (рис. 3.14).

Рис. 3.14. Графічна реконструкція бронхіогенних залоз та суміжних структур зародка 13,0 мм ТКД. Кософронтальна проекція. Зб. 45<sup>х</sup>:

1 – права і ліва частки щитоподібної залози; 2 – перешийок щитоподібної залози; 3 – права і ліва частки загруднинної залози; 4 – верхні прищитоподібні залози; 5 – нижня прищитоподібна залоза; 6 – глотка; 7 – трахея; 8 – стравохід; 9 – аорта; 10 – підключична артерія; 11 – права і ліва сонні артерії.

У зачатку ЩЗ Зр 13,0 мм ТКД розрізняються дві бокові частки і потоншена Еп ділянка перешийка залози (див. рис. 3.14). Бокові частки подовгувато-овальної форми з нерівною поверхнею. Довжина правої частки становить 683 мкм, лівої – 650 мкм, товщина відповідно 133 і 150 мкм. Подібно до Зр 9,0 мм ТКД (див. рис. 3.9), щільний щито-язиковий тяж на даній стадії ВУР зберігся тільки у своєму верхньому відділі. Тут, у місці його відгалуження від Еп передньої кишки, міститься незначний горбик.

Змінилися співвідношення зачатка ЩЗ і з вузлами нервових сплетень блукаючих нервів. Якщо в Зр 9,0 мм ТКД останні розміщувалися по обидва

боки від глотки на всьому її протязі (див. рис. 3.6), то в Зр 13,0 мм ТКД вузли нервових сплетень блукаючих нервів розміщені вже більш краніально, а розміри їх відносно зачатків бранхіогенних залоз є значно меншими. Безпосередньо близько до спільних сонних артерій залягають великі стовбури блукаючих нервів діаметром 132 мкм, які віддають гілки верхньо- і нижньогортанних нервів діаметром 36 мкм. Між цими утвореннями (краніально – верхня щитоподібна артерія та верхньогортанний нерв; каудально – нижньогортанні нерви; латерально – судинно-нервові пучки шиї, що формуються) знаходиться тепер вся бранхіогенна група залоз (рис. 3.14).

Наприкінці зародкового періоду ЩЗ моделюється по внутрішніх поверхнях загальних сонних артерій, розростаючись уверх і в бік по ходу судин (рис. 3.14).

На цій стадії ВУР гістологічно ЩЗ представлена щільними епітеліальними тяжами, які розростаються у поздовжніх і поперечних напрямках із групуванням у ПЕМ судинної Мх (рис. 3.15).

У Зр 13,0 мм ТКД нами виявлені утворення, які своєю структурою наближено нагадують парні зачатка ЩЗ. Ці парні (латеральні) зачатки, втративши зв'язок із IV глотковою кишенею, прилягають до задньо-бокової поверхні часток ЩЗ. Розмір правого латерального зачатка у поздовжньому напрямі становить 132 мкм, у поперечному – 88 мкм; лівої відповідно – 175 і 88 мкм. Очевидно, що латеральні зачатки ЩЗ це і є ультимобронхіальні тільця, які є наслідком міграції Еп V глоткових кишень у структуру ЩЗ, а об'єднання V і IV глоткових кишень веде до формування „каудального фарингеального комплексу”, який включає в себе ПЩЗ IV, ультимобранхіальні тільця (латеральні зачатки ЩЗ) і вентральний дивертикул. Гістологічно тканина латеральних зачатків ЩЗ складається із клітин, що нагадують глотковий Еп. Ці клітини бідні на Цп, чітко відмежовані від ПЕМ, мають радіальне розміщення відносно просвіту закладки. Яд клітин великі, округлої форми, добре забарвлюються карміном.

А

Б

Рис. 3.15. Горизонтальний зріз зародка 13,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. А – ок. 10<sup>x</sup>, об. 8<sup>x</sup>; Б – ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – закладка щитоподібної залози; 2 - гортань; 3 – стравохід; 4 – мезенхіма.

Отже, для всіх бранхіогенних залоз упродовж зародкового періоду є характерною втрата зв'язків із глоткою, тісне взаємовідношення між собою та із судинно-нервовими утвореннями цієї ділянки (аорта, сонні артерії, стовбури блукаючих нервів, нижньо- і верхньогортанні нерви).

Завершення зародкового періоду ембріогенезу готує перехід до нової стадії ВУР.

### **3.2. Органогенез і становлення топографії бронхіогенних залоз у передплодовому періоді**

Передпловий період, який охоплює 7-12-й тижні ВУР, досліджений нами на основі вивчення 68 гістологічних серій препаратів (14,0-79,0 мм ТКД). Методом пластичної реконструкції виготовлено три моделі бронхіогенних залоз передплідів (Пп) 16,0; 42,0 і 75,0 мм ТКД. Методом графічної реконструкції виготовлено дві графічні моделі бронхіогенних залоз Пп 16,0 і 25,0 мм ТКД.

Органогенез бронхіогенних залоз у передплодовому періоді ВУР відрізняється від перебігу органогенезу в зародковому періоді. Він характеризується не тільки інтенсивністю, але і появою властивих виду особливостей і закінчується формуванням плода. Для загального вигляду Пп є характерним розгинання голови, формування шиї, подовшення кінцівок, зникнення пупкової грижі (рис. 3.16).

Рис. 3.16. Передплід людини 23,0 мм ТКД (52-54 доби внутрішньоутробного розвитку), стадія 21 за Карнегі. Зб. 120<sup>x</sup>.

Із початком передплодового періоду розвитку спостерігається інтенсифікація процесів розвитку ЩЗ. У ПРП 14,0-18,0 мм ТКД ЩЗ тісно прилягає до хрящів гортані і трахеї. Ліва частка ЩЗ своєю внутрішньою поверхнею

прилягає до пластинки щитоподібного хряща. Її нижній полюс на 0,04 мм відстає від лівої частки ЩЗ. Своєю зовнішньою поверхнею вона щільно контактує з блукаючим нервом і межує із спільною сонною артерією та ПЩЗ.

Права частка ЩЗ теж прилягає до пластинки щитоподібного хряща. Паралельно до її зовнішньої поверхні йде блукаючий нерв. Її нижній полюс прилягає до правої частки ЩЗ. На горизонтальних зрізах вже чітко диференціюється перешийок і частки ЩЗ (рис. 3.17). Перешийок своєю увігнутою поверхнею прилягає до персноподібного хряща та хрящів трахеї.

Для даних стадій ВУР ЩЗ важливим у органогенезі є наближення її форми до дефінітивної, хоча й структура її ще не має фолікулярної будови. Змінюється внутрішня структура органа. Якщо наприкінці зародкового періоду клітини Еп закладки ЩЗ розміщувались у два ряди товщиною 44 мкм, то на початку Пп періоду (18,0 мм ТКД) появляються тяжі (рис. 3.18), клітини яких розташовані в кілька рядів. Судинна Мх проникає в глибину Еп пластинки ЩЗ, роз'єднуючи її на окремі тяжі та острівці. Тканина ЩЗ Пп 14,0-18,0 мм ТКД представлена великою кількістю переплетених між собою тяжів та острівців. Форма їх дуже різноманітна – кругла, овальна, видовжена тощо. Товщина острівців і тяжів досягає 110 мкм. Між острівцями з'являється Мх із судинами, що заповнені кров'ю. Перешийок ЩЗ більше представлений судинною Мх і в ньому менше всього Еп тяжів. Тяжі перешийка ЩЗ теж мають різну форму і величину, а по периферії оточені густою капілярною сіткою з елементами крові.

Водночас спостерігається і процес інтенсивного розвитку навколишніх структур. Диференціюється хрящовий каркас гортані та трахеї. Щитоподібний хрящ вже представлений бічними пластинками, які посередині розділені Мх. Між верхніми рогами і задніми краями пластинок щитоподібного хряща через вирізки проходять верхньогортанні нерви. Дуга персноподібного хряща невеликих розмірів, пластинка її невисока і дорсально зімкнена у вигляді кільця. Значно збільшується передньо-задній розмір гортані. Розростається судинно-нервовий пучок шиї. Спереду обох спільних сонних артерій діаметром 200 мкм розташовані могутні стовбури блукаючих нервів до 300 мкм у діаметрі.



Рис. 3.17. Горизонтальний зріз передплода 14,0 мм ТКД. Забарвлення толуїдиновим синім. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – частки щитоподібної залози; 2 – перешийок щитоподібної залози; 3 – трахея; 4 – мезенхімний зачаток персноподібного хряща; 5 – мезенхіма.

Рис. 3.18. Фронтальний зріз передплода 18,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – епітеліальний зачаток щитоподібної залози;  
2 – мезенхіма.

Блукаючі нерви разом із клітинними елементами Мх прилягають з обох боків до зовнішніх поверхонь бокових часток ЩЗ. Від них відходять нижньогортанний та верхньогортанний нерви.

Нижче ЩЗ, між блукаючими нервами і спереду від спільних сонних артерій, трахеї і дуги аорти залягає ЗЗ, яка порівняно із завершенням зародкового періоду перемістилась каудально, а її нижні полюси майже об'єднались (рис. 3.19). Верхні полюси значно розходяться і прилягають до нижніх полюсів часток ЩЗ (рис. 3.20).

Рис. 3.19. Пластична реконструкція загруднинної залози і суміжних утворень передплода 16,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб. х 80

1 – частки загруднинної залози; 2 – блукаючий нерв; 3 – спільна сонна артерія; 4 – глотка; 5 – гортань; 6 – перикард.

У Пп 14,0-16,0 мм ТКД ЗЗ продовжується процес зміщення обох часток каудально і дещо медіо-вентрально. Це зміщення проходить по передньо-латеральній поверхні спільних сонних артерій і внутрішніх яремних вен. Форма обох часток ЗЗ залишається і надалі витягнутою в краніо-каудальному

напрямі, полюси їх заокруглені (рис. 3.19). У верхньому відділі до латеральних країв часток ЗЗ тісно прилягають закладки правого і лівого блукаючих нервів (рис. 3.19), від котрих відходить ряд дрібних гілок, що вступають у речовину часток ЗЗ. Паренхіма закладки ЗЗ представлена Еп клітинами.

Відстань між нижніми полюсами часток ЗЗ скорочується і в Пп 16,0-17,0 мм ТКД, як правило, не перевищує 70-75 мкм. Але в одній із досліджених нами серій гістологічних зрізів Пп 16,0 мм ТКД частки ЗЗ виявили розділеними широким прошарком Мх (рис. 3.20) і відстань між їх верхніми полюсами становила 265 мкм, середніми відділами – 223 і нижніми полюсами – 156 мкм. Оскільки таке взаємне розташування часток ЗЗ не є типовим для даної вікової групи, то ми схильні розглядати це як індивідуальний варіант розвитку, який надалі міг би

Рис. 3.20. Графічна реконструкція бронхіогенних залоз та суміжних структур передплода 16,0 мм ТКД. Кософронтальна проекція. Зб. 45<sup>х</sup>:

1 – частки щитоподібної залози; 2 – перешийок щитоподібної залози; 3 – частки загруднинної залози; 4 – верхні прищитоподібні залози; 5 – нижня прищитоподібна залоза; 6 – глотка; 7 – трахея; 8 – стравохід; 9 – аорта; 10 – сонні артерії; 11 – права підключична артерія.

Рис. 3.21. Фронтальний зріз передплота 16,0 мм ТКД. Забарвлення толуїдиновим синім. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – загруднинна залоза; 2 – фрагмент щитоподібної залози;  
3 – переїпітеліальна мезенхіма; 4 – судина.

Рис. 3.22. Сагітальний зріз загруднинної залози передплота 16,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

1 – зачаток правої частки загруднинної залози; 2 – порожнина;  
3 – переїпітеліальна мезенхіма.

призвести до утворення двох ізольованих одна від одної, загруднинних залоз.

На даній стадії розвитку більша частина ЗЗ (3/4) знаходиться в ділянці переднього середостіння, виступаючи над верхнім краєм закладки груднини на 50 мкм. Отже, у зачатку ЗЗ на даній стадії розвитку вже можна виділити грудну (більшу) і шийну (меншу) частини. На цьому етапі ВУР зростає кількість клітин з протоплазматичними відростками, внаслідок чого відбувається утворення ретикулоепітелію (рис. 3.21). Спостерігається зменшення Гг до  $15,02 \pm 0,1$  у.о. Незважаючи на те, що зв'язок зачатка ЗЗ із порожниною глотки вже відсутній, у Пп 16,0 мм ТКД всередині часток ЗЗ, ближче до краніального полюса, ще зберігається вузька (6-9 мкм) щілиноподібна порожнина (рис. 3.22). Починаючи з 45-ї доби (Пп 16,0 мм ТКД), у зв'язку з удосконаленням системи живлення і дихання Пп за рахунок розвитку примітивної дискоїдальної плаценти, в його тканинах і органах помітно прискорюються процеси морфологічного і гістохімічного диференціювання, що відповідає межі між зародковим та початком передплодового періодів.

У Пп 14,0-17,0 мм ТКД ПЩЗ III, частково втрачає зв'язок з верхнім полюсом ЗЗ та розміщується між зовнішньою поверхнею ЩЗ, блукаючим нервом і спільною сонною артерією. Від верхніх полюсів ЗЗ вона віддалена на 105 мкм. Дещо краніальніше від ПЩЗ III розміщена ПЩЗ IV, яка прилягає до внутрішньої поверхні бокових часток ЩЗ (рис. 3.20). Розміри ПЩЗ майже однакові: поперечник 110 мкм, вертикальний розмір 155 мкм і передньо-задній розмір 105 мкм. Прилегла до Еп зачатка ПЩЗ Мх багата новостворюваними кровоносними судинами (рис. 3.23).

У Пп 17,0-18,0 мм ТКД нижні полюси зачатків ЗЗ ще не досягають верхнього краю перикарда і розміщені: полюс лівої частки ЗЗ – на віддалі 90 мкм від останнього, правої – 130 мкм. У ПРП 18,0 мм ТКД нижній полюс лівої частки ЗЗ вже майже торкається перикарда (рис. 3.24)

Ліва частка ЗЗ залягає дещо нижче правої. Верхнім полюсом права частка ЗЗ виступає над рукояткою груднини на 120 мкм, ліва – на 110 мкм. Своєю дорсальною поверхнею ЗЗ прилягає до зачатка гортані. На цій же стадії розвитку

Рис. 3.23. Горизонтальний зріз передплота 17,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :

- 1 – прищитоподібна залоза (верхня права);
- 2 – кровоносні судини;
- 3 – мезенхіма.

Рис. 3.24. Фронтальний зріз передплота 18,0 мм ТКД. Забарвлення борним карміном. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :

- 1 – загруднинна залоза;
- 2 – перикард;
- 3 – трахея;
- 4 – мезенхіма.

ріст 33 у поперечному напрямі починає переважати над поздовжнім. Поперечний розмір правої і лівої часток 33 збільшується до 196 і 222 мкм, тоді як поздовжній залишається попереднім (352 і 420 мкм). У зв'язку з цим змінюється форма часток 33 – замість витягнутої форми вона набуває форму майже правильного еліпса. Зростає кількість ретикулоепітеліальних клітин. Щілина всередині часток 33 зникає (рис. 3.24). По периферії часток 33 визначаються окремі „кров'яні острівці” [544], які представлені 5-6 еритроцитами. Де-не-де вони відокремлюються від навколишньої Мх одним рядом клітин витягнутої форми, типу ендотеліальних, що слід розглядати як початкову стадію формування стінки внутрішньоорганних кровоносних судин. Довкола часток 33 розташовані клітини Мх з Яд витягнутої або овальної форми, без строгого орієнтування. Пп 17,0-18,0 мм ТКД суттєво відрізняються від Пп 14,0-16,0 мм ТКД формуванням і розмірами прилеглих до бронхіогенних залоз органів і структур. Язик розрісся і має вже виражені м'язові волокна, що спрямовані від хрящів нижньої щелепи. Його довжина становить 860 мкм. Значно збільшилася закладка під'язикової кістки. Навколо неї формується перихондральна тканина. Розрослися закладки хрящів гортані. Особливо збільшується перснеподібний хрящ. Його дуга виступає спереду над трахеєю. Передньо-задня відстань від дуги перснеподібного хряща до порожнини глотки становить 840 мкм. У Мх каркасі зачатків хрящів трахеї з'являються прохондральні клітини. Передньо-задній розмір просвіту трахеї на рівні другого кільця трахеї становить 155 мкм.

Якщо на попередніх стадіях розвитку під впливом диференціювання внутрішньої структури ЩЗ і впливами суміжних структурно зв'язаних утворень форма ЩЗ була у вигляді півкільця, то у Пп 19,0-20,0 мм ТКД перешийок ЩЗ починає відмежовуватися від бокових часток дугою перснеподібного хряща, у зв'язку з чим ЩЗ набуває форми літери „Н”. У цей період ВУР ЩЗ представлена боковими частками і перешийком. Частки ЩЗ прогресивно ростуть не тільки в краніо-каудальному напрямі, але і у вентро-дорсальному. Гістологічна картина ЩЗ характеризується утворенням острівців і трабекул, між якими формується капілярна сітка. Тканина ЩЗ

наповнюється судинною Мх. Продовжується відособлення трабекул і формування більш дрібних острівців (рис. 3.25). Проміжки між ними збільшуються, а величина поперечника зменшується до 22 мкм. У трабекулах спостерігаються ділянки клітин із погано і добре забарвленими Яд.

Рис. 3.25. Косоагітальний зріз передплота 20,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ :

1 – щитоподібна залоза; 2 – верхня прищитоподібна залоза; 3 – нижня прищитоподібна залоза; 4 – загруднинна залоза; 5 – кровоносні судини; 6 – мезенхіма.

Водночас спостерігається формування сполучнотканинної капсули навколо ЩЗ.

У Пп 19,0-20,0 мм ТКД закладки верхніх і нижніх ПЩЗ активно збільшуються і прилягають до паренхіми часток ЩЗ. Періепітеліальна Мх багата новоутвореними кровоносними судинами (рис. 3.25 і 3.26).

У Пп 19,0-20,0 мм ТКД, як і раніше, ріст часток ЗЗ переважає у поперечному напрямі. Розмір у поперечнику правої частки досягає 245 мкм, лівої – 265. Обидві частки ЗЗ майже повністю розташовані в передньому середостінні, своїми верхніми полюсами лише на 66 мкм виступаючи над верхнім краєм груднини. Вентральною поверхнею ЗЗ прилягає до зачатка груднини, дорсально від зачатка ЗЗ розміщуються: трахея, дуга аорти (рис. 3.27), перикард. Відстань між верхніми полюсами часток ЗЗ у ПРП 20,0 мм ТКД становить 110-114 мкм, між



Рис. 3.26. Горизонтальний зріз передплота 20,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $8^x$ , об.  $40^x$ :

1 – прищитоподібна залоза (нижня права); 2 – загруднинна залоза;  
3 – кровоносні судини; 4 – мезенхіма.

Рис. 3.27. Фронтальний зріз передплота 19,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :

1 – загруднинна залоза; 2 – аорта;  
3 – періепітеліальна мезенхіма.

нижніми – 60-66 мкм. Паренхіма ЩЗ представлена Еп клітинами, при цьому більшу площу займає ретикулоепітелій. Кількість Гг знижується до  $13,7 \pm 0,05$  у.о.

У Пп 19,0-20,0 мм ТКД від дуги аорти в напрямі ЩЗ простежується судина діаметром 56 мкм, яка ще не досягла зачатка органа і закінчується на віддалі 65 мкм від останньої. Стінка згаданої судини мало диференційована і представлена ендотелієм, зовні від якого знаходиться 2-3 ряди компактно розміщених і орієнтованих циркулярно клітин Мх з Яд витягнутої форми.

У Пп 21,0-30,0 мм ТКД у частках ЩЗ триває процес формування острівців, який, на нашу думку, йде за рахунок подальшого видовження та потоншення трабекул. Тканина ЩЗ представлена множинними переплетеними між собою щільними Еп тяжами – трабекулами, поперечник яких зменшується до 15-12 мкм. Цей процес, згідно з нашими даними, завершується в Пп 25,0 мм ТКД формуванням перших поодиноких фолікулів (рис. 3.28, 3.29 і 3.30).

У Пп 23,0-25,0 мм ТКД ЩЗ із ділянки гортані ще більше зміщується в каудальному напрямі і прилягає до трахеї. Значно збільшується маса самої залози. Частки ЩЗ розростаються огинаючи трахею, а перешийок більш різко

Рис. 3.28. Фронтальний зріз передплота 25,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :

1 – щитоподібна залоза (поодинокі фолікули);

2 – переіпеліальна мезенхіма.

Рис. 3.29. Фронтальний зріз передплода людини 25,0 мм ТКД. Імпрегнація солями срібла. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

- 1 – щитоподібна залоза (поодинокі фолікули);
- 2 – переїпїтелїальна мезенхіма.

Рис. 3.30. Фронтальний зріз передплода 25,0 мм ТКД. Забарвлення толуїдиновим синїм. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:

- 1 – щитоподібна залоза (поодинокі фолікули);
- 2 – переїпїтелїальна мезенхіма.

відмежовується від часток. Паренхіма ЩЗ містить велику кількість заповнених кров'ю капілярів. Велика кількість більших кровоносних судин лежить по периферії ЩЗ. Залоза асиметрична. Верхній полюс правої частки ЩЗ лежить каудальніше лівого. У частках ЩЗ можна виділити дві поверхні – опуклу передньо-зовнішню й увігнуту задньо-внутрішню. Розміри правої частки: довжина 1000 мкм, товщина 1000 мкм, поперечний розмір – 450 мкм. Розміри лівої частки відповідно – 800, 900 і 490 мкм; перешийка – 430, 210 і 480 мкм. Пірамідні відростки складаються з окремих фрагментованих вузликів загальною протяжністю до 1100 мкм. За своєю формою ЩЗ у цей віковий період продовжує нагадувати літеру „Н” (рис. 3.31).

У Пп 25,0 мм ТКД змінюється співвідношення судинно-нервового пучка

Рис. 3.31. Графічна реконструкція бронхіогенних залоз та суміжних структур передплода 25,0 мм ТКД. Косогогоризонтальна проекція. Зб. 25<sup>x</sup>:

1 – права і ліва частки щитоподібної залози; 2 – перешийок щитоподібної залози; 3 – права і ліва частки загруднинної залози; 4 – верхні прищитоподібні залози; 5 – нижня прищитоподібна залоза; 6 – глотка; 7 – трахея; 8 – стравохід; 9 – сонні артерії; 10 – аорта; 11 – підключична артерія.

до зовнішньої поверхні ЩЗ. Спільні сонні артерії діаметром 250 мкм щільно прилягають до зовнішньої поверхні часток ЩЗ та розташовані спереду по відношенню до блукаючого нерва, діаметр якого становить 400 мкм. Складається враження, що сонні артерії і блукаючі нерви помінялися місцями. У Пп 21,0-30,0 мм ТКД значного розростання зазнає прохондральний каркас хрящів гортані за рахунок збільшення вертикальних розмірів щитоподібного і персноподібного хрящів. Верхній край гортані знаходиться на рівні I-го шийного хребця. Нижній її край розміщений на рівні III і IV шийних хребців. Дуга персноподібного хряща виступає вперед над перешийком ЩЗ. На цій стадії ВУР 33 майже не контактує із ЩЗ, а ПЩЗ збільшуються в об'ємі майже в два рази, відділяються від ЩЗ і 33 незначним прошарком Мх, або прилягають до поверхні ЩЗ чи повністю занурюються в паренхіму часток ЩЗ (рис. 3.31). Надалі (Пп 30,0 мм ТКД) ЩЗ щільним півкільцем охоплює передні і бокові поверхні двох верхніх кілець трахеї і складається з вузького перешийка та більш товстих двох часток.

У Пп 21,0-30,0 мм ТКД частки 33 мають овальну форму. Розміри лівої частки 33 дещо переважають над такими правої і в Пп 21,0 мм ТКД становлять: поздовжній правої частки 465 мкм, лівої – 550, поперечний – відповідно 330 і 365 мкм. Нижній полюс лівої частки 33 розташований на 130 мкм нижче однойменного полюса правої. Частки 33 нижніми полюсами зблизились одна з одною і розділені тонким прошарком Мх. Задньо-нижні поверхні 33 прилягають до зачатків перикарда і аорти (рис. 3.31). З обох боків, на відстані 1100 мкм від зачатка 33, знаходиться зачаток легень. Паренхіма 33 у Пп 25,0-27,0 мм ТКД представлена ретикулоепітелієм (рис. 3.32). У клітинах посилюється синтез Гг, кількість його досягає  $23,0 \pm 0,02$  у.о. У цей віковий період у паренхіму 33 врастають дрібні кровоносні судини, які формуються в навколишній Мх та зливаються з такими, що утворилися внаслідок місцевого кровотворення в 33. Таким чином, розвиток кровоносних судин 33 йде у двох взаємопротилежних напрямках: з одного боку вони формуються із „кров’яних острівців” у частках 33, з іншого – врастають у закладку 33 із зовні [543].

Рис. 3.32. Ретикулоепітеліальні клітини (1) загруднинної залози передплода 27,0 мм ТКД. Фронтальний зріз. Імпрегнація солями срібла.  
Ок. 20<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Рис. 3.33. Фронтальний зріз загруднинної залози передплода 30,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  
Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>:  
1 – ретикулоепітеліальні клітини;  
2 – лімфоцити.

У Пп 28,0-30,0 мм ТКД серед ретикулоепітеліальних клітин, у місці з'єднання їх своїми відростками, виявляються нечисленні дрібні клітини з великим, округлої форми (6 мкм в діаметрі), інтенсивно забарвленим Яд і вузьким обідком цитоплазми – лімфоцити (рис. 3.33). Таким чином, до кінця 8-го тижня ВУР ЗЗ із ретикулоепітеліального органа перетворюється в лімфоепітеліальний [545].

Прилегли до епітеліальної закладки ЗЗ клітини Мх, які раніше були розміщені хаотично, починають приймати певну орієнтацію, розміщуючись концентрично навколо органа, що можна розцінювати як початок формування капсули ЗЗ. У Мх, що піддалась диференціюванню, ледь помітними є сліди метахромазії, які появляються при фарбуванні толуїдиновим синім за рН – 2,7, що свідчить про наявність ГАГ. У цей час подальшого розвитку набувають кровоносні судини ЗЗ – більш чітким стає відокремлення елементів крові від навколишньої тканини за рахунок ендотелію (рис. 3.34).

Розвиток бронхіогенних залоз упродовж дев'ятого тижня ВУР вивчали на серіях гістологічних препаратів Пп 32,0-40,0 мм ТКД.

На даній стадії ВУР ЩЗ вже відносно велика, асиметрична і у вигляді незамкненого півкола охоплює перснєподібний хрящ і хрящі трахеї. Частки чітко виражені та під дугою виступаючого вперед перснєподібного хряща майже під прямим кутом переходять у перешийок. Верхні полюси часток ЩЗ прилягають до нижнього краю щитоподібного хряща, а нижні полюси доходять до рівня третього хряща трахеї.

ЩЗ представлена різноманітної форми острівцями і трабекулами. Розміщені по периферії Еп зачатка острівці більші й не так щільно прилягають один до одного. Трапляються і дрібні щільно прилегли один до одного острівці та трабекули, які оточені доволі густою сіткою капілярів (рис. 3.35). Біля нижніх полюсів часток і перешийка ЩЗ в наявності є більші судини діаметром понад 30 мкм та ізольовано розташовані фолікули від 8 до 32 мкм у діаметрі, з добре вираженою порожниною діаметром від 4 до 12 мкм. Клітини фолікулів циліндричної форми висотою 8 мкм, шириною 6 мкм. Їх Яд овальної

Рис. 3.34. Фронтальний зріз загруднинної залози передплота людини 30,0 мм ТКД. Забарвлення толуїдиновим синім. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :  
1 – загруднинна залоза; 2 – капсула;  
3 – кров’яні острівці; 4 – мезенхіма.

Рис. 3.35. Горизонтальний зріз передплота 32,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ :  
1 – острівці та трабекули щитоподібної залози з первинними фолікулами;  
2 – судини капілярної сітки щитоподібної залози;  
3 – мезенхіма.



форми і мають розміри 6x5 мкм. У частині більших фолікулів на великому збільшенні мікроскопа стає помітним „перев’язування” ядер. Поряд із більшими фолікулами знаходяться і мікрофолікули. Порожнини первинних фолікулів вже виповнені речовиною, схожою на колоїд. Капсула ЩЗ ще не сформована.

На цьому етапі ВУР у Пп ще не відбулося повного розгинання голови і виділення структури шиї. Голова підборіддям близько приведена до грудної клітки. Топографо-анатомічні співвідношення такі, що перснеподібний хрящ, хрящі трахеї, перешийок ЩЗ, ПЩЗ і ЗЗ розміщені дорсальніше ключиць і груднини.

У цей віковий період (Пп 32,0-40,0 мм ТКД) ЗЗ, як і раніше, представлена двома частками овальної форми, із яких ліва розміщена нижче правої. Ріст часток ЗЗ у поздовжньому напрямі знову переважає над поперечним. Поздовжній розмір лівої частки ЗЗ у Пп 36,0 мм ТКД становить 792 мкм і дещо переважає такий правої – 705 мкм. Поперечний відповідно становить 415 і 395 мкм. Передня поверхня зачатка ЗЗ звернена до груднини і відділена від останньої прошарком Мх. Верхній полюс правої частки знаходиться на рівні однойменного краю рукоятки груднини, лівий – розміщений на 55 мкм нижче. Тому в даний віковий період шийна частина ЗЗ не визначається. Латеральніше часток ЗЗ, на відстані 835-840 мкм знаходиться зачаток легень. Своєю нижньою поверхнею частки ЗЗ безпосередньо прилягають до перикарда, дорсальною – до зачатка дуги аорти, від дуги якої відходить у напрямі ЗЗ кровоносна судина діаметром 75 мкм, яка на 45 мкм не досягає її нижнього полюса. У трьох Пп цього віку справа і зліва в напрямі до ЗЗ спрямована судина діаметром 33 мкм, яка відходить від зачатка внутрішньої грудної артерії і не доходить до нижнього полюса відповідних часток на 88-90 мкм. Стінка вищеназваних артерій все ще слабко диференційована і складається з ендотелію, ззовні від якого прилягає 2-3 ряди циркулярно розміщених клітин Мх із Яд витягнутої форми. На цій стадії паренхіма ЗЗ представлена ретикулоендотеліальними клітинами і великою кількістю лімфоцитів, котрі на початку 9-го тижня ВУР рівномірно розподіляються по всій паренхімі залози.

Наприкінці 9-го тижня ВУР у центральній частині ЗЗ лімфоцити розміщені менш компактно, ніж на периферії. Знову зменшується кількість Гг і в Пп 40,0 мм ТКД його рівень становить  $15,85 \pm 0,04$  у.о. У цей же період відбувається подальший розвиток капсули ЗЗ – клітини переіпітеліальної Мх все частіше розміщуються навколо ЕЗ часток ЗЗ. У Пп 38,0-40,0 мм ТКД (рис. 3.36) навколо зачатка часток ЗЗ є вже зорієнтованими 3-4 шари клітин Мх із Яд овальної або витягнутої форми. Серед них визначають поодинокі кровоносні судини і кров'яні острівці, що представлені 5-6 еритробластиами.

Рис. 3.36. Сагітальний зріз за груднинної залози передплота 40,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ :

1 – паренхіма; 2 – капсула; 3 – кров'яні острівці; 4 – мезенхіма.

Наприкінці досліджуваного періоду ВУР ЗЗ близько підходить до перехідки ЩЗ. Поверхня її часток нерівна, горбкувата. У паренхімі органа простежується диференціювання на кіркову та мозкові зони. До ЗЗ підходить велика кількість судин, які проникають у її паренхіму. Прилегла Мх концентрується навколо часток ЗЗ і продовжує диференціюватись у зачатки капсули залози.

Упродовж досліджуваного періоду ВУР (Пп 32,0-40,0 мм ТКД) ПЩЗ прилягають до задньолатеральних поверхонь ЩЗ або дещо занурюються в них. За формою ПЩЗ овальні або округлі, мають добре виражену капілярну сітку судин.

Розвиток бронхіогенної групи залоз упродовж 10-12-го тижнів ВУР вивчено на серіях гістологічних препаратів Пп від 42,0-79,0 мм ТКД.

На даному етапі ВУР каркас гортані утворюють хрящі, які за своєю формою дуже близькі до дефінітивних. Перснеподібний хрящ нависає зі всіх боків над трахеєю та відрізняється великими розмірами. Його дуга далеко вперед виступає над перешийком ЩЗ. Щитоподібний хрящ складається із асиметричних чотирикутних пластинок, які вентралью по серединній лінії плавно переходять одна в одну та широко розходяться в дорсальному напрямі, не прикриваючи собою виступаючу пластинку перснеподібного хряща. Трахея має овальну форму, дещо стиснута в передньо-задньому напрямі. Кільця її представлені окремими прохондральними фрагментами із слабо вираженою проміжною тканиною. Хрящові пластинки щільно наближені одна до одної, а перша хрящова пластинка міцно з'єднана з нижнім краєм перснеподібного хряща.

У Пп 41,0-45,0 мм ТКД посилюється процес вrostання судин у ЩЗ. По периферії часток, в її полюсах, перешийку та всередині органа багато великих венозних судин, які заповнені елементами крові. Діаметр судин від 35 до 80 мкм. У верхніх полюсах часток ЩЗ видно входження артерій. Розпізнаними є острівці інтрафолікулярної тканини (рис. 3.37). На цьому етапі розвитку із дифузної судинної сітки формуються магістральні артеріальні і множинні великі венозні судини. Така перебудова судинної системи ЩЗ сприяє утворенню фолікулів на периферії органа – спочатку в нижніх полюсах часток і перешийка. Очевидно, що поява перших ознак специфічного диференціювання означає перехід у ембріогенезі ЩЗ до наступної стадії розвитку.

На описуваному етапі ВУР ПЩЗ зберігають овальну форму і розташовані по відношенню до часток ЩЗ субкапсулярно або в паренхімі органа. Одночасно зі змінами судинної сітки ЩЗ простежуються аналогічні зміни і судин ПЩЗ.

Дослідженням із побудовою пластичної реконструкції ЗЗ із суміжними утвореннями в Пп 42,0 мм ТКД (рис. 3.38) встановлено, що і на цій стадії роз-

Рис. 3.37. Сагітальний зріз щитоподібної залози передплода 45,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^{\times}$ , об.  $20^{\times}$ :

- 1 – паренхіма;
- 2 – острівці інтрафолікулярної тканини;
- 3 – примітивна капсула залози.

Рис. 3.38. Пластична реконструкція загруднинної залози і суміжних утворень передплода 42,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб.  $50^{\times}$ :

- 1 – частки загруднинної залози; 2 – перикард; 3 – дуга аорти; 4 – підключичні артерії; 5 – внутрішні грудні артерії; 6 – ліва спільна сонна артерія;
- 7 – плечо-головний стовбур; 8 – легені.

витку 33 форма її часток залишається овальною. Розміри лівої частки 33 переважають над розмірами правої. Поздовжній розмір правої частки 33 у Пп 45,0 мм ТКД становить 1221 мкм, лівої – 1345 мкм, поперечний – відповідно 427 і 440 мкм. Ліва частка 33 розташована на 98 мкм нижче правої.

Слід зазначити, що в Пп 41,0-45,0 мм ТКД (початок 10-го тижня ВУР) зачаток 33 повністю розміщений в передньому середостінні. Своїм верхнім полюсом права частка 33 не доходить до верхнього краю рукоятки груднини на 55 мкм, ліва – на 95 мкм. Нижньо-задні поверхні часток 33 прилягають до перикарда (біля основи серця) і відділені від нього прошарком Мх товщиною 34 мкм, клітини якої розміщені пухко і мають Яд овальної або витягнутої форми, діаметром 4-6 мкм. Серед клітин Мх визначаються ніжні сполучнотканинні волокна. До задньо-верхньої поверхні 33 прилягає аорта і легеневий стовбур, котрі теж відділені від залози прошарками Мх і тонкими волокнами ЕСТ. По обидва боки від часток 33 на відстані 550 мкм розташовані верхні відділи легень. Частки 33 відділені одна від одної шаром Мх, товщиною від 41 до 55 мкм. На даній стадії розвитку верхній полюс правої частки знаходиться на рівні яремної вирізки груднини, а лівої – на 65 мкм нижче. Окрім того, ріст лівої частки 33 дещо переважає ріст правої і у Пп 59,0 мм ТКД поздовжній розмір правої і лівої часток відповідно становить 1915 і 2090 мкм, поперечний 528 і 594 мкм.

На даному етапі ВУР продовжується формування капсули 33. Так, у Пп 41,0-50,0 мм ТКД клітини ПЕМ, яка прилягає до 33, розміщуються більш компактно і набувають витягнутої форми. Починаючи з Пп 55,0-60,0 мм ТКД капсула 33 стає добре вираженою і представлена сполучнотканинними волокнами і клітинами Мх. Товщина капсули становить 33 мкм. Від капсули в паренхіму 33 відходять прошарки, що розділяють її на первинні часточки. Посилюється метахромазія при рН=2,7. Слід відзначити, що за вмістом метахроматично забарвлених речовин капсула ділиться на два шари: внутрішній, з більш яскраво вираженою метахромазією, і зовнішній, де вміст ГАГ набагато менший (рис. 3.39). Метахромазія зникає при дії тестикулярної

гіалуронідази, що вказує на появу ГАГ типу гіалуронової кислоти. Між капсулою і кірковою речовиною ЗЗ на деяких ділянках визначаються 2-3 шари Еп клітин, серед яких відсутні лімфоцити – субкапсулярна зона. У закладці капсули ЗЗ і міжчасточкових перегородках виявляються кровоносні судини, діаметром до 12 мкм, стінка яких ще не диференційована і представлена лише ендотелієм.

Рис. 3.39. Фронтальний зріз загруднинної залози передплода 50,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ :

1 – паренхіма; 2 – внутрішній шар капсули;  
3 – зовнішній шар капсули залози.

Починаючи з Пп 45,0-56,0 мм ТКД, зовнішні контури часток ЗЗ набувають нерівного рельєфу (рис. 3.40). Більш виразною ця нерівність рельєфу часток ЗЗ стає у Пп 60,0-65,0 мм ТКД (рис.3.41). Глибина виїмок на поверхні часток ЗЗ змінюється в широких межах – від 44 до 95 мкм. У цей віковий період паренхіма часток ЗЗ представлена ретикулоепітелієм і великою кількістю лімфоцитів, але розподіл їх у органі змінюється.

Швидкість розвитку ЩЗ та прилеглих органів у Пп 56,0-79,0 мм ТКД швидко наростає, що зумовило, на нашу думку, диференціювання судинної сітки досліджуваної ділянки. У Пп даного етапу ВУР йде прогресивний про-

Рис. 3.40. Фронтальний зріз загруднинної залози передплода 45,0 мм ТКД.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^{\times}$ , об.  $20^{\times}$ :

- 1 – ліва частка;
- 2 – заглибина на поверхні частки;
- 3 – прищитоподібна залоза;
- 4 – прилегла мезенхіма.

Рис. 3.41. Сагітальний зріз загруднинної залози передплода 60,0 мм ТКД.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^{\times}$ , об.  $20^{\times}$ :

- 1 – права частка;
- 2 – нерівні контури поверхні частки.

цес розгинання голівки з візуальним виділенням ділянки шиї. Вертикальний розмір гортані наприкінці передплодового періоду сягає 4,0 мм порівняно з 1,0 мм на початку періоду.

Починаючи з Пп 56,0 мм ТКД, у ЩЗ наростає кількість сполучної тканини, прошарки її стають ширшими і відмежовують часточки різної форми та діаметра. Між часточками трапляються ділянки, позбавлені клітинних елементів. ЕСТ щільно прилягає до часток і багата кровоносними судинами. Тканина ЩЗ у цей віковий період багата мікрофолікулами діаметром від 8 до 25 мкм. Стінки великих фолікулів діаметром 32-76 мкм утворені переважно одношаровим кубічним Еп. Просвіт фолікулів 16-32 мкм частково заповнений колоїдом. Водночас трапляються фолікули встелені циліндричним епітелієм із меншим просвітом.

Наприкінці передплодового періоду (Пп 70,0-79,0 мм ТКД) зростає кількість мікрофолікулів у паренхімі ЩЗ. Водночас у полі зору спостерігаємо і збільшення числа заповнених колоїдом великих фолікулів діаметром 24-60 мкм.

У Пп 65,0 мм ТКД (кінець 11-го тижня ВУР) поздовжній розмір правої частки 33 становить 2530 мкм, лівої – 2860 мкм; поперечний відповідно – 895 і 1003 мкм. Упродовж 12-го тижня ВУР поздовжній розмір правої частки 33 збільшується до 3190 мкм, лівої – до 3545 мкм; поперечний – до 1200 мкм у правій частці і до 1335 мкм у лівій (Пп 79,0 мм ТКД). Наприкінці описуваного вікового періоду починає змінюватися форма часток 33 – нижній полюс їх сплющується і його ширина майже вирівнюється із шириною в центральних частинах часток. Лімфоцити починають концентруватися по периферії часток 33, а в центрі залишаються ретикулоепітеліальні клітини. І якщо у Пп початку даного вікового періоду розвитку це ще є відносно малопомітним, то, починаючи з кінця 11-го – початку 12-го тижнів ВУР, у 33 добре вираженим є периферичний шар компактно розміщених лімфоцитів і центральна частина, де останні майже повністю відсутні. Таким чином, у даний віковий період у 33 можна вже чітко розмежувати кіркову і мозкову речовину. Площа кіркової речовини часток 33 переважає над площею мозкової речовини. Кількість Гг



становить  $13,8 \pm 0,08$  у.о. Пластична реконструкція ЩЗ передплода 75,0 мм ТКД наглядно показує, що наприкінці даного періоду ВУР всі розміри залози збільшуються майже вдвічі (рис. 3.42).

Рис. 3.42. Пластична реконструкція щитоподібної залози і суміжних утворень передплода 75,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Стереофото. Зб. 45<sup>x</sup>:

1 – права і ліва частки щитоподібної залози; 2 – перешийок щитоподібної залози; 3 – спільні сонні артерії; 4 – щитоподібний хрящ; 5 – дуга перснеподібного хряща; 6 – трахея.

Довжина лівої частки ЩЗ становить 3,4 мм, правої – 3,8 мм; товщина – 1,2 мм і 1,1 мм; поперечний розмір правої та лівої часток 1,1 мм. Довжина перешийка ЩЗ 1,2 мм, товщина 0,45 мм, поперечний розмір – 1,2 мм.

На даному етапі дослідження ЩЗ має підковоподібну форму з добре вираженими частками, які без різких меж переходять у перешийок. Останній, у вигляді пластинки з майже однаковими поперечним та вертикальним розмірами, з'єднує частки ЩЗ. Частки ЩЗ асиметричні. Ліва частка своїм верхнім полюсом не заходить на пластинку щитоподібного хряща, а права – прилягає до неї. У цілому, форма ЩЗ наближена до дефінітивної (рис. 3.42). Слід зазначити, що наприкінці передплодового періоду онтогенезу топографо-анатомічні співвідношення значно змінюються, оскільки це

зв'язано, у першу чергу, із розгинанням голови і візуалізацією ший. ЩЗ з цього періоду знаходиться в нижньо-шийній ділянці. Збільшилися розміри прилеглих до бронхіогенних залоз структур. Так, розміри перснеподібного і щитоподібного хрящів на цей час збільшилися приблизно в три рази. Дуга перснеподібного хряща ще більш різко виступає вперед над перешийком ЩЗ, здійснюючи вплив на формоутворення і топографію останнього. Спільні сонні артерії спрямовані паралельно зовнішнім поверхням часток залози, дещо подалік від останньої. Частки ЩЗ своїм фрагментом заходять за спільні сонні артерії. Як наслідок – 3/4 паренхіми ЩЗ залягає попереду спільних сонних артерій, а 1/4 – позаду них (рис. 3.42).

Наприкінці передплодового періоду розростається ніжна сполучна тканина ЩЗ, яка багата вже сформованою капілярною сіткою судин (рис. 3.43).

Рис. 3.43. Капілярна сітка капсули щитоподібної залози передплода 78,0 мм ТКД. Імпрегнація за методом Купріянова. Ок.  $10^{\times}$ , об.  $40^{\times}$ .

Біля нижніх полюсів ЩЗ розміщені округлої форми нижні ПЩЗ. Їх більший діаметр досягає 150 мкм. Верхні ПЩЗ залягають субкапсулярно або у паренхімі краніо-дорсо-латеральних ділянок часток ЩЗ.

Вивченням позаорганних судин 33 Пп 10-12 тижнів ВУР встановлено, що найбільш постійною судиною в цей віковий період є артеріальна гілка,

діаметром 68-72 мкм, яка відходить від дуги аорти, виявленої практично у всіх препаратах. Артеріальна гілка підходить до ЗЗ у задньо-краніальному відділі і, проходячи між частками ЗЗ, посилає по 3-5 гілочок, які заходять у речовину обох часток ЗЗ. У трьох серіях гістопрепаратів (Пп 42,0; 44,0 і 45,0 мм ТКД), окрім описаної вище гілки дуги аорти, у речовину кожної із часток ЗЗ у ділянці їх латеральної поверхні вступала майже під прямим кутом одна гілка, що відходила від однойменної внутрішньої грудної артерії. Діаметр правої гілки становив 44 мкм, лівої – 46 мкм.

Отже, упродовж всього передплодового періоду ВУР відбуваються інтенсивні процеси органогенезу бронхіогенних залоз, які ведуть до утворення їх дефінітивної форми. Чітко виявляються топографо-анатомічні взаємовідношення між групою бронхіогенних залоз і хрящами гортані, трахеї, блукаючим нервом, магістральними судинами ділянки шиї і середостіння.

### **3.3. Топографоанатомічні особливості бронхіогенних залоз у плодовому періоді**

Розвиток бронхіогенних залоз у плодовому періоді, який охоплює 4-10-й місяці ВУР, досліджений нами на основі вивчення 103 препаратів плодів (ПЛ) людини (81,0-375,0 мм ТКД). Методом пластичної реконструкції виготовлено 2 моделі бронхіогенних залоз Пл 105,0 і 112,0 мм ТКД.

У Пл 4-го місяця (81,0-135,0 мм ТКД; 13-16-й тижні ВУР) ЩЗ являє собою вже добре розвинений орган з товстим перешийком, що в цілому формою нагадує літеру „Н”. Перешийок ЩЗ без різких меж переходить у латеральні частки. Форма часток є складною і нагадує своєрідний загострений позаду та розширений у середньому відділі клин. На латеральних частках можна виділити одну дорсальну грань, яка розділяє передньо-латеральну і внутрішню поверхню часток. Частки ЩЗ майже симетричні, а їх розміри (довжина, товщина у середній третині, поперечник у середній третині) становлять: для лівої частки – 4,0 мм, 5,0 мм, 3,0 мм; для правої – 3,5 мм, 4,8 мм і

3,3 мм. Перешийок ЩЗ у цей віковий період має довжину 900 мкм, товщину – 340 мкм і поперечний розмір – 230 мкм.

Таким чином, на початку плодового періоду темп наростання ЩЗ продовжує залишатися відносно високим. Особливо це стосується маси латеральних часток ЩЗ. Поперечний розмір часток у Пл 112,0 мм ТКД порівняно з Пп 75,0 мм ТКД збільшився у два рази, а товщина – майже у чотири рази (рис. 3.44). Тканина ЩЗ має часточкову будову. Розміри і форма часточок різноманітні. У кожній часточці значно збільшилася кількість фолікулів і колоїду. Колоїд у великих фолікулах має глибоки і вакуолі.

Рис. 3.44. Пластична реконструкція щитоподібної залози і суміжних утворень плода 112,0 мм ТКД. Вигляд спереду. Зб. 45<sup>x</sup>:

- 1 – частки щитоподібної залози; 2 – перешийок щитоподібної залози;
- 3 – спільні сонні артерії; 4 – щитоподібний хрящ;
- 5 – дуга перснєподібного хряща; 6 – трахея.

Великих розмірів фолікули (від 80 до 360 мкм) розміщені по периферії органа. Стінки фолікулів встелені Еп переважно кубічної форми. Водночас трапляються і фолікули діаметром 16-32 мкм встелені циліндричним Еп. Ядра клітин мають чіткі контури, діаметр їх становить 5-6 мкм. Фолікули відділені один від одного молодою ЕСТ, що диференціюється. На периферії

ЩЗ виявляється велика кількість судин великого і середнього калібру. Кровоносні судини проникають вглиб органа, чим зумовлюють доволі швидкий ріст латеральних часток ЩЗ.

У досліджуваній період ВУР ріст хрящів гортані дещо сповільнюється. Однак дуга перснеподібного хряща і надалі нависає над перешийком ЩЗ так, що перешийок залози прилягає своєю внутрішньою поверхнею до першого, другого і частково третього хрящів трахеї (рис. 3.44).

На цій стадії розвитку відбувається прискорення розвитку трахеї. Передньо-задній її розмір збільшився, порівняно до попередньої стадії, у чотири рази. Форма трахеї стає округлою, а сама вона представлена хрящовими кільцями із незамкненими в дорсальній частині вільними кінцями. Розмір кілець по внутрішній поверхні становить 4,5 мм, довжина та товщина кілець – 400 і 220 мкм відповідно. Хрящові кільця складаються з великої кількості клітин, які помірно рівновіддалені одна від одної. Ядра клітин округлої форми діаметром 5 мкм. Внутрішня поверхня трахеї вистелена слизовою оболонкою із багаторядного Еп. Під слизовою оболонкою розташовані поодинокі залози. У задньому відділі трахеї слизова набуває складчастого вигляду. Поперечний розмір просвіту трахеї 1,5 мм, передньо-задній – 1,1 мм. Позаду трахеї розміщений стравохід із морфологічно чітко розпізнаними всіма шарами стінки.

Паралельно зовнішнім поверхням часток ЩЗ Пл 112,0 мм ТКД проходять сонні артерії діаметром більше 400 мкм. Права спільна сонна артерія порівняно з лівою розміщена дещо вентральніше. На всій своїй протяжності у цій ділянці артерії рівновіддалені від зовнішніх поверхонь часток ЩЗ на 0,8-1,0 мм. Зовнішні поверхні латеральних часток ЩЗ заступають за спільні сонні артерії дорсальніше справа на 1,4 мм; зліва – на 1,7 мм. Таким чином, дві третини ЩЗ розміщується вентральніше артерій, а одна третина дорсальніше (рис. 3.44).

У Пл 4-го місяця (81,0-135,0 мм ТКД; 13-16-й тижні ВУР) ПЩЗ вже мають власну капсулу й одночасно оточені добре вираженою капсулою ЩЗ. У тканині ПЩЗ в наявності велика кількість судин, що проходять у

сполучнотканинному каркасі (рис. 3.45). Залозиста паренхіма ПЩЗ представлена суцільними Еп тяжами. Ядра клітин дрібні.

Рис. 3.45. Капілярна сітка капсули прищитоподібної залози плода 135,0 мм ТКД. Імпрегнація за методом Купріянова. Ок.  $10^x$ , об.  $40^x$ .

Дослідження Пл 4-го місяця (81,0-135,0 мм ТКД; 13-16-й тижні ВУР) показало, що ЗЗ, як і на більш ранніх стадіях онтогенезу представлена двома частками. Верхні полюси часток ЗЗ знаходяться на віддалі 0,9 мм від нижніх полюсів ЩЗ. Лінійні розміри ЗЗ упродовж 4-го місяця ембріогенезу швидко збільшуються. Поздовжній розмір правої частки зростає від 4,0 мм (Пл 85,0 мм ТКД) до 12,0 мм (Пл 135,0 мм ТКД), лівої частки – відповідно від 4,5 до 13,0 мм. Поперечний розмір правої частки в Пл 85,0 мм ТКД становить 17,6 мм, у Пл 135,0 мм ТКД 7,0 мм, лівої частки – відповідно 2,0 і 8,0 мм. Товщина (передньо-задній розмір) правої частки ЗЗ зростає від 1,32 мм (Пл 85,0 мм ТКД) до 4,98 мм (Пл 135,0 мм ТКД), лівої частки – відповідно від 1,55 до 5,0 мм.

Відстань між правою і лівою частками ЗЗ упродовж 4-го місяця ВУР продовжує зменшуватись і в Пл 130,0 мм ТКД капсула однієї із часток прилягає до капсули іншої частки залози (рис. 3.46). Обидві частки ЗЗ розміщені в ділянці переднього середостіння. Відмінності в розміщенні правої та лівої часток стають більш помітними. Верхній полюс правої частки досягає нижньо-

нього краю ключиці, а лівий – верхнього краю II-го ребра (Пл 125,0 мм ТКД).

На початку 4-го місяця Пл періоду ВУР легені розміщені на 890-895 мкм латеральніше відповідних часток 33. У Пл 90,0-100,0 мм ТКД ця відстань зменшується до 460 мкм, а наприкінці 4-го місяця ембріогенезу передні краї легень майже прилягають до латеральних поверхонь 33. Своєю дорсальною поверхнею ліва частка залози прилягає до перикарда в ділянці передньої поверхні лівого шлуночка серця, легеневого стовбура, висхідної частини аорти, а задня поверхня правої частки – до перикарда в ділянці правого передсердя, верхньої порожнистої вени, плечо-головного стовбура. Зовнішні контури часток 33 стають все більше горбкуватими, глибина вирізок між суміжними випинами сягає 200-250 мкм. На фронтальних зрізах зовнішні контури набувають фестончастого вигляду (рис. 3.46).

Частки 33 овальної форми, зовні покриті капсулою із нижніх волокон ЕСТ та клітин витягнутої форми. Товщина капсули зростає від 35 мкм

Рис. 3.46. Косо-фронтальний зріз за груднинної залози плода 130,0 мм ТКД.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^x$ , об.  $15^x$ :

1 – права частка за груднинної залози; 2 – ліва частка за груднинної залози;  
3 – капсула правої частки; 4 – капсула лівої частки; 5 – місце прилягання сполучнотканинних капсул часток; 6 – зовнішні контури частки (сильно виражена фестончастість).

(Пл 85,0 мм ТКД) до 48-50 мкм (Пл 120,0 мм ТКД). Від капсули у паренхіму часток залози відходять сполучнотканинні перегородки довжиною до 1,45 мм, які розділяють частку 33 на чисельні часточки (рис. 3. 47).

Рис. 3.47. Горизантальний зріз загруднинної залози плода 90,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^x$ , об.  $15^x$ :

- 1 – часточки загруднинної залози;
- 2 – сполучнотканинні перегородки;
- 3 – капсула частки.

Ці перегородки не досягають центру органа. Вони, поступово потоншуючись, губляться в межах мозкової речовини залози, внаслідок чого часточки 33 неповністю відділені одна від одної (рис. 3.47). Починаючи з Пл 120,0 мм ТКД змінюється обмін мукополісахаридів у капсулі 33. При рН=2,7 і рН=4,0 відмічено посилення метахромазії, виявляються гіалуринова кислота і хондроїтин-4-6-сульфати. Метахроматичні субстанції теж були виявлені у міжчасточкових сполучнотканинних прошарках і стінках судин (рис. 3.48). У досліджуваному віковому періоді ВУР у мозковій речовині 33 появляються тимічні тільця (тільця Гассаля) – округлої форми утворення, що складаються із концентрично нашарованих Еп клітин, які щільно прилягають одна до одної (рис. 3.49). Кількість їх незначна. В одному полі зору мікроскопа



Рис. 3.48. Горизонтальний зріз загруднинної залози плода 120,0 мм ТКД. Збарвлення толуїдиновим синім. Метакромазія в прошарках сполучної тканини. Ок.  $10^{\times}$ , об.  $15^{\times}$ :

1 – часточки загруднинної залози;

2 – міжчасточкові сполучнотканинні прошарки.

Рис. 3.49. Тимічне тільце (1) загруднинної залози плода 135,0 мм ТКД. Збарвлення гематоксиліном і еозином.

Ок.  $15^{\times}$ , об.  $20^{\times}$ :

виявляються 0-1 тимічне тільце. Субкапсулярна зона часток на всьому протязі є добре вираженою. Вона представлена 2-3 шарами Еп клітин.

Вивчення дев'яти препаратів Пл описаного віку показало, що кровопостачання ЗЗ здійснюється за рахунок артеріальних гілок, які відходять від дуги аорти і внутрішньої грудної артерії. На двох препаратах із дев'яти до ЗЗ підходила тільки одна судина, яка була гілкою дуги аорти (Пл 85,0; 90,0 і 112,0 мм ТКД). На чотирьох (Пл 100,0; 105,0; 118,0 і 120,0 мм ТКД) обидві частки ЗЗ отримували по одній гілці від однойменних внутрішніх грудних артерій. У двох спостереженнях (Пл 120,0 і 125,0 мм ТКД) до залози підходили гілочки, що відходили як від дуги аорти, так і від внутрішніх грудних артерій.

Артерія, яка відходила від дуги аорти, у всіх спостереженнях йде у висхідному напрямі, розміщуючись позаду на межі між медіальними поверхнями часток ЗЗ. Вона спрямовує по 3-4 гілочки до кожної частки, які в свою чергу проникають через капсулу часток залози в задньо-нижніх їх відділах. Артеріальні гілки, що відходить від правої та лівої внутрішніх грудних артерій спрямовані майже горизонтально і проникають через капсулу однойменної частки ЗЗ у передньо-нижньому відділі. У межах капсули кожна із артеріальних гілок розсипається на 4-5 дрібніших стовбурців, які анастомозують між собою та з розгалуженнями суміжних гілок, формуючи внутрішньо-капсулярне артеріальне сплетення, та віддає ряд гілок, які по перегородках проникають у глибину речовини залози. Діаметр позаорганної частини судин, що підходять до ЗЗ, змінюється в межах 68-86 мкм. Стінка їх ще не повністю диференційована, але в ній вже можна впізнати всі три оболонки. Стінка внутрішньоорганних судин має примітивну будову і представлена ендотелієм, зовні від якого розміщуються 1-2 ряди циркулярно орієнтованих клітин Мх.

По ходу вростаючих судин разом із Мх у речовину ЗЗ переміщуються Еп клітини субкапсулярної зони. У Пл 85,0-90,0 мм ТКД (початок 4-го місяця ВУР) ці Еп клітини розміщені досить рідко, а починаючи з Пл 130,0-135,0 мм ТКД вони щільно прилягають одна до одної, орієнтуючись навколо всіх внутрішньоорганних судин. Очевидно, цей процес слід розцінювати як форму-

вання гематотимічного бар'єра.

У Пл 5-го місяця (136,0-185,0 мм ТКД; 17-20-й тижні ВУР) ЩЗ по суті продовжується попередній процес розвитку латеральних часток і відособлення перешийка. Темп розвитку залози значно сповільнюється. Латеральні частки ЩЗ асиметричні. Ліва частка більша за праву в 6 випадках із 15. У 4 випадках, навпаки, права частка більша за ліву. Верхні полюси більш витягнуті, ніж нижні (рис. 3.50). Більш помітно зростає довжина часток ЩЗ. Частки ЩЗ ростуть полюсами угору і вниз та разом із перешийком різноманітно повторюють форму літери „Н”. При цьому перешийок з'єднує середні, а ще частіше нижні відділи часток ЩЗ (рис. 3.50). Перешийок лежить під хрящовою дугою перснеподібного хряща, прилягаючи до верхніх хрящів трахеї.

Рис. 3.50. Органи шиї плода 140,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 4<sup>х</sup>:

1 – частки щитоподібної залози; 2 – перешийок; 3 – верхні полюси часток; 4 – нижні полюси часток; 5 – дуга перснеподібного хряща; 6 – трахея; 7 – аорта; 8 – плечо-головний стовбур; 9 – спільні сонні артерії; 10 – підключична артерія; 11 – внутрішні яремні вени.

У плодів 152,0 і 160,0 мм ТКД (17-18-й тижні ВУР) спостерігається розходження полюсів часток ЩЗ із їх загостренням. Очевидно, така зміна форми ЩЗ зв'язана з особливостями входження судин у верхні та нижні полюси органа.

Досить добре розвиненою є група м'язів, що залягають нижче під'язикової кістки. Груднинно-щитоподібний м'яз, який фіксується до косої лінії в нижній третині пластинки щитоподібного хряща, безсумнівно здійснює вплив на форму верхніх полюсів часток ЩЗ. Під час дослідження Пл даного вікового періоду ВУР у жодному із випадків ми не бачили, щоб верхні полюси часток ЩЗ не контактували з цим м'язом.

Лінійні розміри правої частки ЩЗ у Пл 160,0 мм ТКД переважають над такими лівої частки. Якихось значних змін і стрибків у рості органа не відмічається. Гістологічно спостерігається та ж картина, що і у вищеописаного Пл 112,0 мм ТКД. Теж саме можна сказати і про співвідношення ЩЗ із суміжними органами. Верхні полюси часток ЩЗ фіксовані до косої лінії щитоподібного хряща. Нижні – доходять до четвертого кільця трахеї. Сонні артерії прилягають до зовнішньо-бокових поверхонь часток ЩЗ. Дуга перснеподібного хряща вже не так різко виступає над перешийком.

У Пл 19-20 тижнів ВУР спостерігається значна варіація форми як бокових часток, так і перешийка ЩЗ (рис. 3.51). Відмічаються асиметрія і незначне зростання лінійних розмірів часток залози. Лише в Пл 185,0 мм ТКД можна відзначити значне збільшення маси всіх відділів ЩЗ. Гістологічна картина ЩЗ у даного Пл характеризується вираженим поділом часток залози на дрібніші часточки. У розміщених на периферії та в ділянці полюсів ЩЗ часточках багато великих фолікулів від 40 до 110 мкм. У центрі залози фолікули більш дрібні: 8, 12, 16 і 20 мкм у діаметрі. Стінки фолікулів вистелені одношаровим кубічним Еп.

Характерним є диференціювання структурно зв'язаних із ЩЗ утворень, які наприкінці 5-го місяця ВУР наближаються до дефінітивної форми.

Швидкий темп розвитку отримала в цей період під'язикова кістка. Всі

Рис. 3.51. Органи шиї плода 185,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 4<sup>х</sup>:

1 – частки щитоподібної залози; 2 – перешийок; 3 – щитоподібний хрящ;  
4 – нижні прищитоподібні залози; 5 – дуга перснеподібного хряща; 6 – трахея;  
7 – плечо-головний стовбур; 8 – спільні сонні артерії; 9 – внутрішні яремні вени.

Рис. 3.52. Органи шиї та грудної порожнини плода 150,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 4<sup>х</sup>:

1 – права і ліва частки загруднинної залози; 2 – щитоподібна залоза; 3 – серце;  
4 – легені; 5 – спільні сонні артерії; 6 – внутрішні яремні вени.

її розміри значно збільшуються, а поперечник досягає 18 мм. Тіло під'язикової кістки розростається вперед і каудально та прикриває собою щитоподібний хрящ приблизно на одну третину (у Пл 170,0-185,0 мм ТКД). Внаслідок такого надвисання під'язикової кістки виявляється прикритою і верхня вирізка щитоподібного хряща (рис. 3.51).

Наприкінці 5-го місяця ВУР посилює розвиток і група м'язів, що залягають нижче під'язикової кістки, та власні м'язи гортані. Груднинно-щитоподібний м'яз і далі фіксований до косої лінії, що розміщена в нижній третині пластинки щитоподібного хряща. У результаті диференціювання хрящів гортані дуга перснеподібного хряща вже не виступає над перешийком ЩЗ. Великого розвитку досягає пластинка перснеподібного хряща і розташовані на ній черпакуваті хрящі.

У Пл 5-го місяця (136,0-185,0 мм ТКД; 17-20-й тижні ВУР) ПЩЗ вже мають добре виражену власну капсулу і одночасно оточені або прилягають до капсули ЩЗ. На кінець 5-го місяця ембріогенезу топографія і форма ПЩЗ наближена до дефінітивної. ПЩЗ мають овальну, або дещо подовгувату форму і розташовані по задній поверхні часток ЩЗ. Як і на попередній стадії ВУР у сполучній тканині між ПЩЗ і ЩЗ визначаються артеріальні і венозні судини (рис. 3.45). Залозиста паренхіма ПЩЗ представлена суцільними Еп тяжами. Ядра клітин дрібні. Розвиток верхніх і нижніх ПЩЗ йде в безпосередньому зв'язку з ЩЗ. Нижні ПЩЗ топографо-анатомічно іноді знаходяться нижче нижніх полюсів часток ЩЗ (рис. 3.51).

Вивченням 33 у Пл 136,0-185,0 мм ТКД (5-й місяць ВУР) встановлено, що і надалі зберігається асиметрія в розміщенні правої і лівої часток залози (рис. 3.52). Верхній полюс лівої частки 33 у Пл 150,0 мм ТКД знаходився на 5 мм нижче верхнього краю груднини, правої частки – на 2 мм. Упродовж досліджуваної стадії ВУР відбувається збільшення всіх розмірів 33: довжина правої частки збільшується від 12,5 мм (Пл 140,0 мм ТКД) до 15,0 мм (Пл 185,0 мм ТКД), ширина – із 8,0 мм до 10,0 мм, товщина – із 4,5 мм до 5,5 мм; довжина лівої частки збільшується з 13,5 мм до 16,0 мм, ширина – з 9,0 мм

до 11,5 мм, товщина – з 5,0 мм до 6,0 мм. Частки ЗЗ прилягають одна до одної своїми медіальними поверхнями, але зростання їх ще не відбулось. Кожна частка окутана окремою капсулою. Своїми передніми поверхнями частки ЗЗ прилягають до груднини і хрящів ребер та відділені від них шаром пухкої сполучної тканини. Позаду ЗЗ розміщені в (каудо-краніальному напрямі) перикард, аорта, легеневий і плечо-головний стовбури. До передньо-латеральних відділів часток ЗЗ прилягають легені. Права легеня прикриває залозу на 1,0 мм, ліва – на 2,0 мм (Пл 150,0 мм ТКД).

Передня поверхня ЗЗ у Пл 180,0 мм ТКД ще більше прикривається легенями: справа – на 3,0 мм, зліва – на 4,5 мм. Зовнішня форма залози не відрізняється від такої у Пл описаної вище вікової групи. Горбкуватість зовнішнього рельєфу стає ще більш виразною. Глибина впадин між суміжними випинами досягає 250-280 мкм.

Капсула ЗЗ добре розвинена і представлена сполучнотканинними волокнами. Товщина її становить 52-58 мкм. Наприкінці 5-го місяця ВУР у капсулі залози зникає метахромазія при рН 2,7 і 4,0 та появляється ледь помітна метахромазія при рН 5,3 і 7,6. Остання є більш вираженою у внутрішньому шарі капсули. На даному етапі ВУР у міжчасточкових перегородках поряд із кислими мукополісахаридами виявляються і нейтральні (рис. 3.53). При чому, вміст їх значно більший, ніж кислих. У стінках судин інтенсивність метахромазії при рН 2,7 і 4,0 є значно вищою, ніж при рН 5,3 і 7,6.

Вище ми зазначали, що, зазвичай, кожна із часток ЗЗ має свою капсулу. І лише в одного Пл 175,0 мм ТКД був виявлений прототип спільної капсули, що окутувала обидві частки ЗЗ. Однак навіть і при цьому спостереженні, за умови щільного прилягання часток одна до одної, істинного зрощення між ними не відбулось і вони виявились розділеними тонким (8 мкм) прошарком сполучної тканини.

У Пл даного віку продовжується інтенсивне вростання в паренхіму ЗЗ сполучної тканини і судин. Від первинних міжчасточкових перегородок у речовину залози входять чисельні тонкі вторинні прошарки сполучної тканини

Рис. 3.53. Посилення метахромазії в прошарках сполучної тканини загруднинної залози плода 180,0 мм ТКД. Фронтальний зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Ок.  $10^x$ , об.  $15^x$ :

- 1 – часточки загруднинної залози;
- 2 – сполучнотканинні прошарки.

Рис. 3.54. Горизонтальний зріз частки загруднинної залози плода 180,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^x$ , об.  $15^x$ :

- 1 – капсула загруднинної залози;
- 2 – прошарки сполучної тканини;
- 3 – вторинні часточки загруднинної залози.



тканини і гілочки судин. Як наслідок – кожна із первинних часточок поділяється на більш дрібні, вторинні часточки (рис. 3.54). Повної ізоляції одних часточок від інших не відбувається. Мозкова речовина кожної вторинної часточки переходить у мозкову речовину, яка займає центральну частину всієї частки 33. У Пл 5-го місяця ВУР переважання кіркової речовини або мозкової речовини не помічено. Товщина однієї наближено рівна товщині іншої і становить 3500 мкм. Кіркова речовина представлена ретикулоепітеліальними клітинами і великою кількістю лімфоцитів, які займають все поле зору мікроскопа (ок. 7, об. 8). У мозковій речовині лімфоцити відсутні. Кількість Гг зменшується до  $12,5 \pm 0,03$  у.о.

Упродовж досліджуваного періоду ВУР у мозковій речовині дещо зростає кількість тимічних тілець (тілець Гассалія). У Пл 160,0-180,0 мм ТКД в одному полі зору мікроскопа може налічуватися 2-3 тільця. Діаметр останніх змінюється від 40 до 48 мкм. Тільця мають вигляд концентричних Еп нашарувань із щільним приляганням клітин одна до одної.

По ходу вростання сполучнотканинних перегородок та по периферії органа визначаються клітини субкапсулярної зони. На периферії часток (у місцях контакту з капсулою) Еп клітини розташовані у 3-4 шари, по боках міжчасточкових перегородок вони утворюють два шари, а із наближенням до центру органа – один (Пл 185,0 мм ТКД).

Дослідженням артеріальних судин 33 у Пл 5-го місяця ВУР, на противагу раніше описаним віковим категоріям Пл, встановлено, що кровопостачання часток 33 здійснюється, переважно, гілкою, яка відходить від однойменної внутрішньої грудної артерії. Під час одного спостереження окрім цієї судини в речовину кожної частки залози входили по 2-3 гілки артерії, що відходила від дуги аорти, а в одному випадку (Пл 185,0 мм ТКД) виявлено судину, яка відгалузилася від нижньої щитоподібної артерії. Гілочка, що відходить від початкового відділу внутрішньої грудної артерії, як справа, так і зліва, слідує дещо у висхідному напрямі і вступає в речовину залози в ділянці нижнього полюса однойменної частки, розсипаючись на

дрібні стовбурці, більшість з яких залягає на передньо-медіальній поверхні залози і, анастомозуючи, утворює сітку. До задньої поверхні ЗЗ підходить незначна кількість судин. Артерія, що відгалузилася від дуги аорти, направляється вперед і її розсіпні галуження вступають у речовину часток ЗЗ ззаду, діляться кожна на 5-6 гілок, котрі, теж анастомозуючи, утворюють сітку, яка краще виражена на дорсальній поверхні органа. Гістологічна будова стінки кровоносних судин аналогічна як у Пл попередньої описаної групи. Вступивши у ЗЗ, позаорганні судини утворюють капілярні сплетення, а деякі судини проникають міжчасточковими перегородками в речовину залози. Окремі гілки капсулярного сплетення теж посилають тонкі галуження в паренхіму залози. Концентрація галуження судин є дещо більшою по медіальній поверхні часток ЗЗ, ніж по латеральній (рис. 3.55). Навколо врослих у паренхіму ЗЗ судин розташовані щільно прилягаючі одна до одної Еп клітини.

Рис. 3.55. Судини капсули загруднинної залози плода 185,0 мм ТКД. Імпрегнація за методом Купріянова. Ок.  $10^x$ , об.  $40^x$ .

У Пл 6-го місяця (186,0-230,0 мм ТКД; 21-24-й тижні ВУР) ЩЗ характеризується незначним збільшенням довжини часток залози. Трапляються частки із збільшенням їх довжини до 14 мм, але є частки ЩЗ, що мають довжину 7 мм. Форма ЩЗ досить різноманітна –

підковоподібна, кільцеподібна, у вигляді літери „Н” із витягненими верхніми і нижніми полюсами. Верхні полюси загострені, нижні – більш закруглені.

Частки ЩЗ своїми верхніми полюсами доходять до косої лінії щитоподібного хряща; сама ж лінія має вигляд добре вираженого гребінця невеликих розмірів, що розташований недалеко нижнього краю пластинки щитоподібного хряща. Разом із нижнім рогом щитоподібного хряща ці утворення відмежовують трикутну площадку з гострою вершиною, якою моделюється верхній полюс часток ЩЗ (рис. 3.56). Топографо-анатомічне сусідство з указаними структурами щитоподібного хряща, безсумнівно, здійснює вплив на формування верхніх полюсів латеральних часток ЩЗ. Не можна виключити і роль верхніх щитоподібних артерій.

Рис. 3.56. Органи шії та верхнього середостіння плода 210,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 4<sup>x</sup>:

- 1 – права і ліва частки щитоподібної залози; 2 – щитоподібний хрящ;
- 3 – загруднинна залоза; 4 – легені; 5 – спільні сонні артерії;
- 6 – внутрішні яремні вени.

Перешийок ЩЗ своїм верхнім краєм, як правило, розміщується під дугою перснєподібного хряща, проекуючись своїм нижнім краєм на 3, 4, а іноді й 5-й хрящі трахеї. Лише в одному випадку в Пл 215,0 мм ТКД ми зустріли перешийок, верхній край якого проекувався нижче першого хряща трахеї, а в Пл 210,0 мм ТКД (рис. 3.56) перешийок був практично відсутнім. У цілому, у Пл 6-го місяця ВУР форма перешийка є мінливою. У нашому матеріалі він траплявся у вигляді півкільця, вузла, подвійного вузла, широкої або вузької пластинки.

Спільні сонні артерії, зазвичай, торкаються латеральних поверхонь часток ЩЗ. Рідше вони прилягають до задніх поверхонь, а ще рідше – до передніх поверхонь часток ЩЗ. При цьому на задній або передній поверхнях ЩЗ залишається боріздка, як слід прилягання спільних сонних артерій. Діаметр спільних сонних артерій досягає 1,0-2,0 мм.

У даний період розвитку ПЩЗ мають форму овалу і розташовані субкапсулярно або є зануреними в паренхіму часток ЩЗ.

Для ЗЗ 6-го місяця (Пл 186,0-230,0 мм ТКД; 21-24-й тижні ВУР) встановлено особливість розміщення ділянок залози. Залога вже не повністю лежить у передньому середостінні, а виходить за його межі – у шийну ділянку. Це відбувається за рахунок швидшого росту часток залози в поздовжньому напрямі. Тому на цій стадії ВУР у ЗЗ знову можна виділити шийну (меншу) і грудну (більшу) частини (рис. 3.56).

Довжина правої частки упродовж 6-го місяця ВУР зростає до 15,0 мм (Пл 190,0 мм ТКД) до 20,0 мм (у Пл 225,0 мм ТКД). Відповідно розміри лівої частки – 16,0 до 22,0 мм. Ширина обох часток збільшується на 2,5 мм і у Пл 225,0 мм ТКД досягає: правої частки ЩЗ – 12,5 мм, лівої – 13,0 мм. Товщина правої частки становить 6,0 мм, лівої – 6,5 мм. Розміщені частки, як і раніше, асиметрично. Верхній полюс лівої частки ЗЗ виступає на 4,0 мм над верхнім краєм груднини, лівої – на 1,5 мм (рис. 3.57).

До латеральних поверхонь грудної частини часток ЗЗ тісно прилягають легені, які часто заходять на передню їх поверхню. Справа на 1,5 мм, зліва –

на 2,0 мм. Топографо-анатомічні взаємовідношення передньої і задньої поверхонь залози із суміжними органами і структурами не відрізняються від таких у Пл 5-го місяця ВУР. Частки ЗЗ, збільшуючись, набувають форму дещо витягнутого овалу, щільно прилягають одна до одної своїми медіальними поверхнями, але зростання їх все ще не відбувається (рис. 3.56 і 3.57). Кожна із часток має свою окрему капсулу. Остання щільно зрощена з

Рис. 3.57. Органи шиї та грудної порожнини плода 225,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 4<sup>х</sup>:

1 – щитоподібний хрящ; 2 – щитоподібна залоза; 3 – права і ліва частки загруднинної залози; 4 – легені; 5 – серце; 6 – спільна сонна артерія (аплікація свинцевим суриком); 7 – внутрішня яремна вена.

речовиною залози і представлена кількома шарами сполучнотканинних волокон. Товщина її сягає 66 мкм. Зовнішній рельєф ЗЗ і далі залишається фестончастим. Глибина заглибин збільшується й у Пл 225,0 мм ТКД сягає 448 мкм. Паренхіма залози представлена часточками, які є схожими на часточки попередньої стадії ВУР і залишаються не на всьому протязі

відділеними одна від одної. Кіркова і мозкова речовини часточок ЩЗ знаходяться приблизно в рівному співвідношенні. Товщина кожної із них становить 4,0 мм. У мозковій речовині незначна кількість тимічних тілець. У Пл 225,0 мм ТКД у полі зору мікроскопа налічується 3-4 тільця Гассалья. За своєю будовою та розмірами вони не відрізняються від таких у Пл 5-го місяця ВУР. Кількість Гг сягає  $11,8 \pm 0,05$  у.о. Субкапсулярна зона зберігається, але кількість шарів клітин у ній зменшується до 2-3.

Із джерел кровопостачання ЩЗ у цей період найбільш постійними є внутрішні грудні артерії. У третини препаратів Пл 6-го місяця ВУР окрім вищеназваної артерії до часток ЩЗ підходила гілка від відповідної нижньої щитоподібної артерії. Стінки заорганних кровоносних судин вже сформовані і представлені всіма трьома оболонками – внутрішньою, середньою та зовнішньою. Внутрішньорганна артеріальна сітка ЩЗ у Пл даного віку добре розвинена. Товща капсули містить досить густу артеріальну сітку, що утворена анастомозами між гілками артерій, які живлять залозу. Петлі цієї сітки мають різну форму і величину. Більш вираженою є сітка медіально-передніх поверхонь часток ЩЗ. Як і у Пл 5-го місяця розвитку від артеріальних сіток у товщину паренхіми залози відходять чисельні гілочки. Останніх значно більше в кірковій речовині, ніж у мозковій. Стінка цих судин представлена лише ендотелієм.

Вивченням Пл 7-8-го місяців ВУР (231,0-310,0 мм ТКД) встановлено, що довжина латеральних часток ЩЗ збільшується до 16,0-18,0 мм. Спостерігається вся багатогранність форм ЩЗ, які траплялись і на попередніх стадіях ВУР. У Пл 295,0 мм ТКД виявлено опускання перешийка ЩЗ до рівня другого хряща трахеї.

Будова ЩЗ характеризується часточковістю. Часточки, зливаючись між собою, утворюють тяжі витягнутої, овальної та стрічкоподібної форми, відділені одна від одної проміжками без клітинних елементів. Зростає кількість великих, від 110 до 440 мкм, фолікулів із великими просвітами. У тяжках-часточках спостерігається до 10 великих (від 60 до 110 мкм) і декілька десятків дрібніших фолікулів від 20 до 28 мкм. Прогресування сполучної

тканини розділяє фолікули, кожний із яких оточений подовгуватими клітинами і знаходиться на деякій відстані один від одного. Фолікули вистелені одношаровим кубічним Еп. Трапляються острівці, що являють собою симпластичні утворення. Наприкінці 8-го місяця ВУР спостерігається зменшення величини Яд клітин, що вистеляють фолікули, до 3-4 мкм.

ПЩЗ у даний віковий період мають овальну форму і є зануреними в паренхіму часток ЩЗ або розташовані субкапсулярно.

Вивченням ЗЗ у Пл 7-8-го місяців ВУР (231,0-310,0 мм ТКД) встановлено, що в цей віковий період відбувається подальше збільшення розмірів часток залози. Довжина правої частки зростає із 21,0 мм (Пл 240,0 мм ТКД) до 28,5 мм (Пл 310,0 мм ТКД), лівої – із 22,5 мм до 30,0 мм; ширина, відповідно – 14,5 мм і 16,0 мм; товщина – 7,0 мм і 8,0 мм.

У ЗЗ даної вікової групи Пл збільшується шийна частина, яка в Пл 310,0 мм ТКД у правій частці становить 7,0 мм, у лівій – 5,0 мм. Водночас зростає площа прилягання легень із передньою поверхнею ЗЗ. Права легень прикриває однойменну частку залози на 2-3 мм, ліва – на 3-4 мм. Зрощення часток ЗЗ не відбувається.

Капсула часток ЗЗ і міжчасточкові перегородки за будовою не відрізняються від таких у Пл 6-го місяця ВУР. Упродовж описаного періоду розвитку відбувається зміна співвідношення кіркової і мозкової речовини в часточках ЗЗ. Товщина кіркової речовини зменшується із 4,0 мм (Пл 240,0 мм ТКД) до 3,0 мм (Пл 310,0 мм ТКД). Товщина мозкової речовини, навпаки, зростає і в Пл 310,0 мм ТКД становить 7,5 мм (супротив 4,0 мм у Пл 240,0 мм ТКД). Лімфоцити кіркового шару, як і раніше, займають все поле зору мікроскопа, але розміщуються менш компактно. Кількість Гг зростає до  $17,0 \pm 0,01$  у.о.

В одному полі зору мікроскопа можна налічити до 5-6 тілець Гассалія. Діаметр останніх зростає до 55 мкм. Будова тимічних тілець така ж, як і у Пл попередніх стадій розвитку. Субкапсулярна зона визначається лише на периферії часток ЗЗ і представлена 2-3 шарами Еп клітин.

На противагу описаному в попередньої вікової групи, найбільш частим

джерелом кровопостачання ЗЗ у Пл 7-8-го місяців ВУР (231,0-310,0 мм ТКД) є гілки відповідних (правої чи лівої) нижніх щитоподібних артерій. У трьох із досліджених Пл до часток залози підходило по одній гілці від однойменної внутрішньої грудної артерії. Тільки в одному випадку ЗЗ кровопостачали судини, що відходили від аорти і від відповідної нижньої щитоподібної артерії. Суттєвих змін у внутрішній архітектоніці внутрішньоорганної артеріальної сітки ЗЗ у Пл даного періоду ВУР не відбувається.

Дослідженням Пл 9-10-го місяців ВУР (311,0-375,0 мм ТКД) встановлено, що хід розвитку ЩЗ є помірним. Найбільшої довжини частки залози досягають наприкінці Пл періоду і вона становить 23-27 мм (рис. 3.58). Якщо в Пп періоді розвиток ЩЗ характеризували інтенсивність органогенезу та значні якісні зміни, то Пл період, який охоплює більше 70% ВУР, особливо в

Рис. 3.58. Органи шиї та грудної порожнини плода 320,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 3<sup>x</sup>:

1 – щитоподібний хрящ; 2 – щитоподібна залоза; 3 – нижня прищитоподібна залоза; 4 – частки загруднинної залози; 5 – легені; 6 – серце; 7 – спільна сонна артерія; 8 – внутрішня яремна вена.



останні два місяці пренатального розвитку, характеризується більш рівною і плавною кривою розвитку. У даний віковий період для ЩЗ переважають явища росту лінійних розмірів, зростання маси, здійснюється гістологічне диференціювання (рис. 3.58).

Із наведених для ЩЗ даних плодового періоду видно, що тільки на початку плодового періоду темп розвитку залози зберігається відносно високим, головним чином за рахунок маси латеральних часток. На даному етапі ВУР паренхіма ЩЗ складається із часточок різноманітної форми. У них значно збільшується кількість фолікулів і колоїду, особливо на периферії органа. Колоїд у великих фолікулах має глибоки і вакуолі. Стінки фолікулів вистелені переважно кубічним Еп, але трапляється і циліндричний.

У цілому, 9-10-й місяці ВУР ( Пл 311,0-375,0 мм ТКД) для розвитку ЩЗ можна відзначити як період подальшого становлення дефінітивної форми та структури залози (рис. 3.58).

Аналогічних змін, як і в попередній стадії ВУР, зазнають ПЩЗ. Форма їх і надалі залишається округлою або витягнуто-овальною. У переважній більшості і верхні, і нижні ПЩЗ прилягають до дорсомедіальних поверхонь ЩЗ. В окремих випадках вони є зануреними в паренхіму ЩЗ або виступають нижче її нижнього полюса (рис. 3.58). Більш диференційованою стає сполучна тканина їх капсули. Ще більшого вираження набуває капілярна судинна сітка.

Наприкінці внутрішньоутробного періоду ембріогенезу (Пл 9-10-го місяців ВУР; 311,0-375,0 мм ТКД) відбувається збільшення розмірів ЗЗ. Довжина правої частки зростає з 29,5 мм (у Пл 315,0 мм ТКД) до 36,0 мм (Пл 370,0 мм ТКД), лівої – з 31,0 мм до 38,0 мм; ширина відповідно правої і лівої часток – до 9,0 мм і 10,0 мм. У ЗЗ визначається грудна і шийна частини (рис. 3.58). Але порівняно з Пл 8-го місяця ВУР шийна частина є меншою і становить 3,0 мм для правої частки і 2,0 мм для лівої. Орган зберігає парну будову і складається із двох розміщених асиметрично часток. Форма часток у двох третин Пл є овальною, а в третини – нагадує трапецію.

Передньою поверхнею ЗЗ прилягає до груднини, хрящів ребер та легень.

Особливістю топографо-анатомічних взаємовідношень залози із суміжними органами та структурами є те, що легені контактують із передньою поверхнею залози на більшому протязі, ніж у ПЛ попередніх стадій розвитку. Задньою поверхнею ЗЗ контактує з перикардом, аортою, легеневим стовбуром, підключичними артеріями і венами, плечо-головним стовбуром. Рельєф залози нерівний, заглибини відповідають межі між частками.

Капсула органа щільно зрощена з його паренхімою. Товщина її змінюється в межах 66-88 мкм. Від капсули, що представлена сполучнотканинними волокнами, у речовину залози відходять чисельні прошарки аналогічної будови. Останні розділяють частки ЗЗ на дрібніші часточки різних розмірів, що розділені між собою лише в периферичних відділах.

Характерною особливістю даного періоду ВУР є накопичення нейтральних мукополісахаридів у клітинах капсули залози, перегородках, стінках судин. Продовжується процес потоншення кіркової речовини (у ПЛ 370,0 мм ТКД) до 2,5 мм, у той час як товщина мозкової речовини збільшується до 12,5 мм. Кількість ГГ становить  $17,28 \pm 0,04$  у.о.

Зростає кількість тимічних тілець. Діаметр їх становить 60-64 мкм. Епітеліальні клітини в тимічних тільцях розміщені більше по периферії, а в центрі клітинна будова відсутня. Зменшується кількість лімфоцитів. Субкапсулярна зона простежується лише в окремих часточках і тільки на периферії.

Кровопостачання ЗЗ у цей віковий період здійснюється переважно гілками, що відходять від правої і лівої щитоподібних і внутрішніх грудних артерій. І лише в одному випадку спостерігали судину, яка відходила від аорти. Закономірність розподілу внутрішньоорганних судин така ж, як і в ПЛ попередньої стадії ВУР. Однак за рахунок збільшення маси органа, судини ніби віддаляються одна від одної, що створює враження порідшення капілярної сітки [546].

Таким чином можна констатувати, що упродовж плодового періоду роз-

витку відбувається кінцеве завершення процесів формотворення ЗЗ та гістологічного диференціювання. Наприкінці досліджуваного періоду ВУР для ЗЗ характерні зміни переважно кількісного характеру: збільшуються розміри часток залози, зростає кількість тілець Гассала, зменшується кількість лімфоцитів, змінюється співвідношення кіркової і мозкової речовини.

### Підсумок

Закладка ЩЗ виникає першою в ембріогенезі бронхіогенної групи залоз на початку 4-го тижня ВУР, як випин клітин Еп (за рахунок його потовщення) у прилеглу Мх по серединній лінії в межах вентральної стінки, між I і II глотковими кишнями, у Зр 4,0 мм ТКД. Місце закладки, її протяжність, подальший розвиток і ріст визначають взаємовідношення ЩЗ і навколишніх органів та структур [539].

У зародковому періоді ВУР завершується перебудова зябрового кровообігу. Добре виразними є всі компоненти судинно-нервових пучків шиї. ЩЗ прогресивно росте і розвивається вздовж спільних сонних артерій, втрачаючи зв'язок з дугою аорти, у той час коли навколо ЩЗ, проникаючи у глибину, формується дифузна судинна сітка. Простежується формування верхніх щитоподібних артерій. У зв'язку з цим ЩЗ вступає у більш складні топографічні зв'язки. Хоча ще і немає чітких топографічних меж, а структури взаємно переходять одна в одну, у ЩЗ вже можна розпізнати центральну та бокові частини.

Темп розвитку ЩЗ наприкінці зародкового періоду різко зростає. Розпізнаними стають основні варіанти форми ЩЗ (з перешийком і без перешийка), а гістологічне диференціювання дещо відстає у своєму розвитку і ще немає специфічної тканинної структури.

Закладка ЗЗ, виникнувши в Зр 5,0-6,0 мм ТКД у вигляді потовщення Еп вентральної стінки III і IV глоткових кишень, спочатку має форму заглиблень, потім (Зр 7,0-8,0 мм ТКД) трубок, дистальний кінець яких закінчується

сліпо, а проксимальний – має широке з'єднання з порожниною глотки. Втрапивши зв'язок із ротоглоткою, ЗЗ вступає в тісну топографо-анатомічну взаємодію з судинно-нервовим пучком шиї. Вона розміщується спереду від могутніх стовбурів блукаючих нервів, йде по зовнішній поверхні спільних сонних артерій у каудальному напрямі, і, ніби змінюючи вертикальний напрям на горизонтальний, переходить на передню поверхню спільних сонних артерій, потовщуючись у верхньому та нижньому кінцях часток. Частки ЗЗ набувають форми неправильного овалу з розширеним верхнім полюсом і звуженим нижнім. Нижніми полюсами обидва зачатки (частки) ЗЗ наближені один до одного значно більше, ніж верхніми, що надає загальній формі ЗЗ збіжний характер [547, 548].

Упродовж зародкового періоду ЗЗ зміщується в переднє середостіння по закладках магістральних судин каудально, тоді як ЩЗ росте і переміщується уверх внутрішньою поверхнею спільних сонних артерій. Верхня ж межа для них є спільна – місце відходження верхньої щитоподібної артерії і верхнього гортанного нерва.

Зміщення часток ЗЗ у вентрокаудальному і медіальному напрямках відбувається асинхронно [547]. Виражене зближення правої і лівої часток ЗЗ наприкінці зародкового періоду призводить до того, що вони розділені лише нешироким прошарком ПЕМ. Процес опускання часток ЗЗ знаходиться в кореляційній залежності з формуванням великих судин і нервових стовбурів шиї. У ранніх термінах ВУР зачатки часток ЗЗ представлені Еп клітинами, які щільно прилягають одна до одної. Наприкінці зародкового періоду Еп клітини часток ЗЗ розташовані менш компактно. Але упродовж усього зародкового періоду онтогенезу зачаток ЗЗ має однорідну будову, як епітеліальний орган.

Хронологічно останньою із бранхіогенної групи залоз з'являється закладка ПЩЗ як вп'ячування клітин Еп III і IV глоткових кишень (за рахунок його потовщення) у прилеглу Мх у зародків 6,5-9,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР) [541]. Упродовж усього зародкового періоду ембріогенезу їх розвиток

має стійко виражений зв'язок із ходом пренатального ембріогенезу ЗЗ та ЩЗ. Нижні ПЩЗ виникають із дорсальної частини III глоткової кишені і їх позначають ПЩЗ III. Верхні ПЩЗ в ембріогенезі з'являються із дорсальної частини IV глоткових кишень і їх позначають ПЩЗ IV.

Наприкінці зародкового періоду ПЩЗ III (Зр 13,0 мм ТКД) прилягають до задньої поверхні верхнього полюса ЗЗ (рис. 3.14), а ПЩЗ IV (зародки 13,0 мм ТКД) залягають дорсо-латеро-каудальніше від нижнього полюса часток ЩЗ (рис. 3.14). Паренхіма ПЩЗ гістологічно представлена Еп клітинами з дрібними Яд округлої форми, що дещо слабше забарвлюються карміном, ніж Еп клітини ЩЗ.

Упродовж всього передплодового періоду ВУР відбуваються інтенсивні процеси органогенезу бронхіогенних залоз, які ведуть до утворення їх дефінітивної форми. Чітко виявляються топографо-анатомічні взаємовідношення між групою бронхіогенних залоз і хрящами гортані, трахеї, блукаючим нервом, магістральними судинами ділянки ший і середостіння.

Упродовж Пп періоду розвитку ЗЗ зберігає парну будову [547]. Змінюється зовнішня форма часток ЗЗ і одночасно з цим відбувається процес перебудови внутрішньої структури: ЗЗ із епітеліального (Зр період ВУР) перетворюється в ретикулоепітеліальний (Пп 16,0-18,0 мм ТКД), а відтак у лімфоепітеліальний (починаючи з Пп 30,0 мм ТКД). Зміні піддається і зовнішній рельєф ЗЗ: стає нерівним, горбкуватим. На цьому етапі ВУР відбувається вrostання кровоносних судин із зовні в паренхіму органа та об'єднання їх із внутрішньоорганними кровоносними судинами. Таке об'єднання судин веде до подальшого інтенсивного розвитку ЗЗ: утворюються первинні часточки ЗЗ, чітко відмежовується кіркова і мозкова речовина [545], формується капсула органа.

Для морфогенезу ЩЗ у Пп періоді ВУР можна виділити декілька етапів (стадій) розвитку.

Перший – це формування перешийка ЩЗ з відокремленням її часток. Триває близько двох третин перебігу 7-го тижня ВУР (Пп 14,0-18,0 мм ТКД).

На цьому етапі ЩЗ вступає в тісний контакт із могутніми стовбурами правого і лівого блукаючих нервів та прохондральною гортанню. Тканина залози представлена епітеліальними тяжами і острівцями різноманітної форми з клітинами розміщеними в кілька рядів. ЩЗ по формі нагадує півкільце.

Другий етап – відмежування перешийка ЩЗ, який займає відрізок часу з кінця 7-го тижня ВУР і початок 8-го тижня (Пп 18,0-25,0 мм ТКД). На цьому етапі перешийок відмежовується від часток ЩЗ за рахунок вентрального розростання дуги перснеподібного хряща. Вся ЩЗ набуває форму літери „Н” та наповнюється судинною мезенхімою. У паренхімі йде процес утворення більш дрібних Еп острівців за рахунок видовження та потоншення трабекул. Вся тканина ЩЗ складається на цьому етапі з великої кількості переплетених між собою щільних Еп тяжів.

Поява первинних фолікулів у Еп закладці ЩЗ – це третій етап передплодового періоду розвитку залози. Він бере свій початок наприкінці 8-го тижня ВУР і триває весь 9-й тиждень (Пп 27,0-45,0 мм ТКД). На цьому етапі ЩЗ інтенсивно піддана васкуляризації і має густу розгалужену капілярну сітку, що пронизує орган у всіх напрямках. Формування фолікулів відбувається за рахунок Еп трабекул та острівців, які теж оточені густою сіткою капілярів. Добре вираженими є приносні та великі виносні судини ЩЗ. Первинні фолікули формуються на периферії органа, особливо в нижніх полюсах латеральних часток ЩЗ і перешийка. Відбувається процес подальшого диференціювання форми залози під впливами диференціювання її внутрішньої структури і різко виступаючого вентрально над перешийком перснеподібного хряща.

Четвертий етап – утворення мікрофолікулів у паренхімі ЩЗ. Триває упродовж 10-12 тижнів ВУР (Пп 50,0-79,0 мм ТКД). Паренхіма ЩЗ переповнена мікрофолікулами, кількість яких збільшується наприкінці етапу розвитку. Навколо залози формується сполучнотканинна капсула, яка утворена кількома шарами пухкої ЕСТ із великою кількістю кровоносних судин. За розмірами ЩЗ збільшується вдвічі, а формою нагадує дефінітивний орган.

З моменту розділення від краніальних ділянок часток ЗЗ ПЩЗ III, рівно-

значно як і ПЩЗ IV, мають округлу чи овальну форму та розвиваються у безпосередній близькості або й прямо в паренхімі ЩЗ. Грунтуючись на проведеному дослідженні можна констатувати, що упродовж плодового періоду розвитку відбувається завершення процесів формотворення бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз [549] та їх гістологічного диференціювання. Бронхіогенні залози впродовж внутрішньоутробного періоду розвитку характеризуються інтенсивністю процесів органогенезу і тісними топографоанатомічними взаємовідношеннями з хрящами гортані, трахеєю, блукаючими нервами, великими судинами шії та верхнього середостіння. Процес опускання зачатків бронхіогенних залоз зумовлений втратою їхнього сполучення з глоткою та корелятивною залежністю з формуванням судинно-нервових структур шії. Визначальний синтопічний вплив на формоутворення щитоподібної залози виявляють під'язикова кістка – наприкінці зародкового періоду і дуга перснеподібного хряща – на 8-му тижні ембріогенезу, що виражається анатомічною мінливістю її пренатальної форми. Для ембріогенезу загруднинної залози властиві епітеліальна, ретикулоепітеліальна та лімфоепітеліальна стадії розвитку. Топічне положення, форма і розміри зачатків прищитоподібних залоз змінюються залежно від перетворень щитоподібної та загруднинної залоз; після відокремлення від загруднинної залози (передплоти 27,0-30,0 мм ТКД) нижні прищитоподібні залози, як і верхні, набувають округлої чи овальної форми і примикають до задньобічних поверхонь щитоподібної залози.

### **Список авторських праць**

1. Олійник І.Ю. Кореляційний аналіз міжтканинних взаємовідношень у ранньому ембріональному гістогенезі бронхіогенної групи залоз людини / І.Ю.Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 71-72.
2. Олійник І.Ю. Ембріотопографічні перетворення бронхіогенної групи залоз за даними лектиногістохімічного дослідження / І.Ю.Олійник // Вісн. морфології. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 20-26.

3. Олійник І.Ю. Порівняльна оцінка періодизації ембріонального матеріалу за темпами його диференціювання на основі каріометричних даних ембріогенезу бронхіогенної групи залоз людини / І.Ю.Олійник, Ю.Т.Ахтемійчук, Л.О.Філіпова // Вісн. морфології. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 323-327.
4. Олійник І.Ю. Погляд на розвиток посткапілярних венул загруднинної залози в пренатальному онтогенезі людини / І.Ю.Олійник // Вісн. проблем біол. і мед. – 2006. – Вип. 2, – С. 263-265.
5. Олійник І.Ю. Морфологічні основи міграції лімфоцитів через стінку судин у пренатальному онтогенезі загруднинної залози людини / І.Ю.Олійник // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С.99-102.
6. Олійник І.Ю. Особливості ангиогенезу загруднинної залози людини в пренатальному періоді онтогенезу / І.Ю.Олійник // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 1. – С.60-64.
7. Олійник І.Ю. Новий погляд на формоутворення загруднинної залози в пренатальному онтогенезі людини / І.Ю.Олійник // Акт. пит. клін. та експерим. медицини. – Чернівці: БДМУ, 2005. – С. 120-124.
8. Олійник І.Ю. Морфологія судинного апарату загруднинної залози людини / І.Ю.Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 80.
9. Олійник І.Ю. До морфогенезу загруднинної залози шурів / І.Ю.Олійник // Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині: матер. наук.-практ. конф., присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського держ. мед. ун-ту, (Харків, 17-18 січня 2005 р.). – Харків: ХДМУ, 2005. – С. 41.
10. Олійник І.Ю. Морфологічні особливості будови щитоподібної залози в новонароджених та грудних дітей у Чернівецькій області / І.Ю.Олійник, Ю.І.Коваль // Матер. ІХ Міжнар. наук.-практ. конф. “Наука та освіта – 2006” (23-31 січня 2006 р.). – Т.16. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – С. 60-62.
11. Олійник І.Ю. Шляхи і час початку міграції лімфоцитів в пренатальному онтогенезі загруднинної залози людини / І.Ю.Олійник // Матер. ІІ Міжнар. наук.-практ. конф. “Сучасні наукові досягнення – 2006” (20-28 лютого 2006 р.). – Т. 13. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – С. 106-108.



## РОЗДІЛ 4

### ПОРІВНЯЛЬНЕ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ БРАНХІОГЕННОЇ ГРУПИ ЗАЛОЗ ТА ПОХІДНИХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

#### 4.1. Гістогенез бранхіогенних залоз

Окрім візуального спостереження, результати якого наведено в попередніх розділах, нами застосовані методи цитофотометричного і статистичного аналізу для виявлення найбільш об'єктивних – кількісних характеристик, які супроводжують диференціювання тканин, що є похідними із різних зародкових листків [550]. Нами простежена вікова динаміка характеристик Еп екто- і ентодермального походження, що диференціюється, прилеглої до нього Мх та їх похідних з метою встановлення подібних і відмінних ознак розвитку та часу ембріогенезу, що відрізняється найбільш суттєвими тканинними перебудовами. Наводимо результати цих досліджень. Вирахувано середні діаметри і об'єми Яд клітин, прилеглих до БМ у процесі формування, із однорядного призматичного Еп, який вистилає просвіт передньої кишки (Зр 21 доби, 1,4 мм ТКД), спочатку ЕЗ щитоподібної залози (Зр 4 тижні, 4,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), потім – ЕЗ загруднинної залози (Зр 4 тижні, 5,0-6,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) та прищитоподібних залоз (Зр 5-6 тижнів, 6,5-9,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД). Ті ж самі параметри визначали під час закономірного перетворення однорідної Мх тулуба (Зр 21 доби, 1,4 мм ТКД) в: ущільнені мезенхімні комплекси, Мх та ЕСТ прилегли до ЕЗ щитоподібної залози (Зр 4 тижні, 4,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), ЕЗ загруднинної залози (Зр 4 тижні, 5,0-6,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) та ЕЗ прищитоподібних залоз (Зр 5-6 тижнів, 6,5-9,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД).

Відзначається зменшення обох розмірів Яд клітин в одній і тій же закладці із збільшенням віку об'єкта (рис. 4.1 і 4.2).

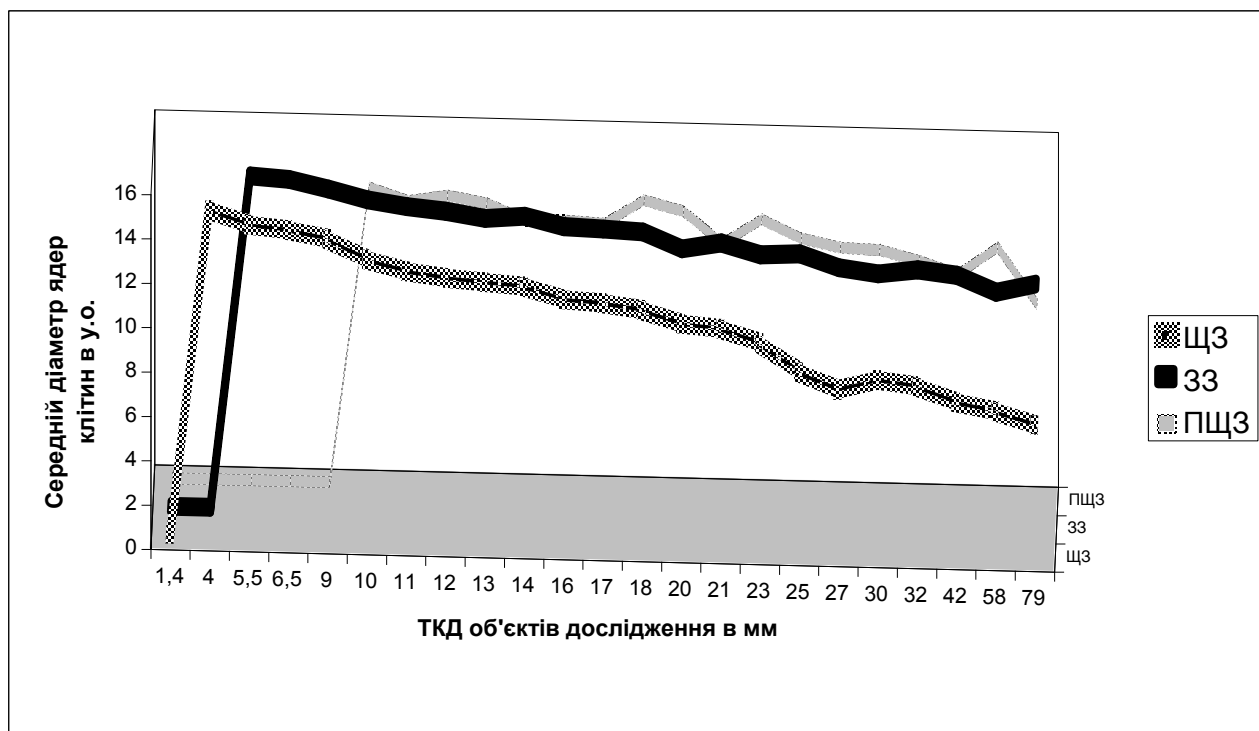


Рис. 4.1. Зміна середніх діаметрів ядер клітин епітеліальних зачатків бронхіогенних залоз.

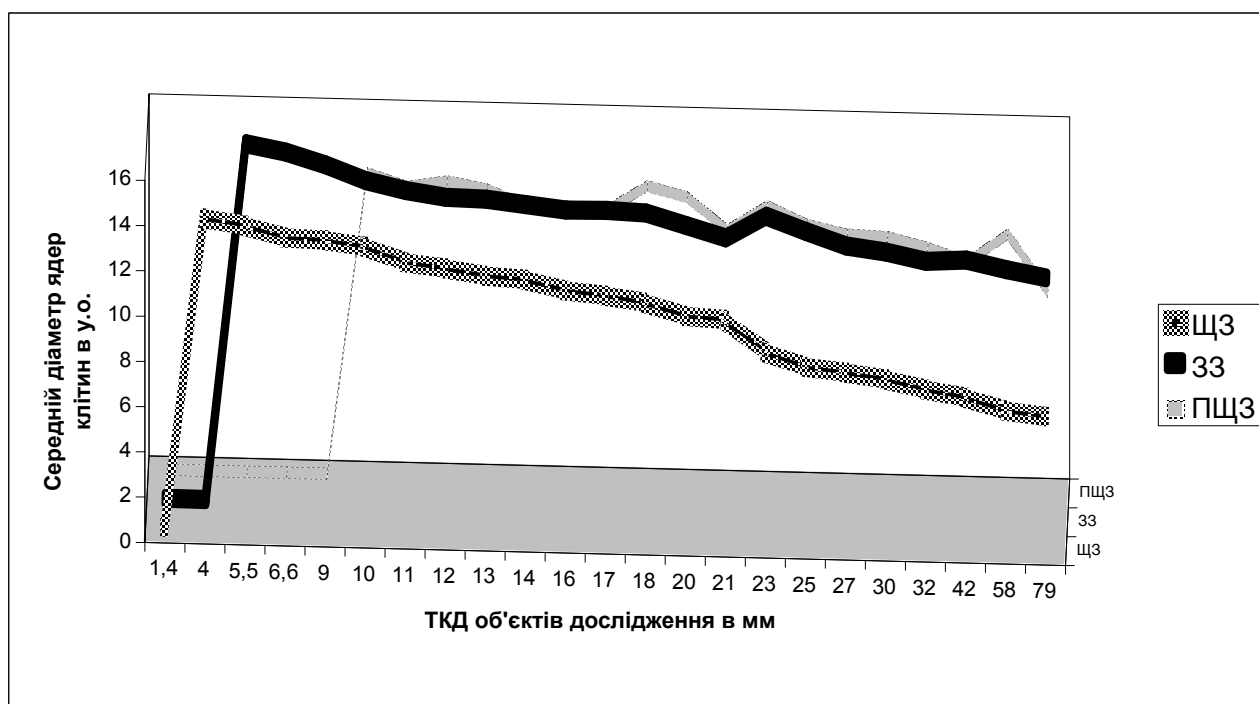


Рис. 4.2. Зміна середніх діаметрів ядер клітин мезенхіми і ембріональної сполучної тканини бронхіогенних залоз.

На рис. 4.1 подана зміна середніх арифметичних середніх діаметрів ядер клітин всіх вивчених ЕЗ бронхіогенної групи залоз людини (ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ) із зростанням їх віку від 21 доби до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (1,4-79,0 мм ТКД). На рис. 4.2 відображено динаміку середніх арифметичних середніх діаметрів Яд клітин прилеглої Мх і ЕСТ у тих же об'єктів дослідження віком від 21 доби до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (1,4-79,0 мм ТКД).

Потім простежено середні діаметри і об'єми Яд клітин, прилеглих до БМ, у процесі формування із 2-3-рядного призматичного Еп, що вистилає ротову бухту (Зр 21 доби, 1,4 мм ТКД), спочатку Еп верхньої та нижньої щелеп і язика первинної ротової порожнини (Зр 24 діб, 3,2-4,0 мм ТКД), потім Еп верхньої щелепи (ВЩ) ротової порожнини (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД); Еп нижньої щелепи (НЩ) ротової порожнини (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД); Еп верхньої поверхні язика (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) і його нижньої поверхні (Зр 42 діб, 13,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД); Еп зубних зачатків (Зр 37 діб, 9,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД); Еп головної вивідної протоки (ГВП) привушних слинних залоз (ПСЗ) (Пп 47 діб, 18,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), піднижньощелепних слинних залоз (ПНЩСЗ) (Пп 43 діб, 14,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) і під'язикових слинних залоз (ПЯСЗ) (Пп 50 діб, 21,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), а потім Еп вивідних проток (ВП) 1-го порядку, які дихотомічно відходять від ГВП привушних слинних залоз (ВП ПСЗ) (Пп 55 діб, 25,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), піднижньощелепних слинних залоз (ВП ПНЩСЗ) (Пп 47 діб, 18,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) і під'язикових слинних залоз (ВП ПЯСЗ) (Пп 57 діб, 27,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД).

Ці ж параметри досліджували під час закономірного перетворення однорідної Мх зябрових дуг (Зр 21 доби, 1,4 мм ТКД) в ущільнені

мезенхімні комплекси і ЕСТ язика (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), верхньої (ВЩ) (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) і нижньої (НЩ) щелеп (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД); головних вивідних протоків (ГВП ПСЗ, ГВП ПНЩСЗ, ГВП ПЯСЗ) та ВП 1-го порядку, які формують ГВП привушних, піднижньощелепних та під'язикових слинних залоз (ВП ПСЗ, ВП ПНЩСЗ, ВП ПЯСЗ) і одонтогенну Мх (Зр 37 діб, 9,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД).

Відмічається зменшення обох розмірів Яд клітин в одній і тій же закладці із збільшенням віку об'єктів дослідження (рис. 4.3 і 4.4). На рис. 4.3 відображено зміну середніх арифметичних середніх діаметрів Яд клітин базального ряду всіх вивчених ЕЗ ротової порожнини та її похідних із їх вимірюванням у Зр віком від 21 доби до Пп 12 тижнів ВУР (1,4-79,0 мм ТКД). На рис. 4.4 показано динаміку середніх арифметичних середніх діаметрів Яд клітин Мх і ЕСТ ротової порожнини та її похідних тих же Зр у віці від 21 доби до Пп 12-ти тижнів пренатального онтогенезу (1,4-79,0 мм ТКД).

Одночасно нами простежені середні діаметри й об'єми Яд клітин, що прилягають до БМ, у процесі формування із однорядного призматичного Еп, який вистилає просвіт передньої кишки (Зр 21 доби, 1,4 мм ТКД), спочатку Еп трахеопульмональної закладки (Зр 24 діб, 3,2 мм ТКД), а потім Еп трахеї (Т) і бронхів 1-го порядку (Б-1) (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), Еп бронхів 2-го порядку (Б-2) (Зр 42 діб, 13,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), Еп бронхів 3-го порядку (Б-3) (Пп 49 діб, 20,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), Еп бронхів 4-го порядку (Б-4) (Пп 50 діб, 21,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), Еп бронхів 5-го порядку (Б-5) (Пп 52 доби, 23,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД). Ці ж самі параметри досліджували під час закономірного перетворення однорідної Мх тулуба, яка оточує передню кишку (Зр 21 доби, 1,4 мм ТКД), у Мх і ЕСТ: прилеглу зовні в процесі формоутворення трахеї (Т) і бронхів 1-го порядку (Б-1) (Зр 32 діб, 5,5 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), бронхів 2-го порядку (Б-2) (Зр 42 діб, 13,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), бронхів 3-го порядку (Б-3) (Пп 49 діб, 20,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), бронхів 4-го

порядку (Б-4) (Пп 50 діб, 21,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), бронхів 5-го порядку (Б-5) (Пп 52 доби, 23,0 мм ТКД – 12 тижнів, 79,0 мм ТКД).

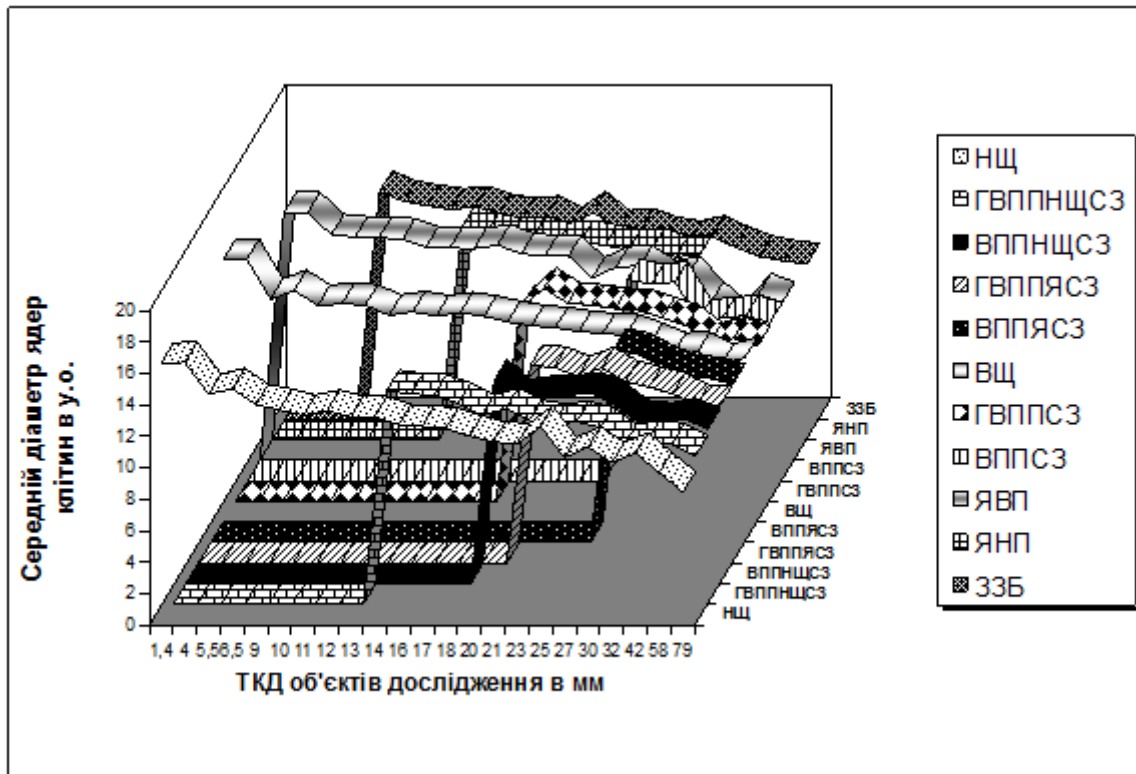


Рис. 4.3. Зміна середніх діаметрів ядер клітин епітеліальних зачатків ротової порожнини та її похідних.

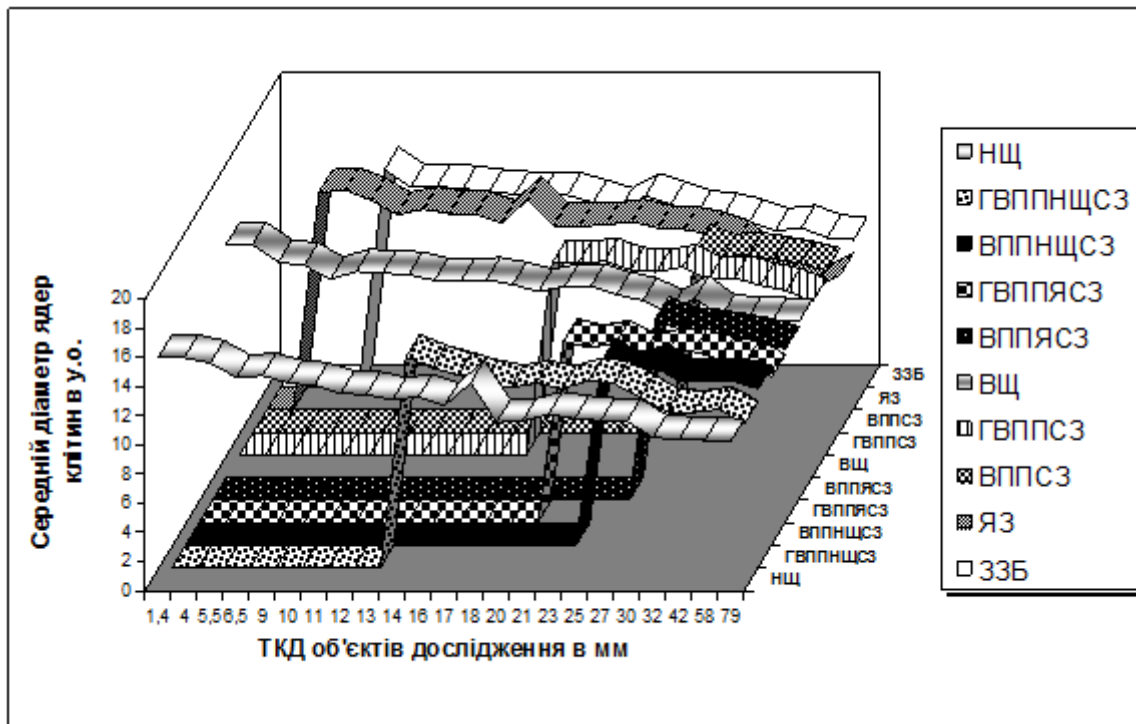


Рис. 4.4. Зміна середніх діаметрів ядер клітин мезенхіми і ембріональної сполучної тканини ротової порожнини та її похідних.

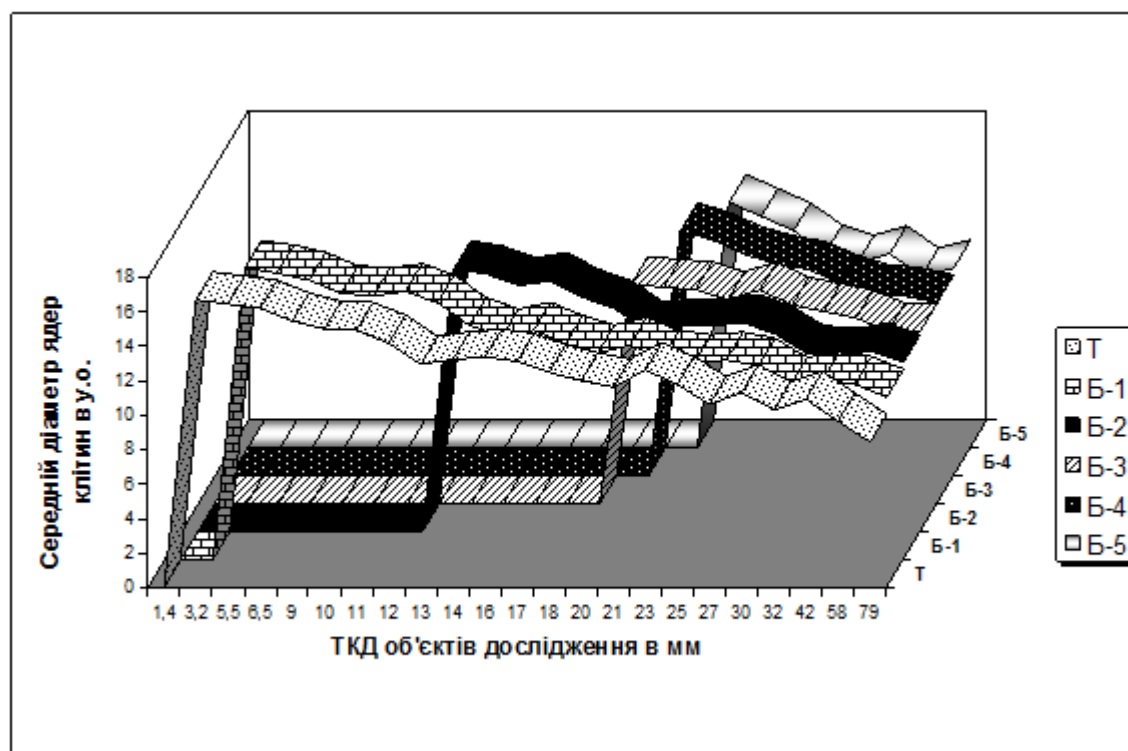


Рис. 4.5. Зміна середніх діаметрів ядер клітин епітеліальних зачатків органів дихання.

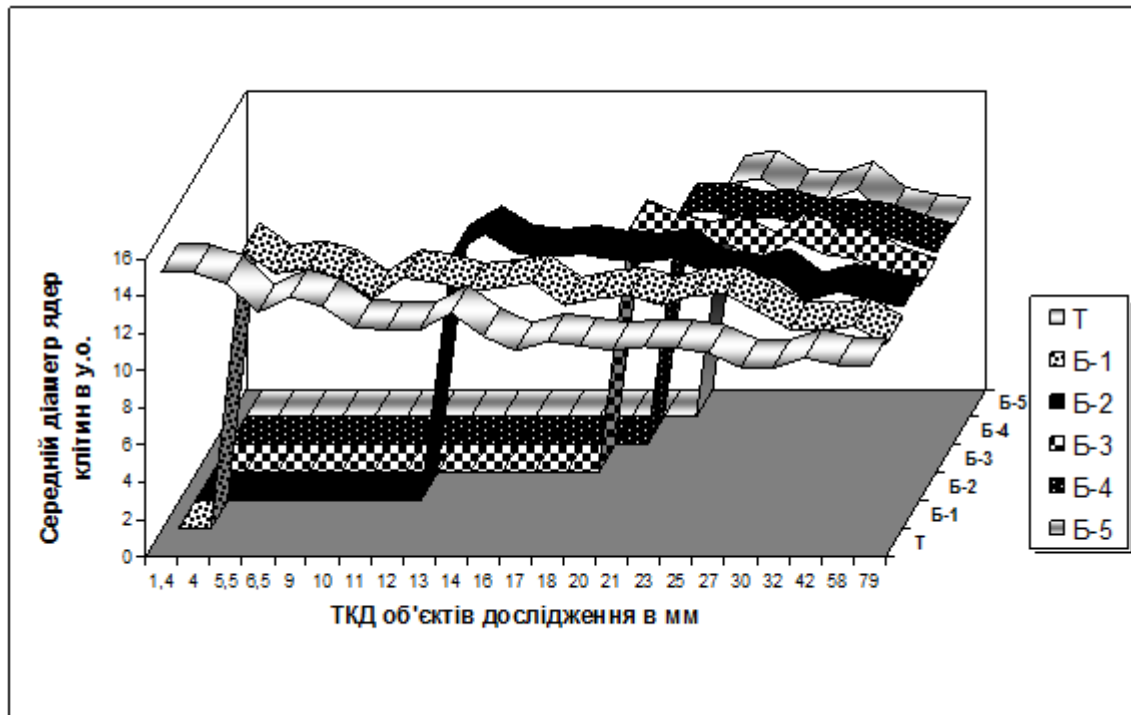


Рис. 4.6. Зміна середніх діаметрів ядер клітин мезенхіми і ембріональної сполучної тканини зачатків органів дихання.

Відмічено зменшення обох розмірів Яд клітин в одній і тій же закладці із збільшенням віку об'єкта дослідження (рис. 4.5 і 4.6). На рис. 4.5 відображено зміну середніх арифметичних середніх діаметрів Яд клітин базального ряду всіх вивчених ЕЗ органів дихання з вимірюванням їх у Зр віком від 21 доби до Пп 12 тижнів ВУР (1,4-79,0 мм ТКД). На рис.4.6 показано динаміку середніх арифметичних середніх діаметрів Яд клітин Мх і ЕСТ органів дихання тих же об'єктів дослідження віком від 21 доби до 12 тижнів пренатального онтогенезу (1,4-79,0 мм ТКД).

У наведених вище рисунках (4.1-4.6) привертає увагу синхронність зміни середніх арифметичних середніх діаметрів Яд клітин різних ЕЗ у об'єктів дослідження одного віку. У Мх ця особливість виражена найбільш яскраво. Згідно з отриманими даними більш диференційовані Еп і Мх зачатки проксимальних відділів галуження закладок містять клітини з Яд найменших розмірів.

Для оцінки результатів каріометричного дослідження використаний однофакторний дисперсійний аналіз та критерії АВВЕ і Кокса-Стьюарта. При застосуванні однофакторного дисперсійного аналізу вивчали вплив фактора

часу (збільшення віку об'єкта дослідження) на розміри Яд клітин в однойменних закладках. У результаті проведених розрахунків відмінність у розмірах Яд признана в цілому значимою.

За допомогою критерію АBBE і критерію Кокса-Стьюарта (STBSL) аналізували зміну середніх арифметичних величин середніх діаметрів Яд клітин одних і тих же закладок із ростом об'єктів дослідження. Встановлено, що у всіх випадках наявним є нижній тренд, тобто лінійна залежність в сторону зменшення розмірів, незважаючи на стрибки середніх розмірів Яд клітин у Зр і Пп деякого віку.

Третій показник – критерій Кокса-Стьюарта (STBSD) застосували для виявлення характеру еволюцій дисперсій досліджуваних вибірок із популяцій клітин. Встановлена відсутність значимих відмінностей дисперсій.

Розсівання довкола середніх розмірів Яд клітин у всіх вікових групах стабільне, значимо не збільшується і не зменшується, що є характерною рисою диференціювання вивчених тканин. Значить у всі вікові періоди диференціювання Еп і Мх є подібним (схожим). Завжди з'являються клітини з Яд великих, середніх і малих розмірів.

Наші дані свідчать, що в процесі диференціювання відбувається зменшення розмірів Яд клітин як окремих ЕЗ і МЗ, так і всієї ядерної речовини кожної тканини: Еп (рис. 4.7) і Мх (рис. 4.8) кожного із досліджуваних органів. Для цього ми вирахували загальну середню арифметичну величину середніх діаметрів Яд клітин окремо Еп і Мх для кожного віку. Встановлено, що зменшення середніх розмірів Яд клітин для Еп завжди значимо більше, ніж для Мх.



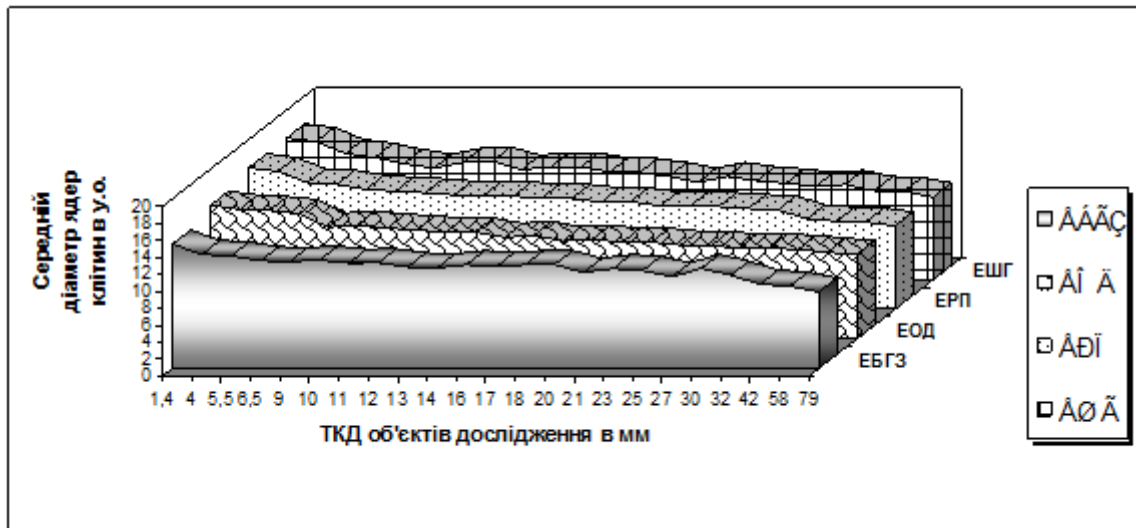


Рис. 4.7. Зміна середніх діаметрів ядер клітин епітелію зачатків бранхіогенних залоз (ЕБГЗ), органів дихання (ЕОД), похідних ротової порожнини (ЕРП) та епідермісу голови (ЕШГ).

На рис. 4.7 відображена динаміка змін розмірів Яд клітин Еп всіх наявних для кожного віку об'єктів закладок бранхіогенної групи залоз (ЕБГЗ), органів дихання (ЕОД), ротової порожнини (ЕРП) і епідермісу шкіри голови (ЕШГ). Аналіз рис. 4.7 показує, що Еп клітини похідних ектодерми (епідерміс голови і ротова порожнина з її похідними) мають розміри Яд клітин у всіх вікових категоріях об'єктів дослідження достовірно більші. Епітеліальні клітини бранхіогенної групи залоз і органів дихання за розмірами своїх Яд наближені до епітеліальних похідних ектодерми.

На рис. 4.8 подано динаміку змін розмірів Яд клітин прилеглої Мх і ЕСТ всіх наявних для кожного віку об'єктів закладок бранхіогенної групи залоз, органів дихання, ротової порожнини і епідермісу голови. Клітини Мх і ЕСТ, які контактують з ектодермального походження Еп (ротова порожнина і дерма шкіри голови), теж мають достовірно більші розміри Яд клітин у всіх вікових категоріях об'єктів дослідження. Клітини Мх і ЕСТ прилеглої до бранхіогенної групи залоз і органів дихання за розмірами своїх Яд наближені до мезенхімних похідних ектодерми.

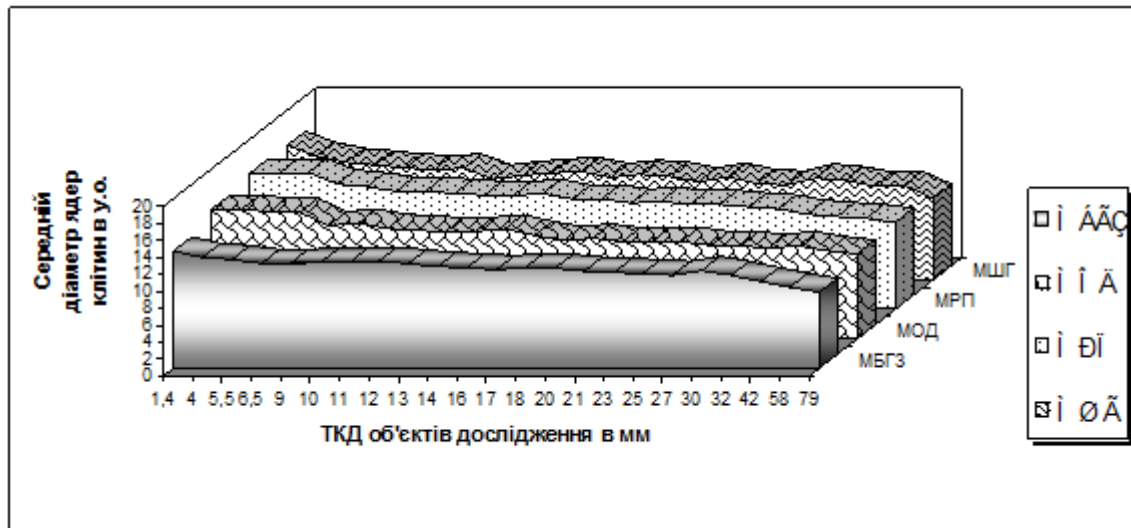


Рис. 4.8. Зміна середніх діаметрів ядер клітин мезенхіми і ембріональної сполучної тканини зачатків бронхіогенних залоз (МБГЗ), органів дихання (МОД), похідних ротової порожнини (МРП) та епідермісу голови (МШГ).

Об'єктивна двобічна залежність між змінними корелюючими ознаками – збільшенням ТКД тіла об'єктів дослідження із збільшенням віку і зменшенням розмірів Яд клітин ЕЗ і МЗ, які знаходяться в тісній взаємодії в процесі ембріонального гістогенезу в досліджуваних структурах, виявлена за допомогою регресійного аналізу. Таблиця 4.1 показує на скільки в середньому величина однієї ознаки (збільшення ТКД об'єктів дослідження) змінюється при зміні на одиницю міри іншої кореляційно зв'язаної ознаки (розміри Яд клітин в умовних одиницях: 1 у.о. = 0,416 мкм).

Аналіз отриманих даних показує, що Еп клітини похідних ектодерми швидко зменшують розміри Яд своїх клітин із збільшенням ТКД об'єктів дослі-

Таблиця 4.1

**Кореляція між збільшенням тім'яно-куприкової довжини і зменшенням розмірів ядер клітин епітеліальних і мезенхімних зачатків похідних ектодерми за результатами регресійного аналізу**

Орган	Зменшення розмірів ядер (мкм) клітин при збільшенні тім'яно-куприкової довжини на 1 мм		Збільшення тім'яно-куприкової довжини (мм) при зменшенні розмірів ядер клітин на 1 у.о. (0,416 мкм)	
	епітеліальні зачатки	мезенхімні зачатки	епітеліальні зачатки	мезенхімні зачатки
Щитоподібна залоза	0,96	0,79	0,64	0,69

Загруднинна залоза	1,36	1,04	0,52	0,57
Прищитоподібні залози	1,04	1,09	0,49	0,54
Органи дихання	1,35	1,14	0,54	0,59
Привушна залоза	1,09	1,07	0,25	0,25
Під'язикова залоза	1,73	1,20	0,22	0,28
Піднижньощелепна залоза	1,75	1,41	0,29	0,35
Верхня щелепа	1,03	0,93	0,48	0,51
Ектодерма тулуба	1,01	-	0,42	-
Неущільнена Мх тулуба	-	0,69	-	0,89

дження. Клітини Мх і ЕСТ, які контактують із ектодермальним за своїм походженням Еп та Еп зачатків бранхіогенних (загруднинної, щитоподібної, прищитоподібних) залоз, зменшують розміри Яд інтенсивніше, ніж віддалені. Віддалена від Еп зачатків Мх і ЕСТ зменшують розміри Яд клітин повільніше, ніж будь-яка прилегла Мх, що підтверджує асинхронність розвитку сполучної тканини даних органів [551]. У всіх досліджуваних органах об'єкт дослідження повинен досягти більшої ТКД, щоб розміри Яд клітин прилеглої Мх зменшились аналогічно Яд клітин ЕЗ.

Всі варіаційні ряди середніх діаметрів Яд клітин досліджуваного Еп, Мх та їх похідних, які формують загруднинну, щитоподібну та прищитоподібну залози, органи дихання, ротову порожнину, великі слинні залози, перевірені на нормальність розподілу шляхом підрахунку коефіцієнтів асиметрії та ексцесу. Нами встановлено, що кожна із вибірок вкладається в рамки нормального розподілу.

Для аналізу темпів гістогенезу групи бранхіогенних залоз, ротової порожнини, великих слинних залоз і органів дихання нами застосовано порівняння каріометричних вибірок із популяцій клітин при допомозі критерію Колмогорова-Смірнова і критерію Стьюдента.

Для визначення термінів появи суттєвих відмінностей у структурній організації тканин одного типу порівняння проведені попарно між варіаційними рядами середніх діаметрів Яд клітин Мх чи ЕСТ у об'єктів сусіднього віку в межах однієї і тієї ж закладки. Для Еп за тією ж методикою порівнювали вибірки середніх діаметрів Яд клітин базального ряду чи шару.

З віком відбувається диференціювання первинно однорядного призматичного Еп, який вистилає просвіт середньої кишки; 2-3-рядного призматичного Еп, який вистилає ротову бухту; однорядного призматичного Еп, який вистилає просвіт передньої кишки (Зр 21 доби, 1,4 мм ТКД). Паралельно дивергентно диференціюється прилегла до Еп Мз, формуючи Мз похідні досліджуваних органів (у т.ч. – ЗЗ, ЩЗ та ПЩЗ).

На основі цих фактів наші дослідження охопили для бранхіогенної групи залоз наступні ЕЗ: ЩЗ (Зр 4 тижні, 4,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), потім – ЗЗ (Зр 4 тижні, 5,0-6,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) та ПЩЗ (Зр 5-6 тижнів, 6,5-9,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД). Аналогічно порівнювали варіаційні ряди середніх діаметрів Яд клітин Мх, яка диференціюється: Мх і ЕСТ прилегла до ЩЗ (Зр 4 тижні, 4,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), потім – Мх і ЕСТ прилеглої до ЗЗ (Зр 4 тижні, 5,0-6,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) та ПЩЗ (Зр 5-6 тижнів, 6,5-9,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД).

Відсутність ознак диференціювання за вищевказаними критеріями, яка демонструється однорідністю вибірок середніх діаметрів Яд клітин базального ряду, виявлено в ряді вікових періодів у різних ЕЗ бранхіогенної групи залоз (рис. 4.9).

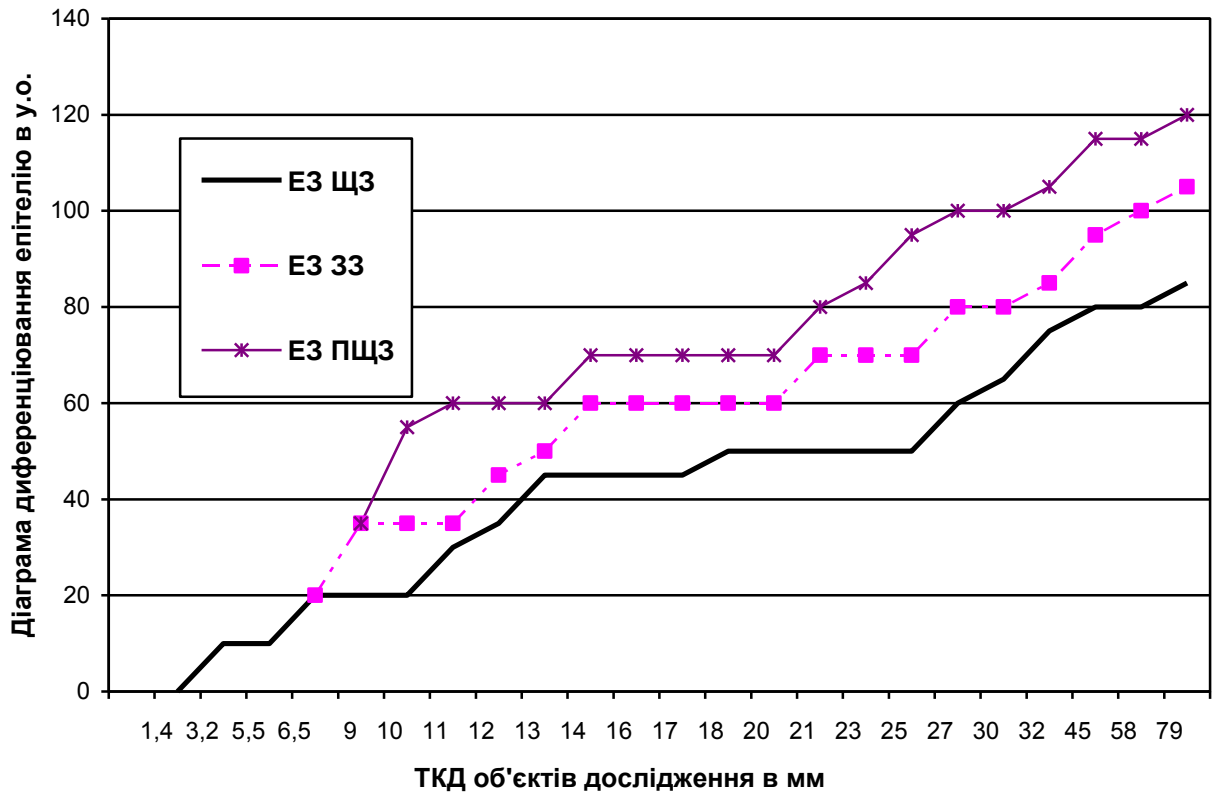


Рис. 4.9. Динаміка диференціювання епітеліальних зачатків бронхіогенних залоз (у міру їх появи). Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

Як видно з рис. 4.9 в ЕЗ ЩЗ налічується найбільша кількість таких часових точок. Це вік 35-38 діб (Зр 6,5-10,0 мм ТКД), 42-46 діб (Зр 13,0-17,0 мм ТКД), 47-55 діб (Пп 14,0-20,0 мм ТКД), 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД), а в ЕЗ ЗЗ відсутність диференціювання відповідно до віку відзначена у 37-40 діб (Зр 9,0-11,0 мм ТКД), 43-49 діб (Пп 14,0-20,0 мм ТКД), 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД), а в ЕЗ ПЩЗ – у терміні 38-42 доби (Зр 10,0-13,0 мм ТКД), 43-49 діб (Пр 14,0-20,0 мм ТКД) і 57-60 діб (Пп 27,0-30,0 мм ТКД).

Відсутність ознак диференціювання за критерієм Колмогорова – Смірнова і критерієм Стьюдента, що проявляється однорідністю вибірок середніх діаметрів Яд клітин Мх і ЕСТ виявлені в ряді вікових точок у різних ділянках Мх бронхіогенної групи залоз, яка дивергентно диференціюється (рис. 4.10).

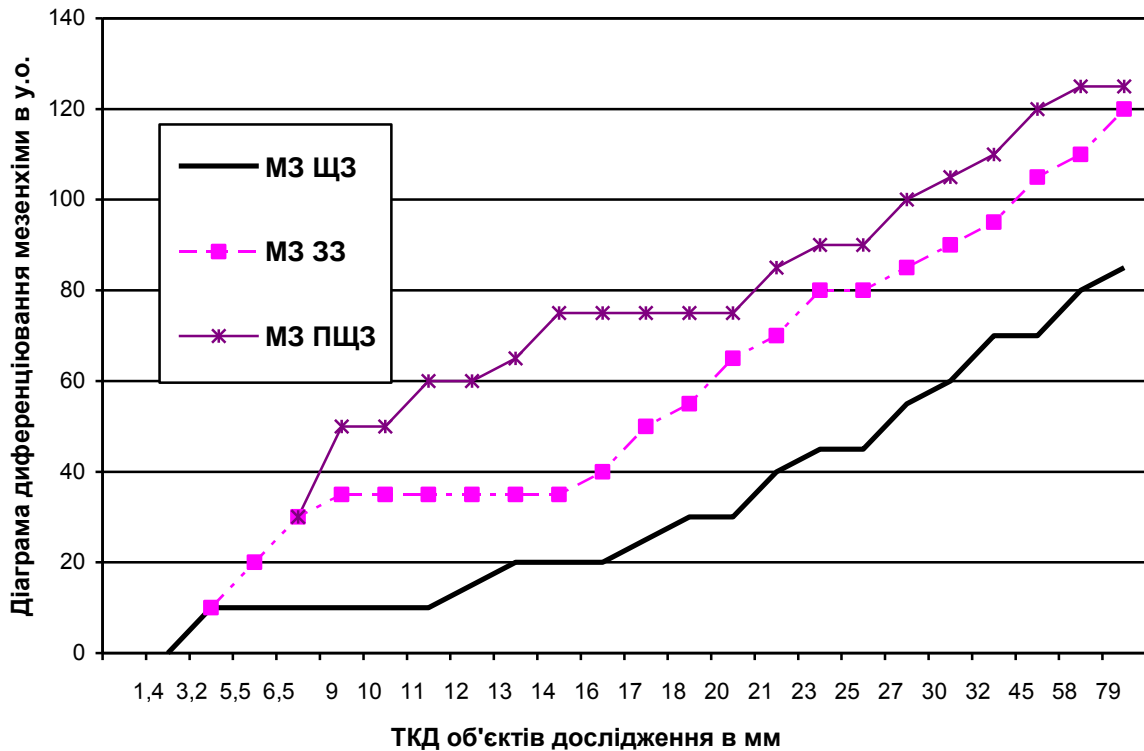


Рис. 4.10. Динаміка диференціювання мезенхімних зачатків бронхіогенних залоз (у міру їх появи). Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

Згідно із зображенням на рис. 4.10 така відсутність зафіксована в клітинах прилеглої Мх і ЕСТ ЩЗ у віці 24-40 діб (Зр 4,0-11,0 мм ТКД) і 43-45 діб (Зр 13,0 мм ТКД – Пп 16,0 мм ТКД); у клітинах Мх, прилеглих до 33 – у віці 37-43 доби (Зр 9,0 мм ТКД – Пп 14,0 мм ТКД) і 43-49 діб (Пр 14,0-20,0 мм ТКД), а в клітинах Мх, прилеглої до ПЩЗ – у віці 35-38 діб (Зр 9,0-10,0 мм ТКД), 43-49 діб (Пп 14,0-20,0 мм ТКД) і 55-57 діб (Пп. 25,0-27,0 мм ТКД). Диференціювання клітин Мх і ЕСТ всередині ЕЗ бронхіогенних залоз із моменту початку формування трабекулярних перегородок залоз (ЩЗ, 33) в їх ранньому пренатальному ембріогенезі відбувається безперервно.

Нами виявлено, що оцінений на основі каріометричних даних темп диференціювання Еп і Мх бронхіогенних залоз, із збільшенням віку об'єктів

дослідження у вибраний віковий період не є постійним і протікає асинхронно. Із Еп клітин найбільш повільно диференціюються клітини ЕЗ ЩЗ. Найшвидший темп диференціювання відзначається в клітинах ЕЗ ЗЗ, що, можливо, зв'язано з раннім початком її функціональної активності. З клітин Мх найбільш високий темп диференціювання характерний для клітин прилеглої Мх ЩЗ. Темп диференціювання Мх, яка залягає віддалено від ЕЗ бронхіогенних залоз не є високим, що підтверджує асинхронність розвитку сполучної тканини.

До віку 43 діб (Пп 14,0 мм ТКД) криві диференціювання ЕЗ піднімаються угору більш інтенсивно, випереджаючи аналогічні криві диференціювання Мх [551]. Після 46 діб (Пп 17,0 мм ТКД) темп диференціювання мезенхімних зачатків переважає над епітеліальними.

Для можливості більш достовірного порівняння джерел походження бронхіогенної групи залоз наші дослідження були зосереджені на вивченні ЕЗ ротової порожнини на її похідних: Еп ВЩ і НЩ у Зр від 21 доби (1,4 мм ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп ВПЯ у Зр від 32 діб (5,5 мм ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп НПЯ у Зр від 42 діб (13,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп ГВП ПСЗ у Пп від 47 діб (18,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп ГВП ПНЩСЗ у Пп від 43 діб (14,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп ГВП ПЯСЗ у Пп від 50 діб (21,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп ВП, які відходять від головної вивідної протоки привушних слинних залоз (ЕВП ПСЗ-1) у Пп від 55 діб (25,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп ВП, які відходять від головної вивідної протоки піднижньощелепних слинних залоз (ЕВП ПНЩСЗ-1) у Пп від 47 діб (18,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп ВП, які відходять від головної вивідної протоки під'язикових слинних залоз (ЕВП ПЯСЗ-1) у Пп від 57 діб (27,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД). За тією ж методикою порівнювали варіаційні ряди середніх діаметрів Яд клітин Мх, яка диференціюється, для таких ділянок: Мх і ЕСТ язика (Яз) у Зр від 24 діб (3,2 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх і ЕСТ верхніх щелеп (ВЩ) у Зр від 24 діб (3,2 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх і ЕСТ нижніх щелеп (НЩ) у Зр від 21 доби (1,4 мм ТКД) до 12

тижнів (79,0 мм ТКД); Мх і ЕСТ головних вивідних проток привушних слинних залоз (ГВП ПСЗ) у Пп від 47 діб (18,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх і ЕСТ головної вивідної протоки піднижньощелепних слинних залоз (ГВП ПНЩСЗ) у Пп від 43 діб (14,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх і ЕСТ головної вивідної протоки під'язикових слинних залоз (ГВП ПЯСЗ) у Пп від 50 діб (21,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх і ЕСТ ВП, які відходять від головної вивідної протоки привушних слинних залоз (ВП ПСЗ-1) у Пп від 55 діб (25,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх і ЕСТ ВП, які відходять від головної вивідної протоки піднижньощелепних слинних залоз (ВП ПНЩСЗ-1) у Пп від 47 діб (18,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх

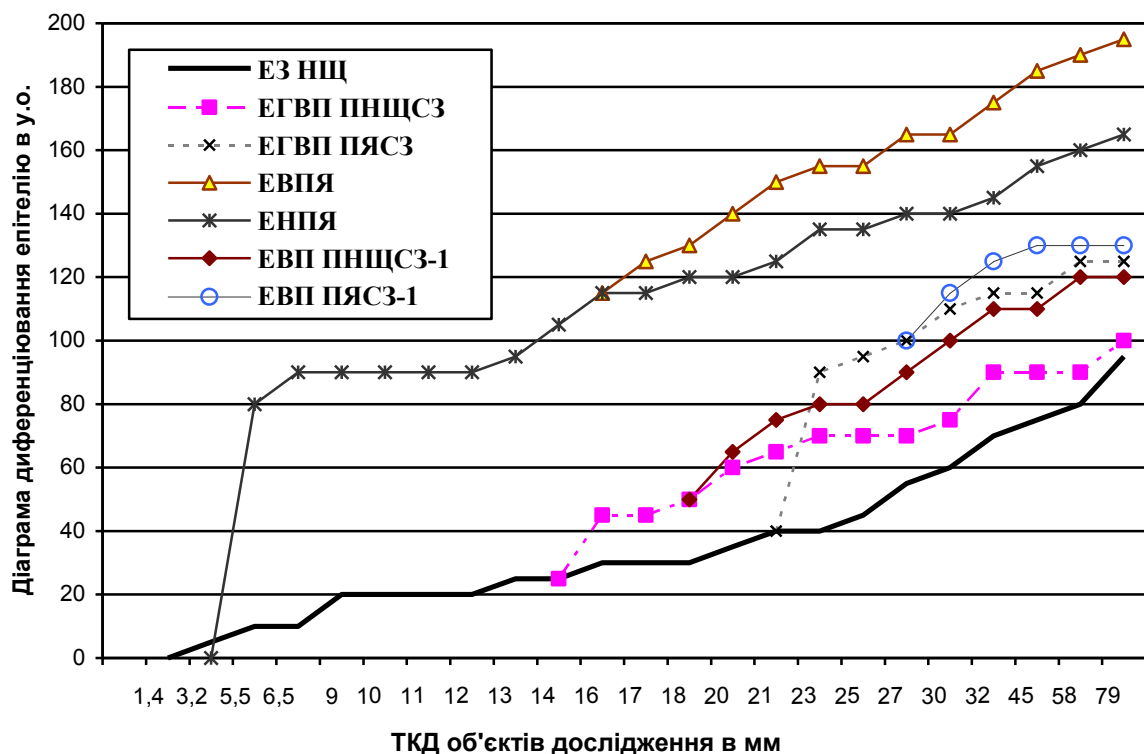


Рис. 4.11. Динаміка диференціювання епітеліальних зачатків ротової порожнини та її похідних (у міру їх появи). Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

і ЕСТ ВП, які відходять від головної вивідної протоки під'язикових слинних залоз (ВП ПЯСЗ-1) у Пп від 57 діб (27,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД).



Відсутність ознак диференціювання за вищеописаними критеріями демонструється однорідністю вибірок середніх діаметрів Яд клітин базального ряду, виявлених нами в ряді вікових точок у різних ЕЗ ротової порожнини та її похідних (рис. 4.11).

Як видно з рис. 4.11 і 4.13 ЕЗ НЩ і ВЩ ротової порожнини налічує велику кількість таких вікових точок. Для Еп НЩ (рис. 4.11) – це вік 32-35 діб (Зр 5,5-6,5 мм ТКД), 37-41 доба (Зр 9,0-12,0 мм ТКД), 45-47 діб (Пп 16,0-18,0 мм ТКД), 50-53 доби (Пп 21,0-23,0 мм ТКД) і вік 37-40 діб (Зр 9,0-11,0 мм ТКД), 41-57 діб (ЗР 12,0 мм ТКД – Пп 27,0 мм ТКД) – для Еп ВЩ. У клітинах Еп язика відсутність диференціювання відповідно до віку відзначена у 35-41 доби (Зр 6,5-12,0 мм ТКД), коли ще немає його морфологічних відмінностей між вентральною і дорсальною поверхнями.

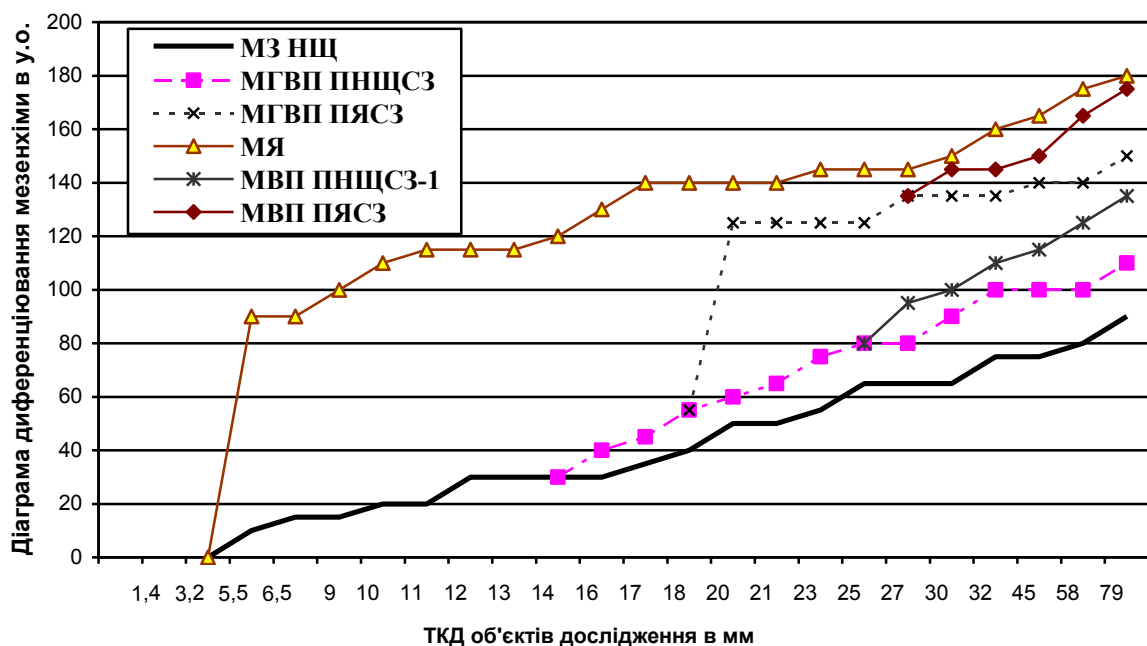


Рис. 4.12. Динаміка диференціювання мезенхімних зачатків ротової порожнини та її похідних (у міру їх появи). Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

Диференціювання Еп клітин зачатків ПЯСЗ, об'єктивно оцінена цим методом, відбувається постійно, крім віку 11-12 тижнів (Пп 56-70 мм ТКД).

Це ж саме відноситься і до клітин зачатків ПНЩСЗ залоз, за винятком віку 52-57 діб (Пп 23,0-27,0 мм ТКД) і 9-11 тижнів (Пп 32,0-56,0 мм ТКД), коли вибірки середніх діаметрів Яд клітин базального шару є однорідними. Така ж картина виявлена в клітинах ГВП ПСЗ (рис. 4.13), але у віці 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД) і 10-11 тижнів (Пп 45,0-56,0 мм ТКД).

Відсутність ознак диференціювання за критерієм Колмогорова-Смірнова і критерієм Стьюдента, що проявляються однорідністю вибірок середніх діаметрів Яд клітин Мх і ЕСТ, виявлено в ряді вікових точок у різних ділянках дивергентно диференціюючої Мх ротової порожнини та її похідних (рис. 4.12). Відсутність диференціювання зафіксовано в клітинах

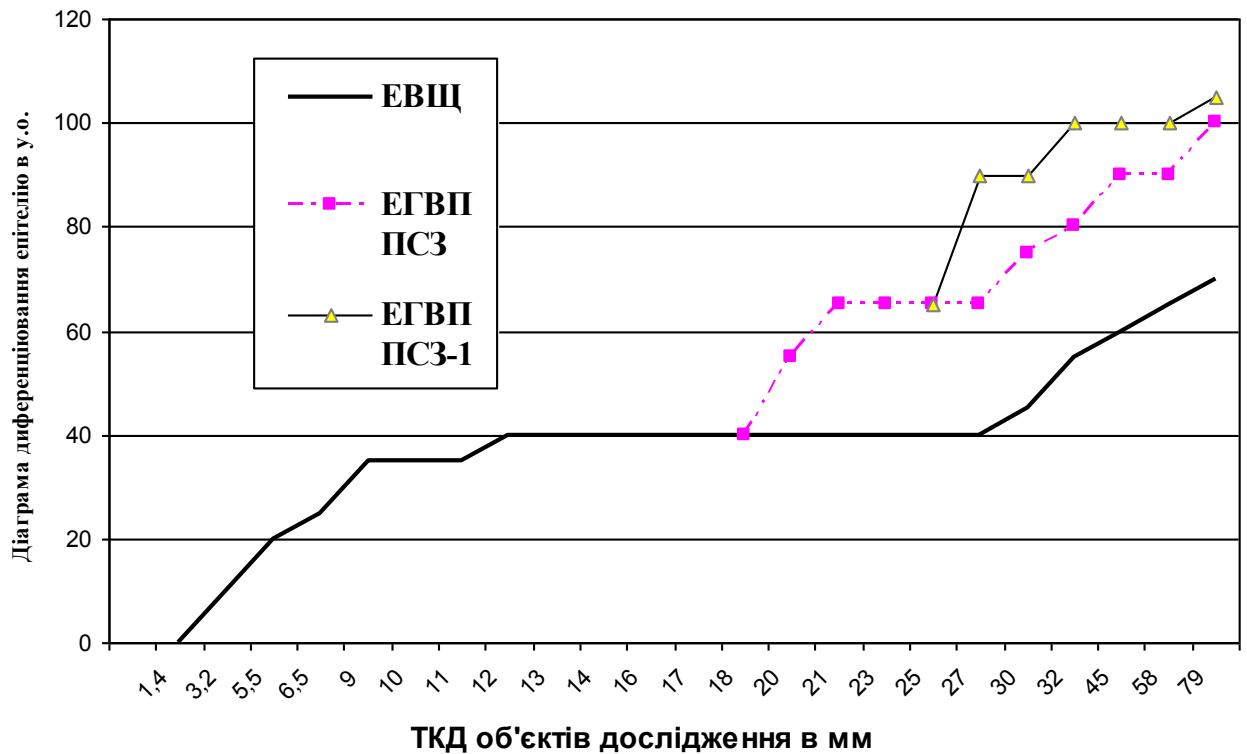


Рис. 4.13. Динаміка диференціювання епітеліальних зачатків привушних слинних залоз (у міру їх появи). Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

прилеглої Мх та ЕСТ: НЩ – у віці 35-37 діб (Зр 6,5-9,0 мм ТКД), 38-40 діб (Зр 10, 0-11,0 мм ТКД), 41-45 діб (Зр 12,0 мм ТКД – Пп 16,0 мм ТКД), 51-52

доби (Пп 20,0-21,0 мм ТКД), 55-60 діб (Пп 25,0-30,0 мм ТКД), 9-10 тижнів (Пп 32-45 мм ТКД); ВЩ – у віці 32-35 діб (Зр 5,5-6,5 мм ТКД), 38-46 діб (Зр 10,0 мм ТКД – Пп 17,0 мм ТКД), 47-50 діб (Пп 18,0-21,0 мм ТКД), 62-70 діб (Пп 32,0-45,0 мм ТКД). У клітинах прилеглої Мх і ЕСТ язика однорідність каріометричних вибірок за статистичними критеріями відмічена у віці 32-35 діб (Зр 5,5-6,5 мм ТКД), 40-43 доби (Зр 11,0 мм ТКД – Пп 14,0 мм ТКД), 46-49 діб (Пп 17,0-20,0 мм ТКД) и 52-57 діб (Пп 23,0-27,0 мм ТКД); у клітинах прилеглої до головних вивідних проток ПЯСЗ Мх і ЕСТ – у віці 49-55 діб (Пп 20,0-25,0 мм ТКД) і 57-62 добу (Пп 27,0-32,0 мм ТКД).

Диференціювання прилеглих до ГВП ПНЩСЗ клітин Мх та ЕСТ у даний період ембріогенезу відбувалося безперервно, за винятком віку 10-11 тижнів (Пп 32,0-56,0 мм ТКД). Те ж саме відноситься і до прилеглих клітин Мх та ЕСТ ГВП привушних слинних залоз (рис. 4.14) за винятком віку 49-50 діб (Пп 20,0-21,0 мм ТКД), 52-57 діб (Пп 23,0-27,0 мм ТКД) і 60-62 доби (Пп 30,0-32,0 мм ТКД).

Нами встановлено, що темп диференціювання Еп і Мх ротової порожнини та її похідних, оцінений на основі каріометричних даних, із збільшенням віку об'єктів дослідження у вибраній часовий період [552] не є постійним і проходить асинхронно. Із ЕЗ найбільш повільно диференціюються Еп клітини нижньої і особливо верхньої щелеп ротової порожнини. Високий темп диференціювання відзначається в клітинах ЕЗ ПНЩСЗ, в Еп нижньої і особливо – верхньої поверхні язика, що, можливо, пов'язано з появою в цей віковий період здатності ковтати амніотичну рідину. Для Мх найбільш високий темп диференціювання характерний для клітин прилеглої Мх та ЕСТ ПНЩСЗ. Темп диференціювання Мх та ЕСТ НЩ і ВЩ – невисокий.

До віку 62 діб (Пп 32 мм ТКД) криві диференціювання ЕЗ ротової порожнини та її похідних йдуть вгору більш інтенсивно, переважаючи аналогічні Мх криві. Після 62 діб (Пп 32 мм ТКД) темп диференціювання МЗ переважає над ЕЗ.

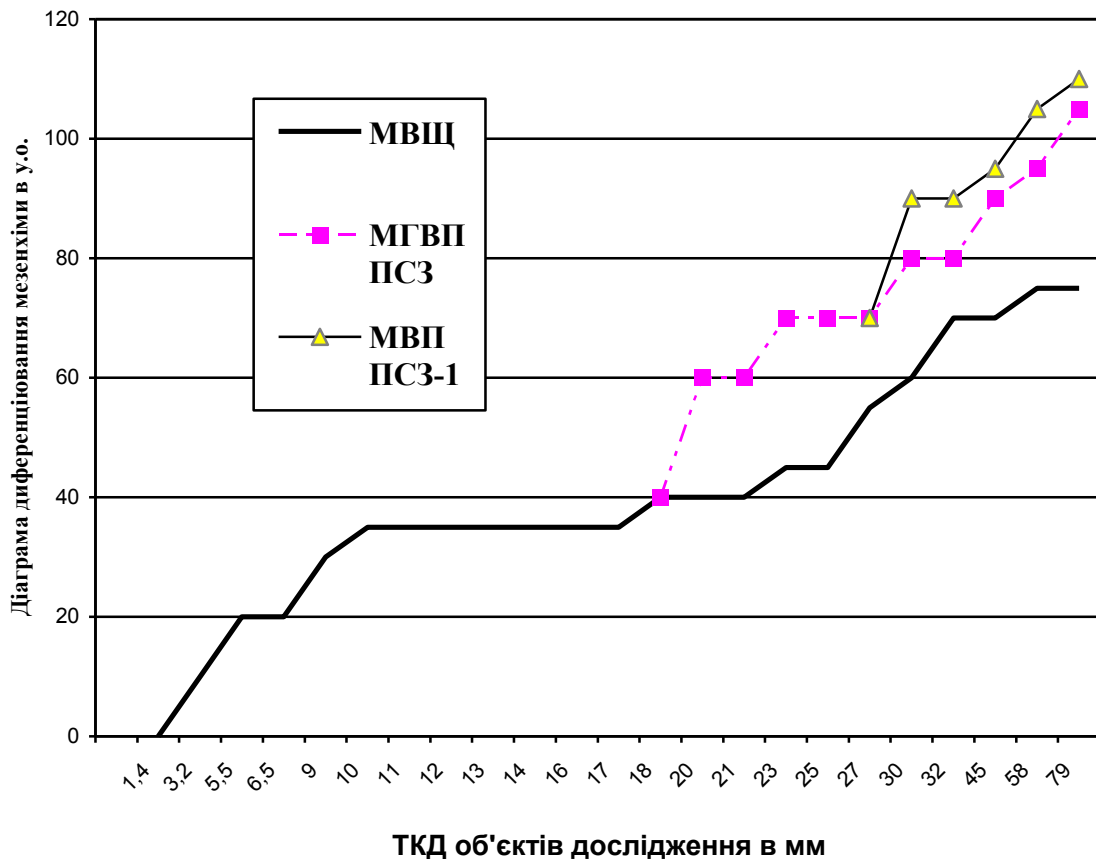


Рис. 4.14. Динаміка диференціювання мезенхімних зачатків привушних слинних залоз (у міру їх появи). Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

Для можливості більш достовірного порівняння джерел походження та морфогенезу бранхіогенної групи залоз наші дослідження були зосереджені, окрім вивчення безпосередньо ротової порожнини, і на її похідних – закладці органів дихання. Дослідження органів дихання включали вивчення наступних різновидів ЕЗ: Е трахеї (Тр) у Зр від 24 діб (3,2 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД); Еп бронхів 1-го порядку (Б-1) у Зр від 24 діб (3,2 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД); Еп бронхів 2-го порядку (Б-2) у Зр від 42 діб (13,0 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД); Еп бронхів 3-го порядку (Б-3) у Пп від 49 діб (20,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп бронхів 4-го порядку (Б-4) у Пп від 50 діб (21,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп бронхів 5-го порядку

(Б-5) у Пп від 52 діб (23,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД). Крім цього вивчили епідерміс шкіри (ЕШ) у Зр від 21 доби (1,4 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД). Аналогічно порівнювали варіаційні ряди середніх діаметрів Яд клітин таких підданих диференціюванню ділянок Мх, як: Мх та ЕСТ прилегли до ЕЗ трахеї у Зр від 21 доби (1,4 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД); Мх та ЕСТ прилеглих до бронхів 1-го порядку (Б-1) у Зр від 24 діб (3,2 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД); Мх та ЕСТ прилеглих до бронхів 2-го порядку (Б-2) у Зр від 42 діб (13,0 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД); Мх та ЕСТ прилеглих до бронхів 3-го порядку (Б-3) у Пп від 49 діб (20,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх та ЕСТ прилеглих до бронхів 4-го порядку (Б-4) у Пп від 50 діб (21,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Мх та ЕСТ прилеглих до бронхів 5-го порядку (Б-5) у Пп від 52 діб (23,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД).

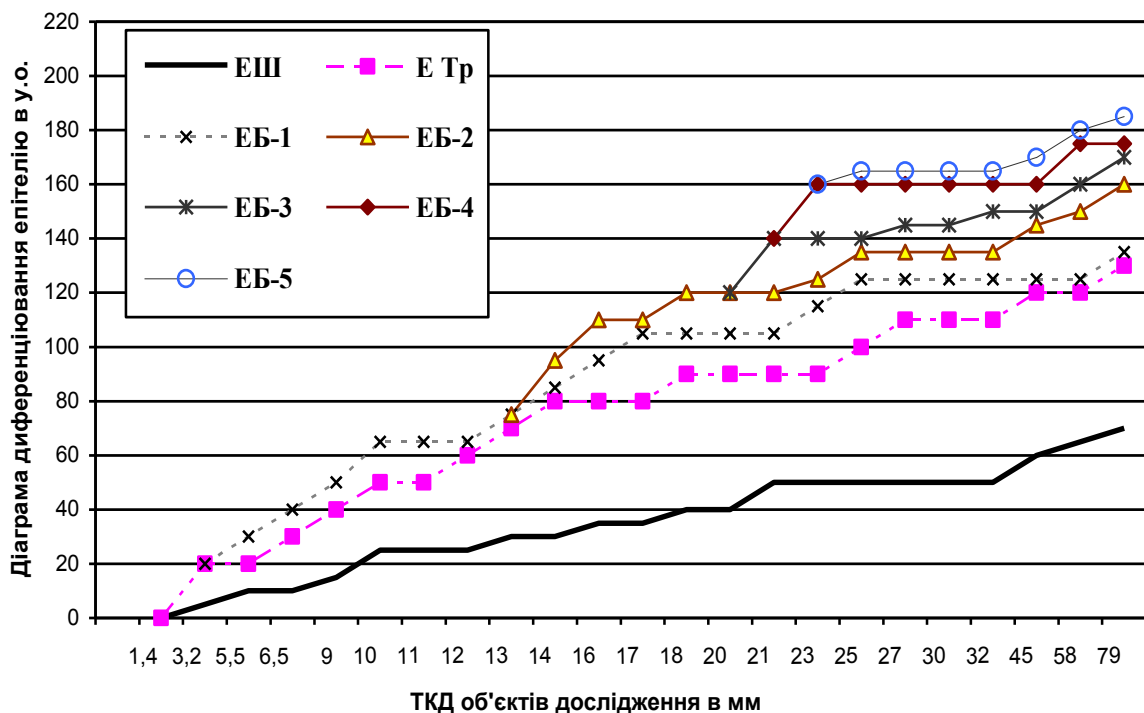


Рис. 4.15. Динаміка диференціювання епітеліальних зачатків органів дихання (у міру їх появи) та епідермісу. Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

Відсутність ознак диференціювання за вищенаведеними критеріями, що демонструється однорідністю вибірок середніх діаметрів Яд клітин базального ряду, виявлено нами в ряді вікових точок для різноманітних ЕЗ органів дихання та епідермісу шкіри (рис. 4.15).

Як видно з рис 4.15, в ектодермі шкіри (ЕШ) нараховується найбільша кількість таких вікових точок. Це вік 38-41 доби (Зр 10,0-12,0 мм ТКД), 42-43 доби (Зр 13,0 мм ТКД – Пп 14,0 мм ТКД), 45-46 діб (Пп 16,0-17,0 мм ТКД), 47-49 діб (Пп 18,0-20,0 мм ТКД), 50-62 доби (Пп 21,0-32,0 мм ТКД). У клітинах Еп трахеї і відгалужень бронхів 1-го порядку (Б-1) відсутність диференціювання із збільшенням віку об'єктів дослідження наближено однакові та відмічені, для Еп трахеї (Е Тр), у віці 24-32 доби (Зр 3,2-5,5 мм ТКД), 38-40 діб (Зр 10,0-11,0 мм ТКД), 43-46 діб (Пп 14,0-17,0 мм ТКД), 47-52 доби (Пп 18,0-23,0 мм ТКД), 57-62 доби (Пп 27,0-32,0 мм ТКД), 10-11 тижнів (Пп 45,0-58,0 мм ТКД); для бронхів 1-го порядку – у віці 38-41 доби (Зр 10,0-12,0 мм ТКД), 45-50 діб (Пп 17,0-21,0 мм ТКД) і 55 діб - 11 тижнів (Пп 25,0-58,0 мм ТКД). Відсутність диференціювання Еп клітин, об'єктивно оцінене цим методом, спостерігали у віці 45-46 діб (Пп 16,0-17,0 мм ТКД), 47-50 діб (Пп 18,0-21,0 мм ТКД) і 55-62 доби (Пп 25,0-32,0 мм ТКД) – для бронхів 2-го порядку (Б-2); у віці 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД), 57-60 діб (27,0-30,0 мм ТКД), 9-10 тижнів (32,0-45,0 мм ТКД) – для бронхів 3-го порядку (Б-3); у віці 52-70 діб (Пп 23,0-45,0 мм ТКД), 11-12 тижнів (58,0-79,0 мм ТКД) – для бронхів 4-го порядку (Б-4) і у віці 55-62 доби (Пп 25,0-32,0 мм ТКД) – для бронхів 5-го порядку (Б-5).

Відсутність ознак диференціювання за критерієм Колмогорова-Смірнова і критерієм Стьюдента, що проявляється однорідністю вибірок середніх діаметрів Яд клітин Мх та ЕСТ, виявлено в ряді вікових точок різних ділянок диференціуючої Мх органів дихання (рис. 4.16).

Відповідно до зображення на рис. 4.16 така відсутність диференціювання зафіксована: у клітинах прилеглої Мх та ЕСТ трахеї (Тр) у віці 41-43 доби (Зр 12,0 мм ТКД – Пп 14,0 мм ТКД), 49-50 діб (Пп 20,0-21,0 мм ТКД), 55-57 діб (Пп 25,0-27,0 мм ТКД), 11-12 тижнів (Пр 58,0-79,0 мм ТКД); у прилеглій до

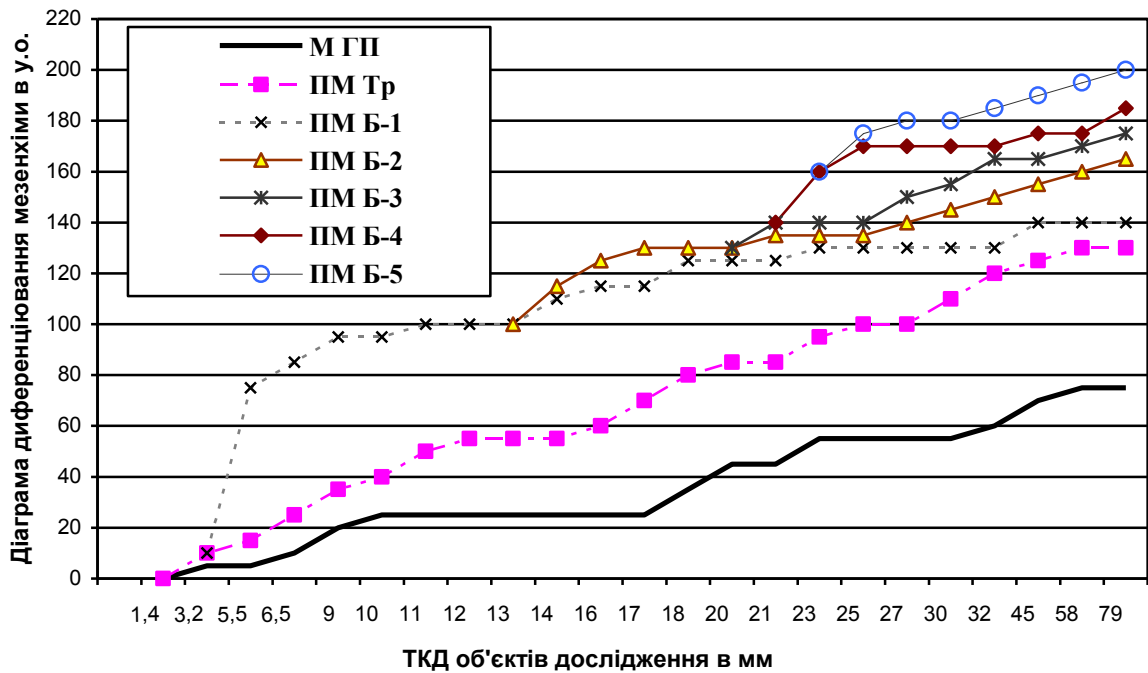


Рис. 4.16. Динаміку диференціювання мезенхімних зачатків органів дихання (у міру їх появи) та голівки плода (МГП). Підйом кривої об'єкта наступного віку (за ТКД) на 10 умовних одиниць відповідає наявним відмінностям за двома статистичними критеріями; на 5 умовних одиниць – за одним критерієм. Горизонтальний відрізок кривої – відмінності за критеріями відсутні.

бронхів 1-го порядку (Б-1) Мх – у віці 37-38 діб (ЗР 9,0-10,0 мм ТКД), 40-42 доби (Зр 11,0-13,0 мм ТКД), 45-46 діб (Пп 16,0-17,0 мм ТКД), 47-50 діб (Пп 18,0-21,0 мм ТКД), 52-62 доби (Пп 23,0-32,0 мм ТКД) та 10-12 тижнів (Пп 45,0-79,0 мм ТКД); у клітинах прилеглої Мх довкола бронхів 2-го порядку – у віці 46-49 діб (Пп 17,0-20,0 мм ТКД) і 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД); в клітинах прилеглої Мх довкола бронхів 3-го порядку – у віці 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД) і 62-70 діб (Пп 32,0-45,0 мм ТКД); у Мх довкола бронхів 4-го порядку – у віці 55-62 доби (Пп 25,0-32,0 мм ТКД). Диференціювання клітин прилеглої до бронхів 5-го порядку Мх та ЕСТ у даний період ембріогенезу відбувається безперервно.

Нами встановлено, що оцінений на основі каріометричних даних темп диференціювання Еп і Мх органів дихання, із збільшенням віку об'єктів дослідження, у вибраний віковий період не є постійним і прохо-

дить асинхронно. Із ЕЗ органів дихання найбільш повільно диференціюються клітини Еп відгалужень бронхів 3-го, 4-го і 5-го порядків. Найбільший і порівняно однаковий темп диференціювання притаманний клітинам Еп трахеї і бронхів 1-го та 2-го порядків. Найбільш повільно диференціюють клітини епідермісу шкіри. Із Мх найбільш високий темп диференціювання характерний для клітин ПЕМ та ЕСТ трахеї. Темп диференціювання Мх легень, яка залягає між ЕЗ бронхів, є невисоким, що підтверджує асинхронність розвитку сполучної тканини органів дихання.

До віку 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД) криві диференціювання ЕЗ спрямовані вгору більш інтенсивно, випереджаючи аналогічні криві для Мх [551]. Після 57 діб (Пп 27,0 мм ТКД) темп диференціювання МЗ переважає над епітеліальними.

Порівняння рис. 4.7, 4.9, 4.11, 4.13, 4.15 показує, що динаміка диференціювання ЕЗ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз рівнозначна з динамікою диференціювання ЕЗ ротової порожнини та її похідних і практично не відрізняється від кривих динаміки диференціювання ЕЗ органів дихання (всі вони мають ектодермальне походження).

Нами встановлено, що на момент появи послідовних ЕЗ і МЗ бронхіогенних залоз, органів дихання і похідних ротової порожнини Яд їх клітин не відрізняються за двома застосованими статистичними критеріями. А це значить, що такі вибірки належать до однієї генеральної сукупності і наділені подібними статистичними властивостями.

Вивчено поєднаний вплив на каріометричну характеристику Еп і Мх та їх похідних, що розвиваються, збільшення віку об'єктів дослідження та появи нових зачатків тканин у процесі їх диференціювання в період ембріогенезу: від 37 діб (Зр 9,0 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД) для бронхіогенних залоз, від 43 діб (Пп 14,0 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД) для органів ротової порожнини з її похідними, від 42 діб (Зр 13,0 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 79,0 мм ТКД) для органів дихання. Для досягнення поставленої задачі застосували статистичний метод – двофакторний дисперсійний аналіз.



Першим (головним) чинником послужило збільшення віку об'єктів дослідження. Виявляли, чи будуть відмінності в розмірах Яд клітин зразу у всіх ділянках диференціюючої Мх або базального ряду всіх різновидів диференціюючого Еп, присутніх у об'єктів дослідження кожного віку, порівняно до всіх різновидів Еп чи Мх та ЕСТ у цілому в об'єктів дослідження сусіднього віку. До уваги брали ті види Еп чи Мх та ЕСТ, які є в обох порівнюваних об'єктів дослідження. Виділяли моменти часу, коли такі відмінності є значимими. Другим чинником – був поділ Еп чи Мх та ЕСТ на різні різновиди в процесі закономірного диференціювання.

Отриманий нами результат показав, що для бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, ротової порожнини з її похідними і органів дихання суттєвих розходжень у розмірах Яд за першим чинником – збільшенням віку об'єкта дослідження – у цілому по Еп кожного органа немає. Більш суттєві відмінності в розмірах Яд базального шару клітин всередині вікової групи між різними різновидами Еп (порівняно до їх змін між віковими категоріями). Виняток становить для бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз вік 38-40 діб (Зр 10,0-11,0 мм ТКД), 52-55 діб (Пп 23,0-25,0 мм ТКД) і 10-11тижнів (Пп 45,0-58,0 діб); для ротової порожнини та її похідних – вік 52-57 діб (Пп 23,0-27,0 мм ТКД), 60-62 доби (Пп 30,0-32,0 мм ТКД) і 10-12 тижнів (Пп 45,0-79,0 мм ТКД); для органів дихання – вік 42-45 діб (Зр 13,0 мм ТКД – Пп 16,0 мм ТКД), 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД) і 11-12 тижнів (Пп 58,0-79,0 мм ТКД), коли появляються відмінності за першим чинником. Хоча в ці відрізки часу і є суттєві відмінності в розмірах Яд клітин базального шару всередині вікової групи, значимо весь Еп відрізняється і за віком. При порівнянні цих даних із віковою динамікою середніх арифметичних величин середніх діаметрів Яд клітин базального шару Еп досліджених органів (рис. 4.1, 4.3, 4.5) помітно, що в об'єктів дослідження в бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залозах у віці 38-40 діб (Зр 10,0-11,0 мм ТКД), 52-55 діб (Пп 23,0-25,0 мм ТКД) і 10-11тижнів (Пп 45,0-58,0 діб); для ротової

порожнини та її похідних – у віці 52-57 діб (Пп 23,0-27,0 мм ТКД), 60-62 доби (Пп 30,0-32,0 мм ТКД) і 10-12 тижнів (Пп 45,0-79,0 мм ТКД); для органів дихання – у віці 42-45 діб (Зр 13,0 мм ТКД – Пп 16,0 мм ТКД), 50-55 діб (Пп 21,0-25,0 мм ТКД) і 11-12 тижнів (Пп 58,0-79,0 мм ТКД) наявне різке зменшення цього показника. Очевидно вказані вікові періоди – це переломні моменти в ході диференціювання епітеліальних похідних бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, ротової порожнини з її похідними і органів дихання.

Для Мх встановлено, що перший чинник – вплив віку об'єктів дослідження на розміри Яд клітин, здійснює більш значний вплив на зміну розмірів Яд, ніж в Еп, тобто диференціювання тут проходить більш інтенсивно. Важливі процеси перебудови в Мх у цілому для бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз відбуваються на 42-45-ту добу (Зр 13,0 мм ТКД – Пп 16,0 мм ТКД), 50-57-му добу (Пп 21,0-27,0 мм ТКД) і 10-11-й тиждень (Пп 45,0-58,0 мм ТКД); для ротової порожнини та її похідних – на 50-52-гу добу (Пп 21,0-23,0 мм ТКД), 57-62-гу добу (Пп 27,0-32,0 мм ТКД) і 11-12 тиждень ембріогенезу (Пп 58,0-79,0 мм ТКД); для органів дихання – на 43-45-ту добу (Пп 14,0-16,0 мм ТКД) і 11-12-й тиждень (Пп 58,0-79,0 мм ТКД) ембріогенезу. У ці часові відрізки відмінності за першим чинником є значимі. У дані вікові періоди середня арифметична величина середніх діаметрів Яд клітин різко зменшується (рис. 4.2, 4.4, 4.6).

На всьому досліджуваному етапі ембріогенезу Мх значимо відрізняється за розмірами Яд клітин (2-й чинник) і являє собою об'єктивно ізольовані зі своїми властивостями структури, які диференціюються.

Ідентичне дослідження проведено в цілому для обох тканин – Еп, Мх та їх похідних. Обидва чинники залишилися попередніми.

Отриманий результат показав, що обидві тканини значимо різняться за першим чинником: для бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз у віці 50-57 діб (Пп 21,0-27,0 мм ТКД) і 10-11 тижнів (Пп 45,0-58,0 діб); для ротової порожнини та її похідних – у віці 57-62 доби

(Пп 27,0-32,0 мм ТКД) і 11-12 тижнів (Пп 58,0-79,0 мм ТКД); для органів дихання – вік 43-45 діб (Пп 14,0-16,0 мм ТКД) і 11-12 тижнів (Пп 58,0-79,0 мм ТКД). У ці вікові періоди загальна середня арифметична величина середніх діаметрів Яд клітин Еп і Мх зменшується. Вік 50-57 діб і 10-11 тижнів ми вважаємо критичним для розвитку бронхіогенної групи залоз. Для розвитку ротової порожнини та її похідних такий вік – 57-62 доби і 11-12 тижнів, а для органів дихання – 43-45 діб і 11-12 тижнів.

За другим чинником відмінності значимі на всьому досліджуваному етапі ембріогенезу. А це значить, що поява нових зачатків тканин у процесі диференціювання супроводжується більш суттєвішими змінами розмірів Я, ніж зміна розмірів Яд клітин кожної тканини із збільшенням віку.

Нами проведений аналіз епітеліо-мезенхімних взаємовідношень у вибраній відрізок ембріогенезу на основі порівняння вибірок середніх діаметрів Яд із популяцій клітин базального ряду, шару Еп і прилеглої Мх та ЕСТ при допомозі критерію Колмогорова-Смірнова і критерію Стьюдента.

Для бронхіогенних залоз порівняння проведені між варіаційними рядами середніх діаметрів Яд клітин: Еп і Мх та ЕСТ ЩЗ (Зр 4 тижні, 4,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД), потім – ЗЗ (Зп 4 тижні, 5,0-6,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД) та ПЩЗ (Зр 5-6 тижнів, 6,5-9,0 мм ТКД – Пп 12 тижнів, 79,0 мм ТКД).

Виявлено приблизно рівномірне чергування однорідності і неоднорідності всіх порівнюваних вибірок із популяції клітин базального ряду Еп і прилеглої Мх та її похідних бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз за критерієм Стьюдента. За критерієм Колмогорова-Смірнова вибірки, за рідкісним винятком, завжди однорідні. Очевидно, існує глибокий регіональний взаємозв'язок в анатомічно близьких зонах органа, у даний період ембріогенезу, між Еп тканиною і ЕСТ, що диференціюється.

Для ротової порожнини та її похідних порівняння проведені між варіаційними рядами середніх діаметрів Яд клітин: Еп і Мх та ЕСТ ВЩ ротової порожнини в кожного із об'єктів дослідження від Зр 24 діб (3,2 мм

ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ головної ВП ПСЗ у кожного Пп від 49 діб (20,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ розгалужень ВП ПСЗ у кожного із Пп від 57 діб (27,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ НЩ ротової порожнини в кожного із Зр від 32 діб (5,5 мм ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ ГВП ПЯСЗ у кожного із Пп від 50 діб (21,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ розгалужень ВП ПЯСЗ у кожного із Пп від 57 діб (27,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ язика в кожного із Зр від 32 діб (5,5 мм ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп зубних зачатків і одонтогенної Мх в кожного із Зр від 37 діб (9,0 мм ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД).

До 55 діб ембріогенезу (По 25,0 мм ТКД) виявлено приблизно рівномірне чергування однорідності та неоднорідності всіх порівнюваних вибірок. Очевидно, існує глибокий регіональний зв'язок між Еп тканиною і диференціюючою ЕСТ в анатомічно близьких зонах органа в даний період ембріогенезу. Після 57 діб (Пп 27,0 мм ТКД) відзначена статистична неоднорідність каріометричних даних епітеліальних і періепітеліальних МЗ, що дозволяє припустити посилення органоспецифічної спеціалізації клітин.

Для органів дихання порівняння проведені між варіаційними рядами середніх діаметрів Яд клітин: Еп і Мх та ЕСТ розгалужень бронхів 1-го порядку у кожного Зр від 24 діб (3,2 мм ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ розгалужень бронхів 2-го порядку в кожного Зр від 42 діб (13,0 мм ТКД) до Пп 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ розгалужень бронхів 3-го порядку в кожного Пп від 50 діб (21,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД); Еп і Мх та ЕСТ розгалужень бронхів 4-го порядку в кожного Пп від 52 діб (23,0 мм ТКД) до 12 тижнів (79,0 мм ТКД).

До 52 діб ембріогенезу (Пп 23,0 мм ТКД) спостерігаємо приблизно рівномірне чергування однорідності і неоднорідності всіх порівнюваних вибірок. Очевидно, існує глибокий регіональний зв'язок між Еп тканиною і диференціюючою ЕСТ в анатомічно близьких зонах органа в даний період

ембріогенезу. Після 60 діб (Пп 30,0 мм ТКД) з'являється статистична неоднорідність каріометричних даних епітеліальних і переітеліальних МЗ, що дозволяє припустити посилення органоспецифічної спеціалізації клітин.

Нами встановлено, що диференціювання Еп і прилеглої Мх та ЕСТ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз на дослідженому відрізку ембріогенезу характеризується наявністю тісного взаємозв'язку, який проявляється статистично однорідними за своїми розмірами Яд клітин, тоді як розвиток ротової порожнини з її похідними і органів дихання характеризується аналогічними процесами до певного віку, після якого з'являється статистична неоднорідність у розмірах Яд клітин, що їх утворюють. Такі факти свідчать про дивергенцію Еп і Мх у ході набуття ними органної специфічності.

За допомогою методу статистичного аналізу – ієрархічної класифікації досліджено можливість появи значимих відмінностей в розмірах Яд між двома видами тканин кожного вивченого органа – Еп і Мх – у цілому і між окремими закладками Еп і Мх, які з'являються із ростом об'єктів дослідження [540]. Перший чинник – вплив на розміри Яд клітин у кожного з об'єктів дослідження віком від 37 діб (Зр 9,0 мм ТКД) до 12 тижнів (Пп 70,0 мм ТКД) диференціювання на два основних види тканин – Еп і Мх. Другий чинник – вплив на розміри Яд клітин подрібнення Еп і Мх на різні закладки. У цьому випадку утворюються особливі дисперсійні комплекси, названі ієрархічними, в яких вільне комбінування чинників один з одним виключене. Характерною особливістю таких комплексів є певна підпорядкованість їх структурних компонентів, коли групи відносно низького рангу знаходяться у строгій залежності від зв'язаних із ними груп більш високого розташування.

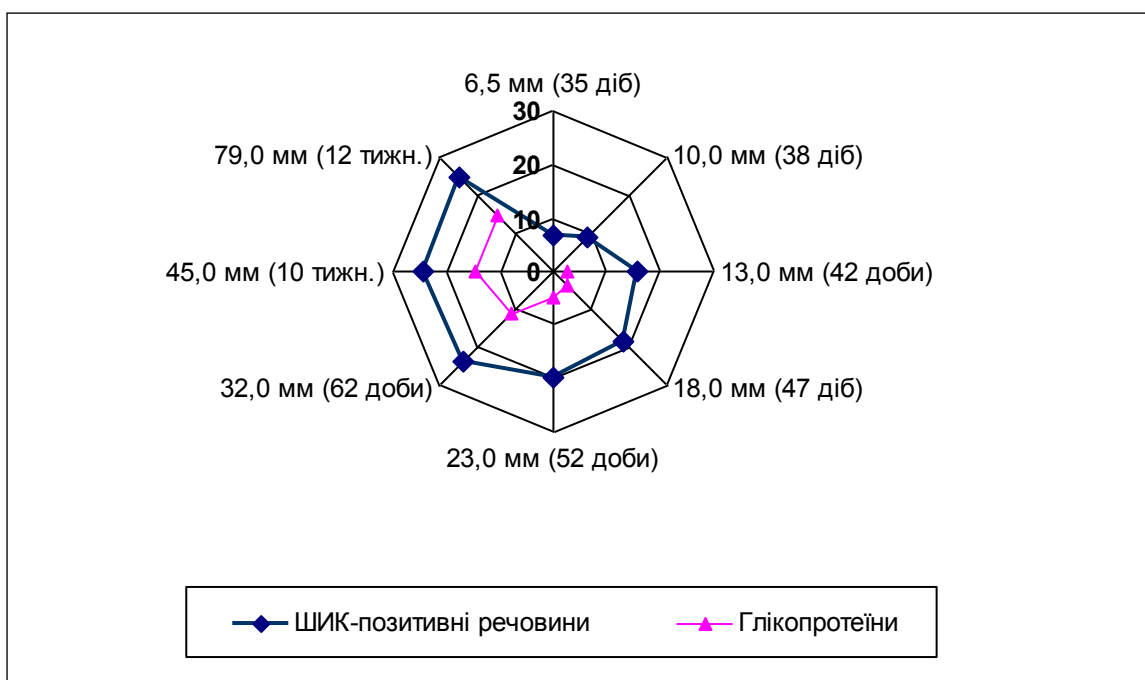
Виявлено, що за першим чинником відмінності не значимі в об'єктів дослідження всіх вікових категорій окрім: для ЩЗ – у Пп віком 47 діб (18,0 мм ТКД), для ротової порожнини та її похідних – у Пп віком 62 доби (32,0 мм ТКД) і для органів дихання – у Пп віком 60 діб (30,0 мм ТКД). За другим чинником – вплив поділу на окремі зачатки Еп і Мх значимі відмінності в

об'єктів дослідження всіх вікових категорій. Очевидно, набування клітинами органної специфічності супроводжується суттєвими змінами розмірів Яд у досліджуваній період ембріогенезу і це має більше значення, ніж поділ закладок за їх першочерговою належністю до Еп або Мх [553].

Клітини ЕЗ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, ротової порожнини, великих слинних залоз, органів дихання і шкіри першим із полісахаридів (Пс) синтезують гомоглікан глікоген (Гг). В епітеліоцитах ротової порожнини, епідермісу, закладок бронхіогенних залоз і органів дихання біосинтез глікопротеїнів (ГП) починається на ранніх етапах ембріогенезу. Відкладання Гг і ГП в ЕЗ досліджуваних органів відбувається нерівномірно: у проксимальних відділах закладок, які деревоподібно діляться, Пс з'являються раніше й у більшій кількості порівняно з дистальними відділами. Клітини переітеліальної Мх, а потім ЕСТ ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ, органів дихання, щелепних відростків, Яз і великих слинних залоз також першим із Пс синтезують гомоглікан Гг. У переітеліальних клітинах Мх щелепних відростків, Яз, бронхіогенних залоз і органів дихання біосинтез ГП простежується на ранніх етапах ембріогенезу. Відкладання Гг і ГП у клітинах Мх та ЕСТ досліджених органів здійснюється нерівномірно: у проксимальних відділах закладок, що ростуть з віком об'єктів дослідження Пс з'являються раніше і в більшій кількості порівняно з дистальними відділами. Закономірності ускладнення вуглеводного обміну аналогічні для всіх досліджених органів. На основі цих фактів для аналізу епітеліо-мезенхімних взаємовідношень нами проведено зіставлення цитофотометричних даних вмісту ШІК-позитивних речовин у ЕЗ і МЗ кожного із досліджених органів відповідно до збільшення віку об'єктів дослідження. Порівняння зроблені в проксимальних ділянках закладок.

На рис. 4.17-4.19 зображено динаміку вмісту ШІК-позитивних речовин в Еп і Мх та ЕСТ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз.

А



Б

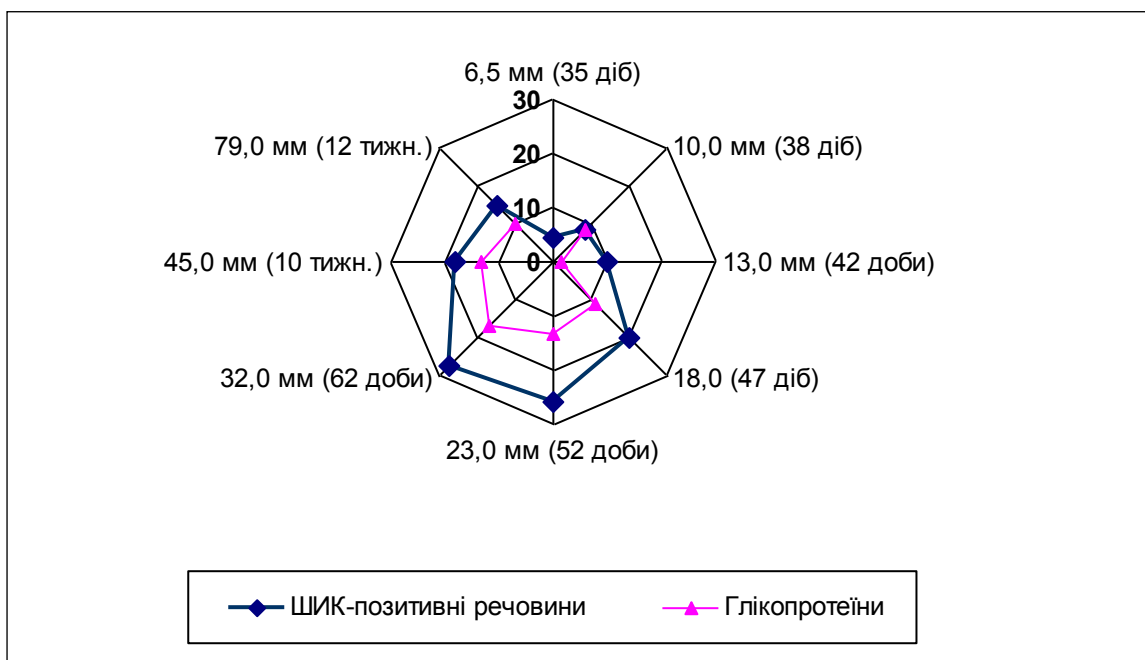
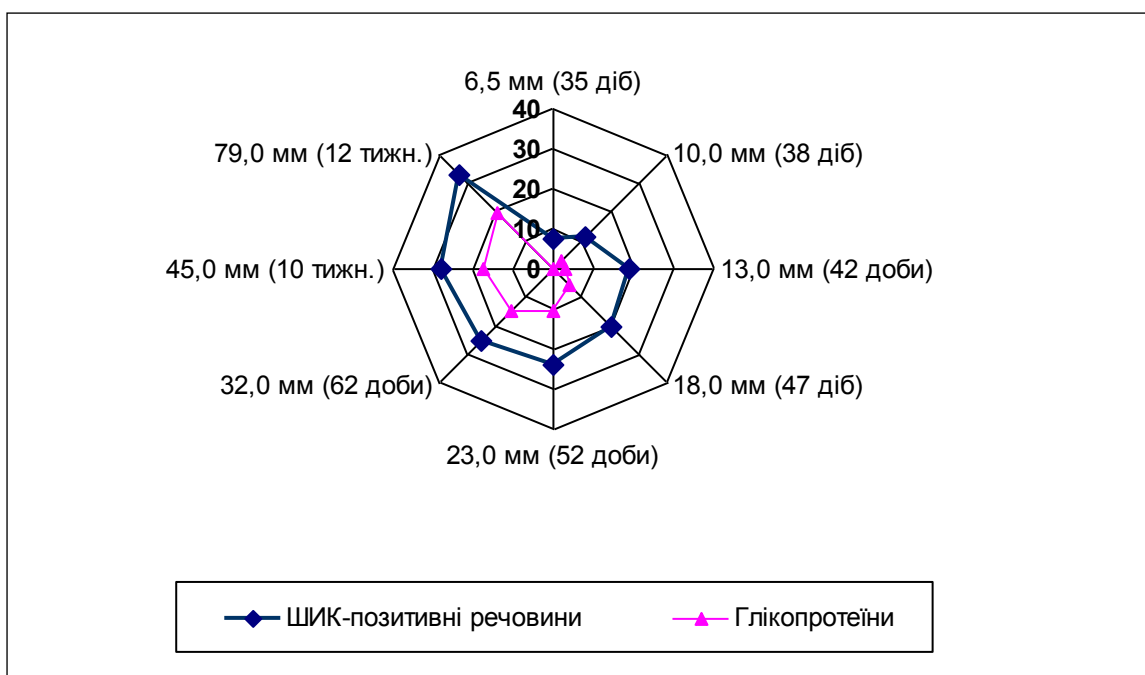


Рис. 4.17. Глікоген і глікопротеїни в епітелії щитоподібної залози (А) та мезенхімних похідних щитоподібної залози (Б). Радіусами від центру до кожної вершини зовнішнього багатокутника в одному масштабі (за даними цитофотометричних досліджень) позначено кількість ШИК-позитивних речовин в умовних одиницях. Від центру до вершини внутрішнього багатокутника – кількість ШИК-позитивних речовин, які залишились у клітинах епітеліальних і мезенхімних зачатків після обробки амілазою. Простір між зовнішнім і внутрішнім багатокутниками відображає кількість глікогену.

А



Б

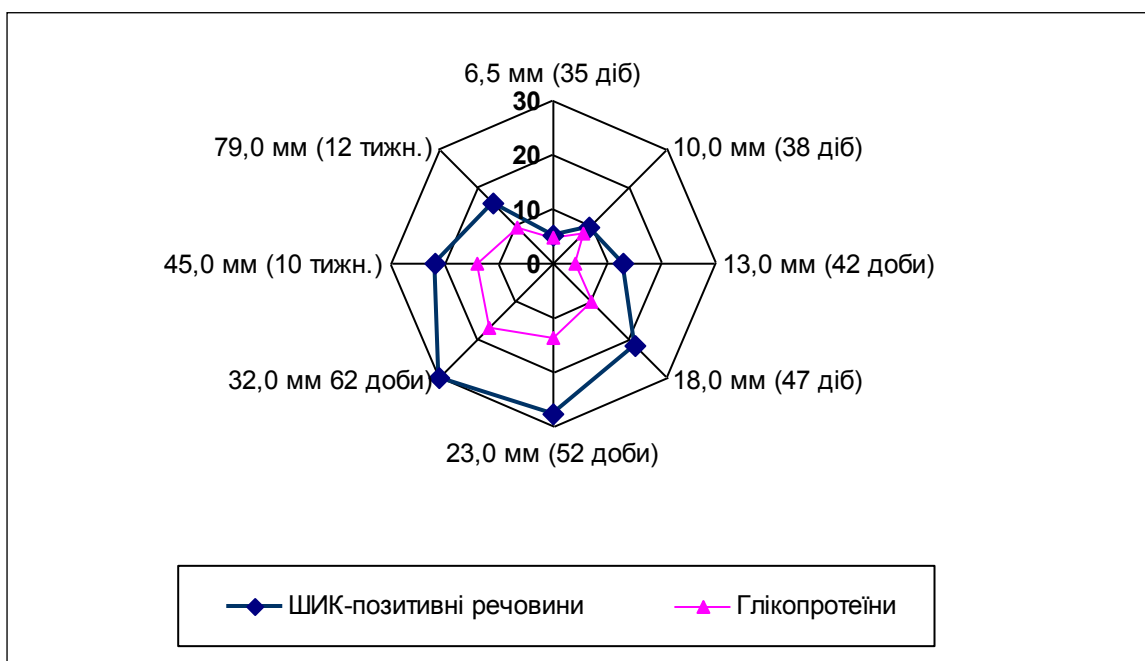
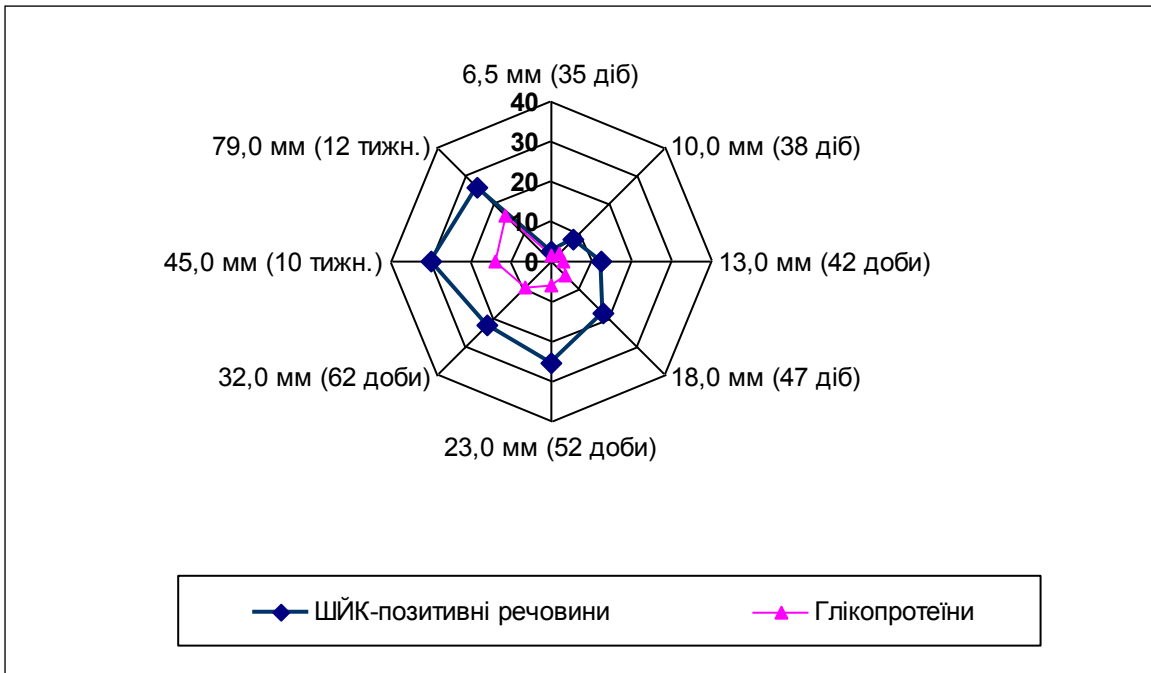


Рис. 4.18. Глікоген і глікопротеїни в епітелії загруднинної залози (А) та мезенхімних похідних загруднинної залози (Б). Радіусами від центру до кожної вершини зовнішнього багатокутника в одному масштабі (за даними цитофотометричних досліджень) позначено кількість ШИК-позитивних речовин в умовних одиницях. Від центру до вершини внутрішнього багатокутника – кількість ШИК-позитивних речовин, які залишились у клітинах епітеліальних і мезенхімних зачатків після обробки амілазою. Простір між зовнішнім і внутрішнім багатокутниками відображає кількість глікогену.



А



Б

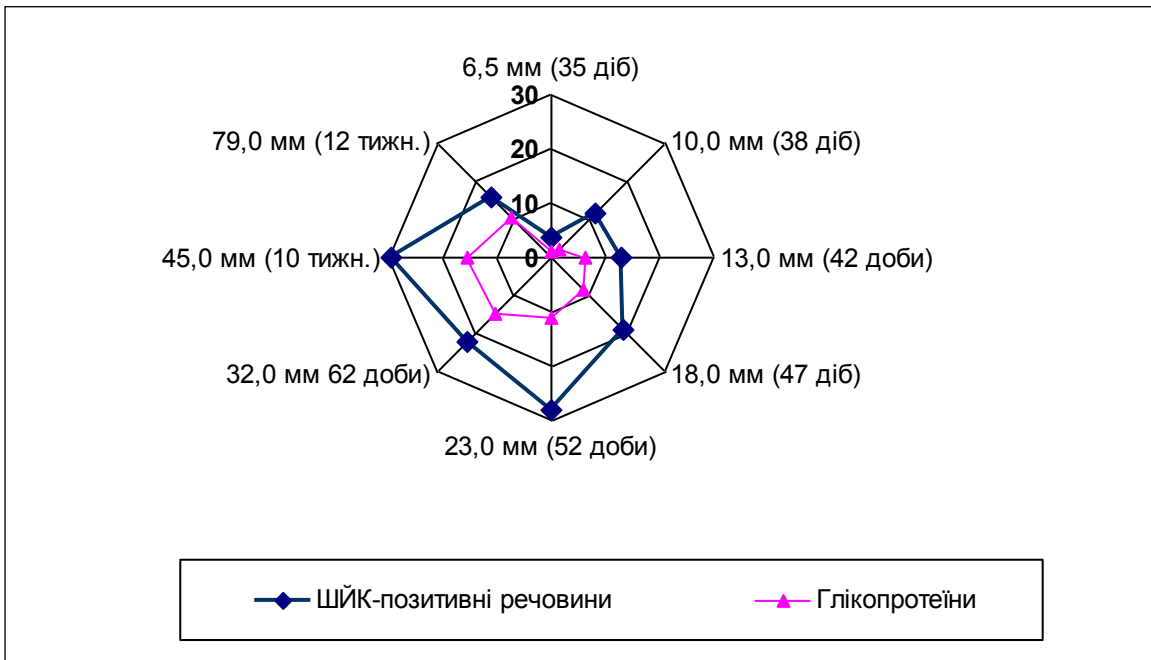


Рис. 4.19. Глікоген і глікопротеїни в епітелії прищитоподібних залоз (А) та мезенхімних похідних прищитоподібних залоз (Б). Радіусами від центру до кожної вершини зовнішнього багатокутника в одному масштабі (за даними цитофотометричних досліджень) позначено кількість ШИК-позитивних речовин в умовних одиницях. Від центру до вершини внутрішнього багатокутника – кількість ШИК-позитивних речовин, які залишилися у клітинах епітеліальних і мезенхімних зачатків після обробки амілазою. Простір між зовнішнім і внутрішнім багатокутниками відображає кількість глікогену.

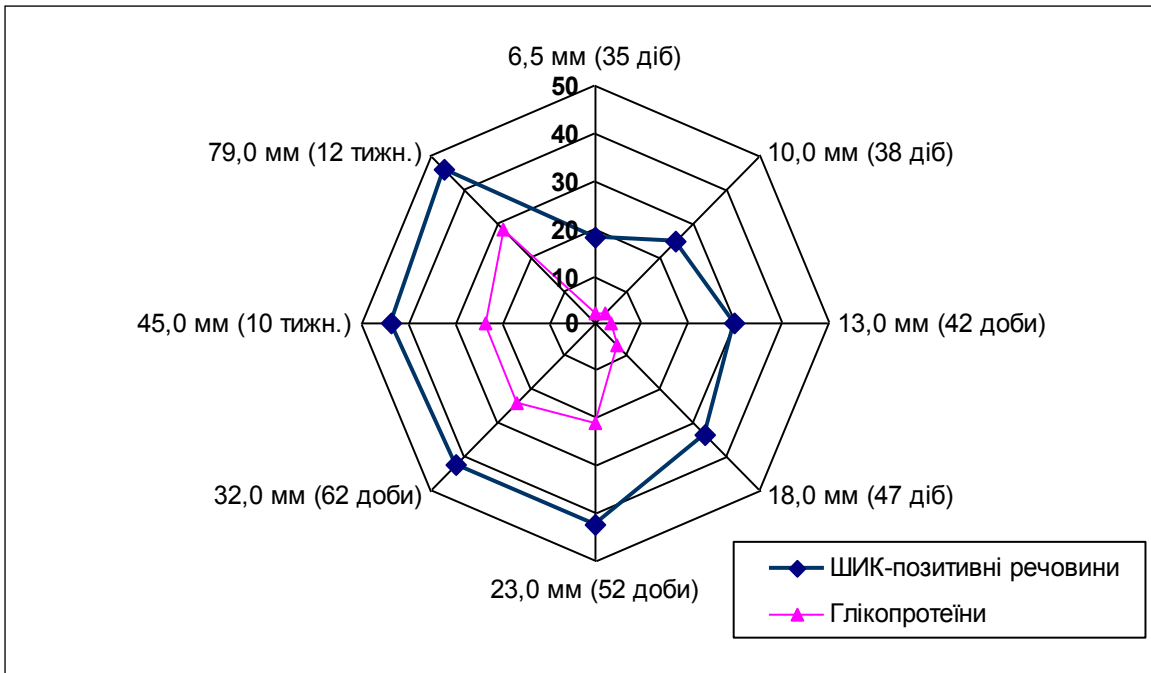
Порівняння діаграм показує, що в епітеліоцитах і клітинах прилеглої Мх та ЕСТ бронхіогенних (щитоподібної, за груднинної, прищитоподібних) залоз ускладнення біосинтезу Пс починається тільки в Зр віком 38-42 доби (10,0-13,0 мм ТКД).

Біосинтез Гг, який є енергетичним і пластичним матеріалом, в епітеліоцитах ЩЗ, ЗЗ та ПЩЗ до 52 діб (Пп 23,0 мм ТКД) ембріогенезу переважає над біосинтезом ГП, досягаючи максимуму в об'єктів дослідження старше цього віку та значно випереджаючи продукцію даного гомоглікану в клітинах прилеглої Мх та ЕСТ на всьому вивченому відрізку ембріогенезу. З досягнення віку 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД) продукція ГП стрімко зростає в клітинах прилеглої Мх та ЕСТ, переважаючи над епітеліоцитами. Однак після 10 тижнів ембріогенезу (Пп 33,0-45,0 мм ТКД), їх кількість знову зменшується, поступаючись клітинам ЕЗ. Сумарна кількість ШИК-позитивних речовин до 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД) більше в епітеліоцитів, потім переважає в клітинах ЕСТ, а після 10 тижнів (Пп 33,0-45,0 мм ТКД) знову зменшується в клітинах ЕСТ за рахунок прогресивного зниження біосинтезу Гг і ГП.

На рис. 4.20 зображено зміну вмісту ШИК-позитивних речовин в Еп і Мх та ЕСТ органів дихання в досліджуваний період.

Аналіз рисунків показує, що на ранніх стадіях розвитку органів дихання найбільш продуктивним є біосинтез Гг переважно в ЕЗ. Його кількість поступово збільшується і досягає максимуму в епітеліоцитах у віці 42 діб (Пп 13,0 мм ТКД), а в клітинах ЕСТ бронхів – у віці 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД). Після цих термінів концентрація Гг знижується, змінюючись накопиченням ГП, кількість яких в епітеліоцитах неухильно повільно зростає, а в клітинах ЕСТ накопичується до відносно високих цифр у віці від 47 діб до 62 діб (Пп 18,0-32,0 мм ТКД), випереджаючи епітеліоцити, а потім знову зменшується, відстаючи від клітин ЕЗ. У віці від 47 до 62 діб (Пп 18,0-32,0 мм ТКД) загальна кількість ШИК-позитивних речовин теж вища в клітинах ЕСТ.

А



Б

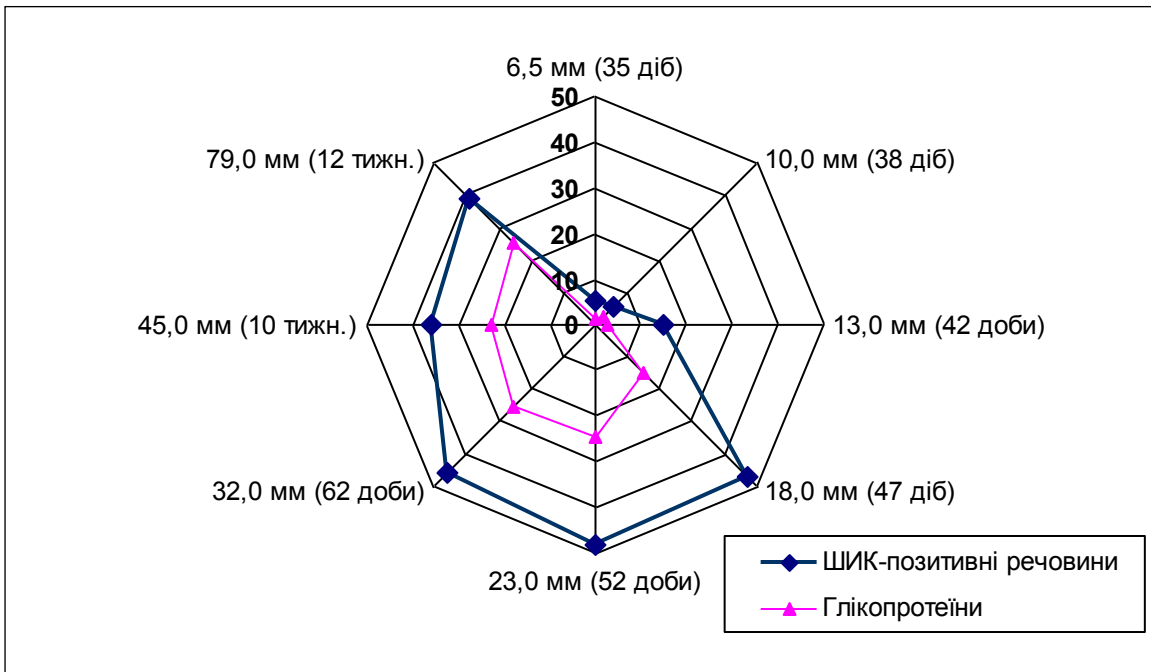
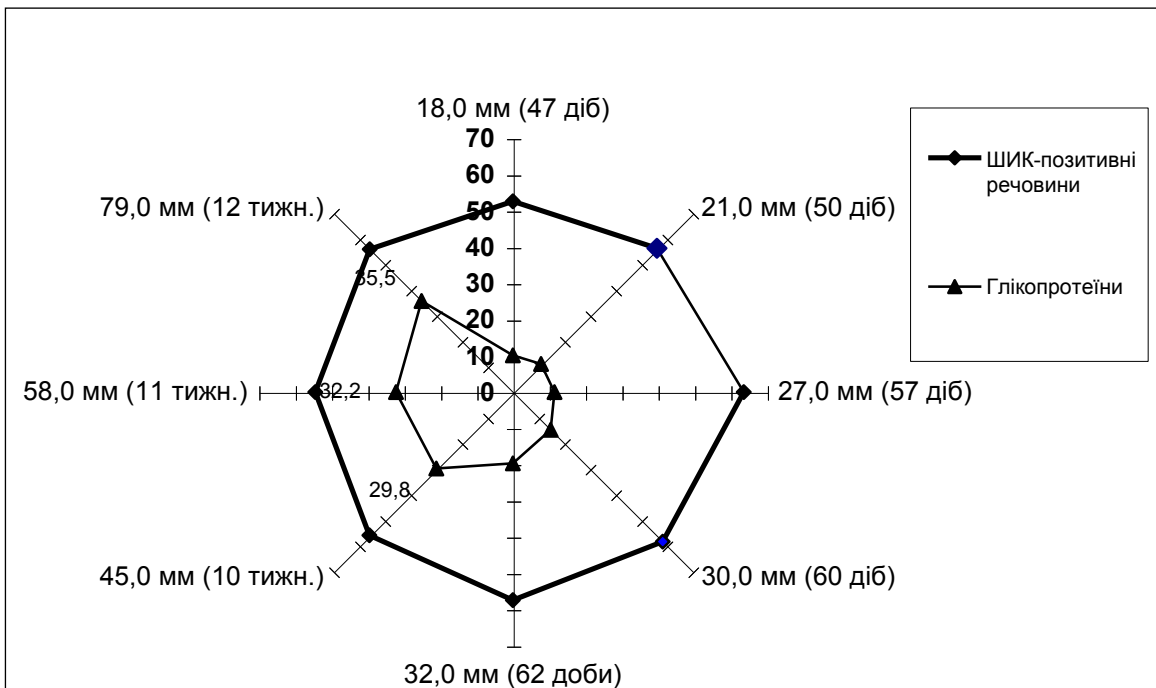


Рис. 4.20. Глікоген і глікопротеїни в епітелії органів дихання (А) та мезенхімних похідних органів дихання (Б). Радіусами від центру до кожної вершини зовнішнього багатокутника в одному масштабі (за даними цитофотометричних досліджень) позначено кількість ШИК-позитивних речовин в умовних одиницях. Від центру до вершини внутрішнього багатокутника – кількість ШИК-позитивних речовин, які залишились у клітинах епітеліальних і мезенхімних зачатків після обробки амілазою. Простір між зовнішнім і внутрішнім багатокутниками відображає кількість глікогену.

А



Б

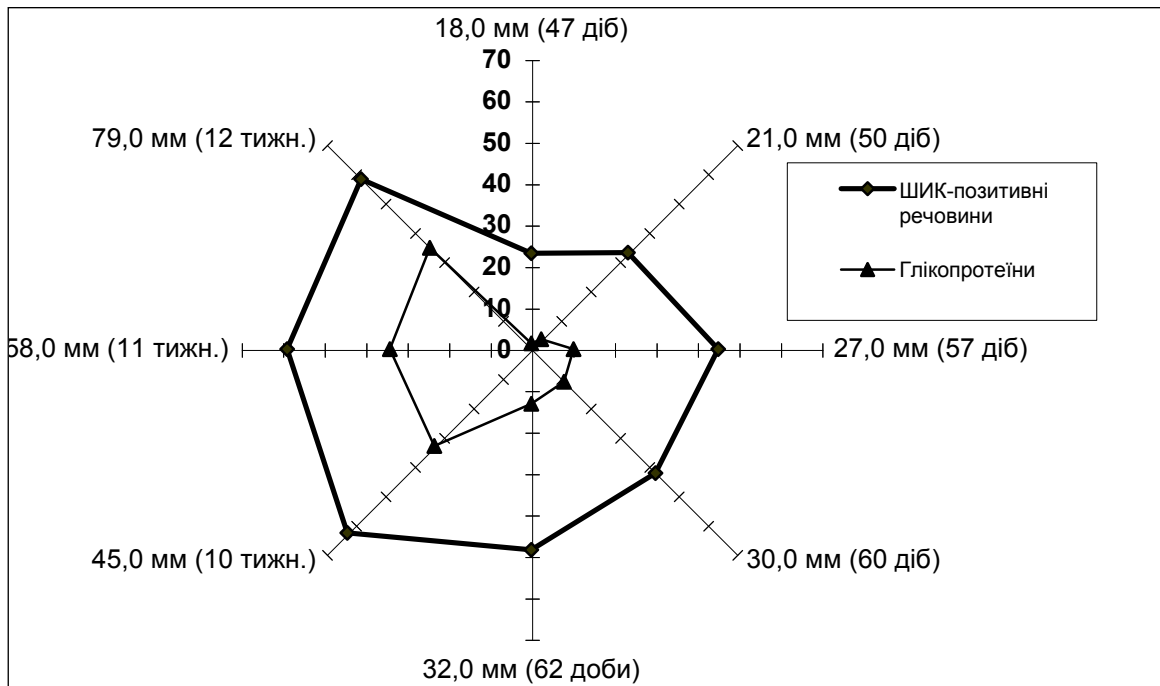


Рис. 4.21. Глікоген і глікопротеїни в епітелії привушних слинних залоз (А) та мезенхімних похідних привушних слинних залоз (Б). Радіусами від центру до кожної вершини зовнішнього багатокутника в одному масштабі (за даними цитофотометричних досліджень) позначено кількість ШИК-позитивних речовин в умовних одиницях. Від центру до вершини внутрішнього багатокутника – кількість ШИК-позитивних речовин, які залишились у клітинах епітеліальних і мезенхімних зачатків після обробки амілазою. Простір між зовнішнім і внутрішнім багатокутниками відображає кількість глікогену.

Морфогенез великих слинних залоз подібний і проходить у часовому і морфологічному зв'язку з розвитком та диференціюванням щелепних відростків. Тому закономірності біосинтезу Пс ми показуємо на прикладі розвитку привушних слинних залоз. На рис. 4.21 показано зміну вмісту ШИК-позитивних речовин у Еп і Мх та ЕСТ головної вивідної протоки привушних слинних залоз. Як видно з рис. 4.21 до 10 тижнів ембріонального розвитку (Пп 33,0-45,0 мм ТКД) загальна кількість ШИК-позитивних речовин більша в клітинах ЕЗ, ніж у МЗ за рахунок посиленого біосинтезу гомоглікану Гг. Після цього віку кількість ШИК-позитивних сполук зростає в клітинах Мх та ЕСТ, переважаючи над епітеліоцитами, за рахунок більш активного синтезу ГП і зниження продукції гомоглікану, незважаючи на те, що кількісно останнього в клітинах ЕСТ більше, ніж в епітеліоцитах.

Наші дані свідчать, що в процесі розвитку і диференціювання відбувається ускладнення біосинтезу Пс. Початок біосинтезу цих сполук зв'язаний із депонуванням у клітинах ЕЗ і МЗ кожного із досліджених органів гомоглікану Гг, який створює основу для подальшої продукції більш складних полімерів – ГП. Кількість і динаміка накопичення Пс є унікальною для кожної закладки і залежить від віку об'єкта дослідження та кількості наявних у кожний період часу закладок. Для порівняння Пс у досліджуваних органах ми вираховували загальну середню арифметичну величину середніх цитофотометричних даних кількості Пс у наявних окремо всіх ЕЗ і окремо всіх МЗ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, ротової порожнини з її похідними та органів дихання.

Порівняння рис. 4.22-4.25 показує, що кількість синтезованого Гг і ГП та динаміка їх перерозподілу із збільшенням віку об'єктів дослідження в закладках бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз споріднена з аналогічними параметрами закладок ротової порожнини з її похідними, органів дихання та епідермісом, які однозначно розвиваються з ектодерми.

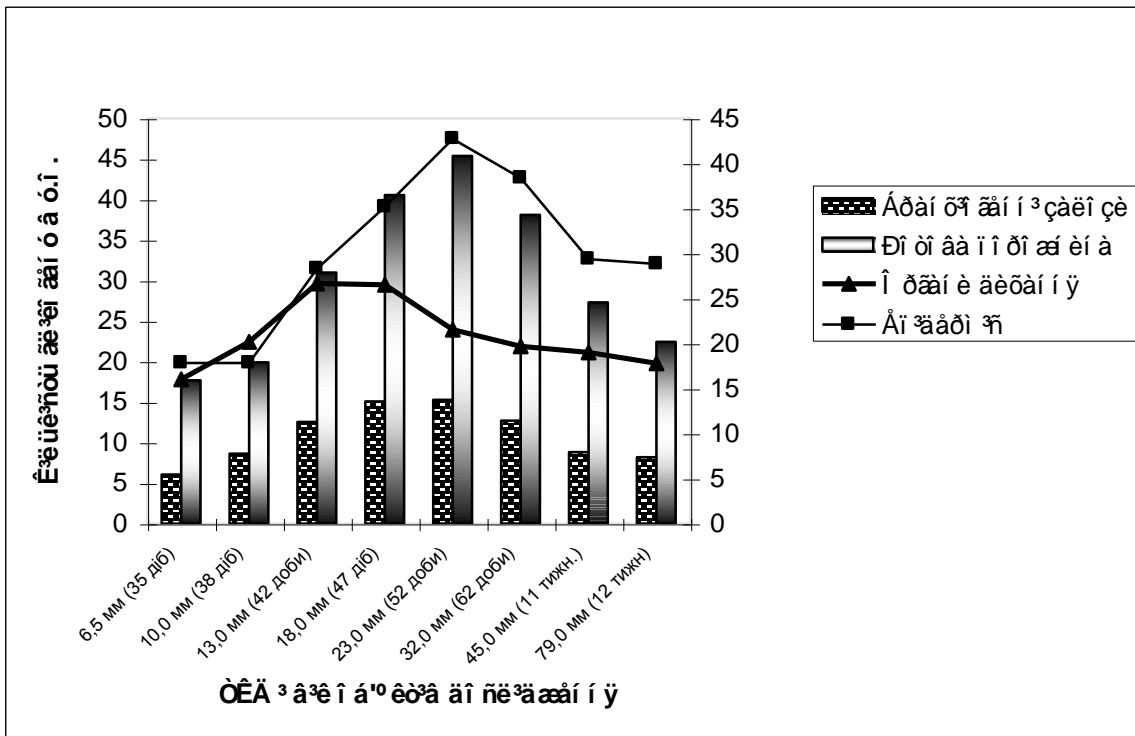


Рис. 4.22. Глікоген в епітеліоцитах бронхіогенних залоз, ротової порожнини, органів дихання та епідермісу.

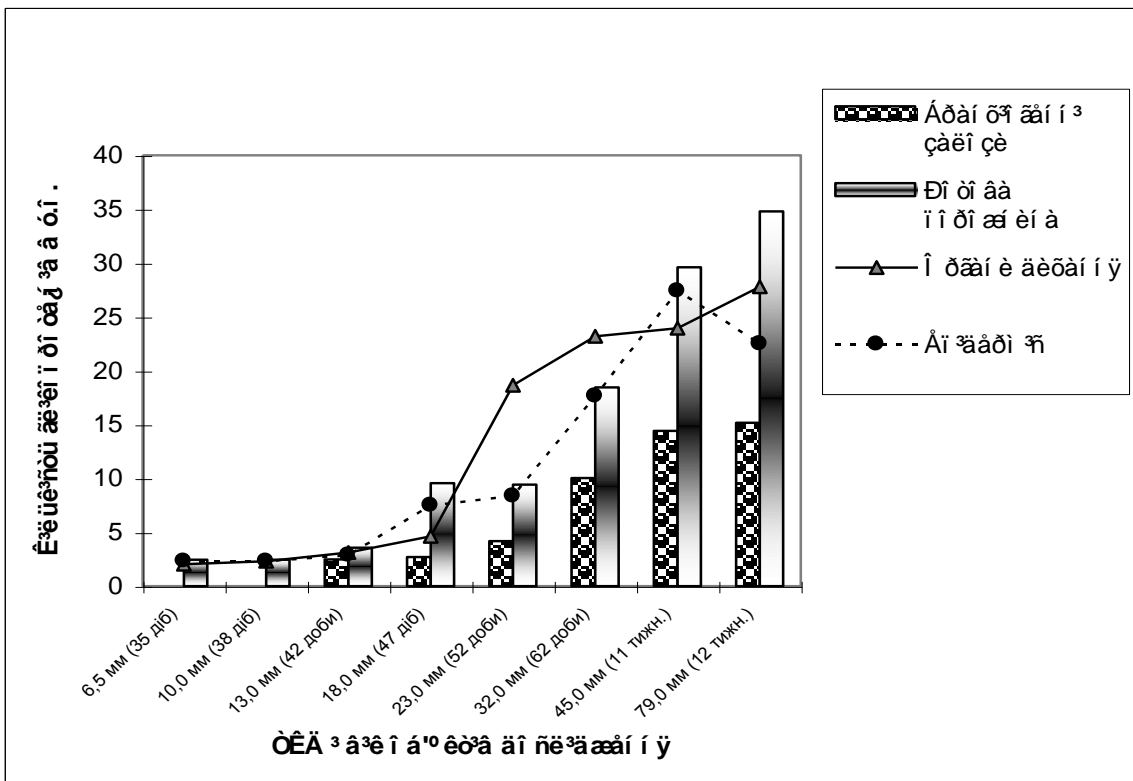


Рис. 4.23. Глікопротеїни в епітеліоцитах бронхіогенних залоз, ротової порожнини, органів дихання та епідермісу.

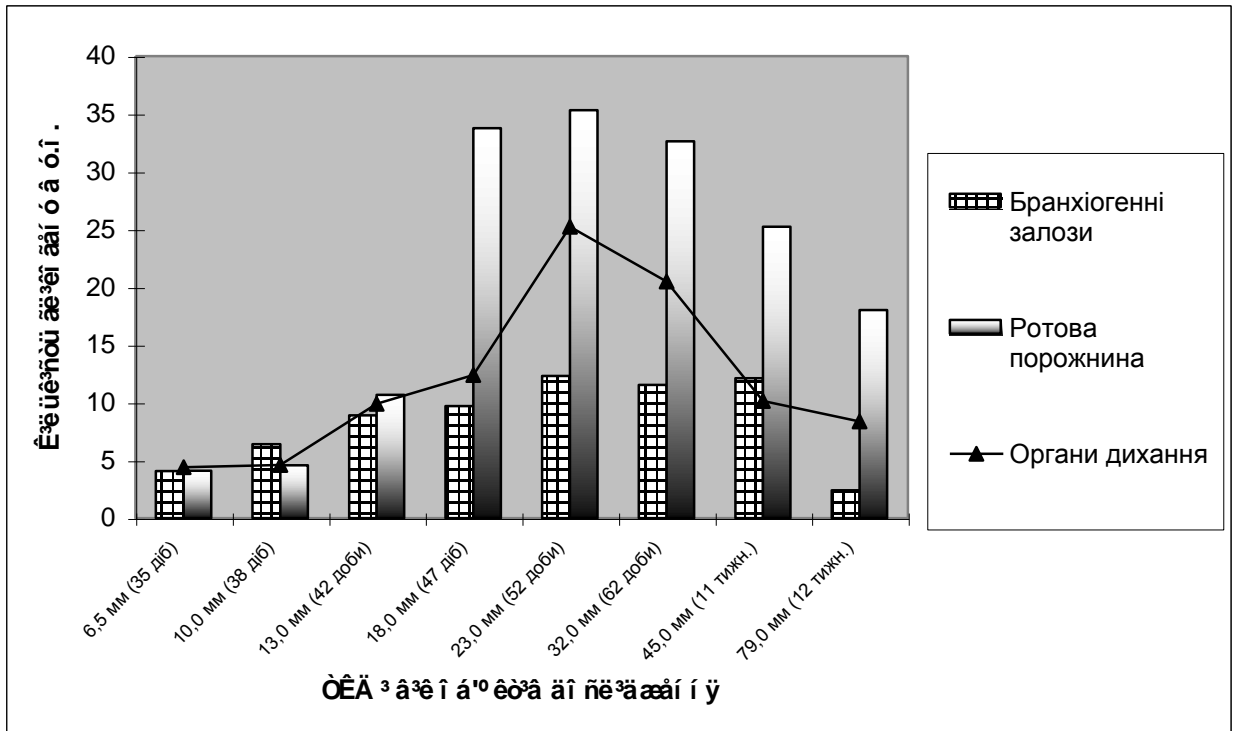


Рис. 4.24. Глікоген у клітинах періепітеліальної мезенхіми та ембріональної сполучної тканини бранхіогенних залоз, ротової порожнини та органів дихання.

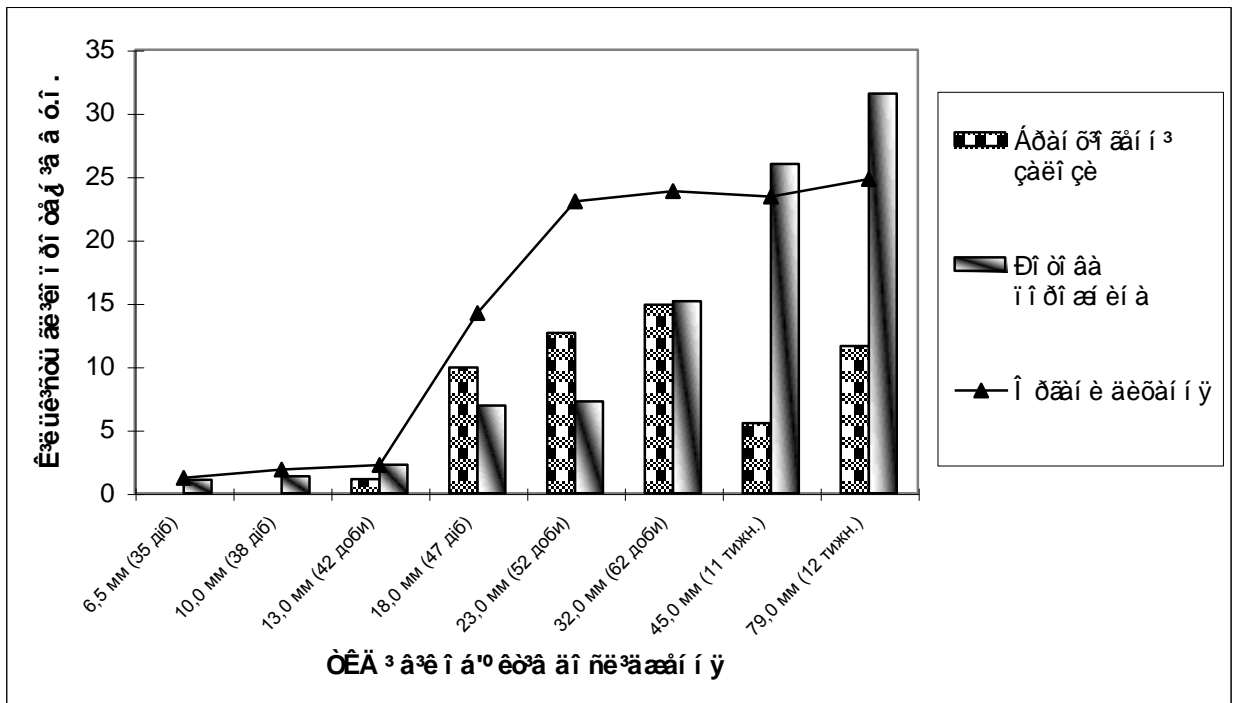


Рис. 4.25. Глікопротеїни в клітинах періепітеліальної мезенхіми та ембріональної сполучної тканини бранхіогенних залоз, ротової порожнини та органів дихання.

## **4.2. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою щитоподібної залози**

Сучасними гістохімічними маркерами глікокон'югатів клітин і позаклітинних тканинних структур є лектини (Лк), які з високою вибірковістю зв'язуються з кінцевими нередукуючими моно- або олігосахаридними залишками глікополімерів (ГПМ). Існування в організмі в онтогенезі розпізнавання та зв'язування таких ГПМ ендogenousними Лк, назване лектин-рецепторними взаємодіями, може запускати лектин-залежні регуляції клітинних функцій і клітинні відповіді, які зумовлюють диференціювання тканин та їх структурних компонентів.

Розподіл ГПМ, які є рецепторами лектинів (РЛ) у пренатальному онтогенезі бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз вивчено вкрай недостатньо, незважаючи на те, що темп їх накопичення і характер розподілу може слугувати критерієм нормального або патологічного їх розвитку та може допомогти наблизитися до розв'язання проблеми походження бронхіогенних залоз. Враховуючи це, ми вивчили динаміку біосинтезу і перерозподілу вуглеводних детермінант тканин – РЛ – в ЕЗ і МЗ бронхіогенної групи залоз людини в пренатальному онтогенезі.

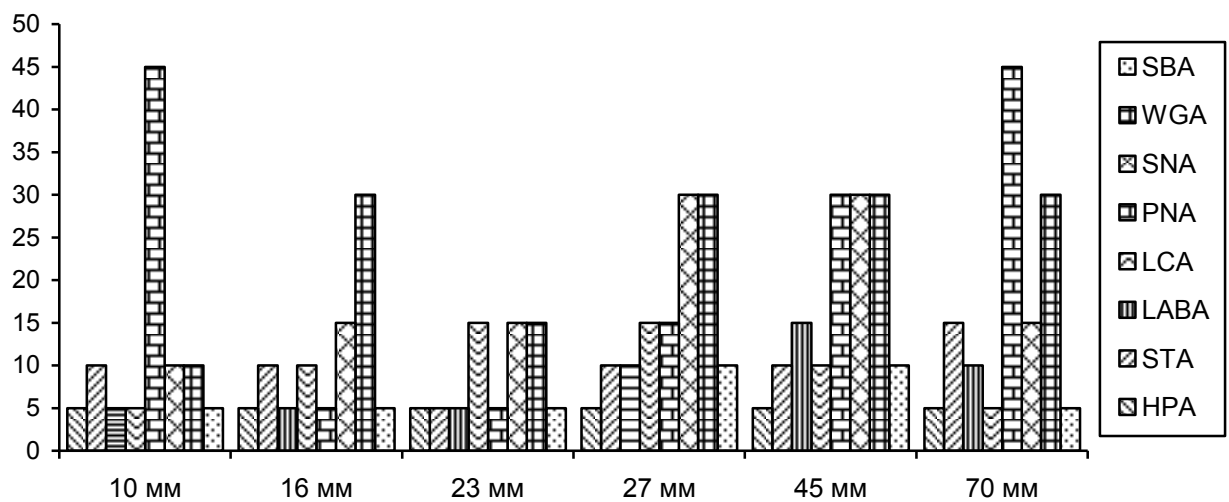
У підрозділах 4.2-4.5 наведено наші спостереження про гістотопографію рецепторів використаних Лк в Еп і Мх закладках бронхіогенних залоз у перші 12 тижнів ВУР [541]; вміщено дані про динаміку біосинтезу і перерозподілу вуглеводних детермінант тканин – РЛ – в Еп і Мх закладках ротової порожнини з її похідними в ранньому пренатальному онтогенезі людини.

Для обробки гістологічних препаратів використовували: Лк арахісу (PNA), специфічний до кінцевих нередукованих залишків  $\beta$ -D-галактози; Лк бузини чорної (SNA), специфічний до N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти і в меншій мірі до  $\beta$ -D-галактози; Лк бульб картоплі (STA), специфічний до N-ацетил-хітотріозаміну (D-глюкозаміну); Лк виноградного слимака (HPA) і Лк сої (SBA), специфічні до N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-

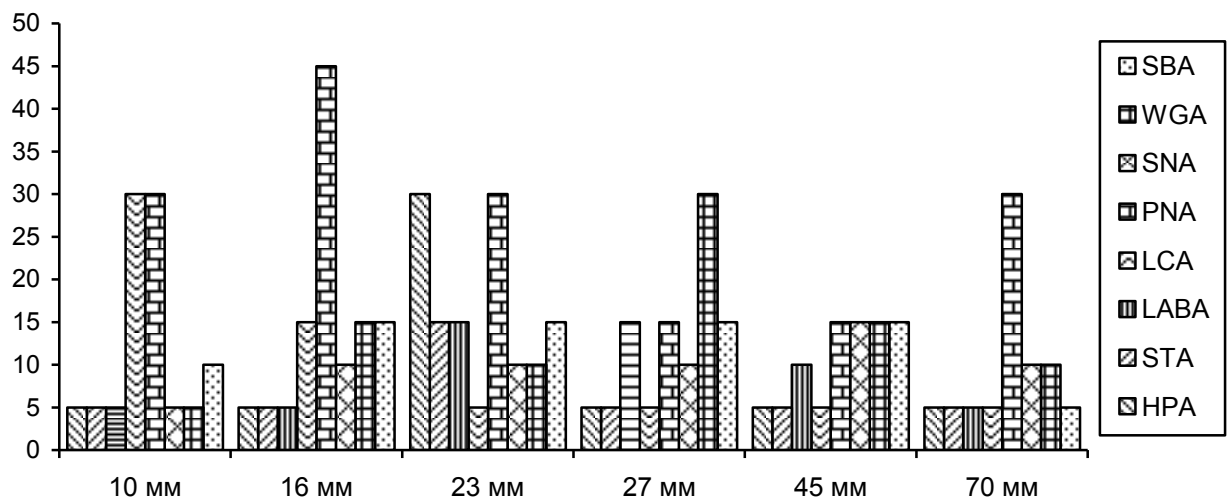


глюкопіранози (D-галактозаміну); Лк зав'язі пшениці (WGA), специфічний до N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти і в меншій мірі до N-ацетил-D-глюкозаміну; Лк кори золотого дощу (LABA), специфічний до  $\alpha$ -L-фукози; Лк сочевиці (LCA), специфічний до  $\alpha$ -D-манози. Скорочене найменування Лк наведено відповідно до міжнародної номенклатури Лк.

Зміну вуглеводного складу тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу ЩЗ людини вивчали досліджуючи ЕЗ ЩЗ та прилеглу Мх. Вміст рецепторів Лк цитолемі та цитоплазми клітин подано рис. 4.26 і 4.27.

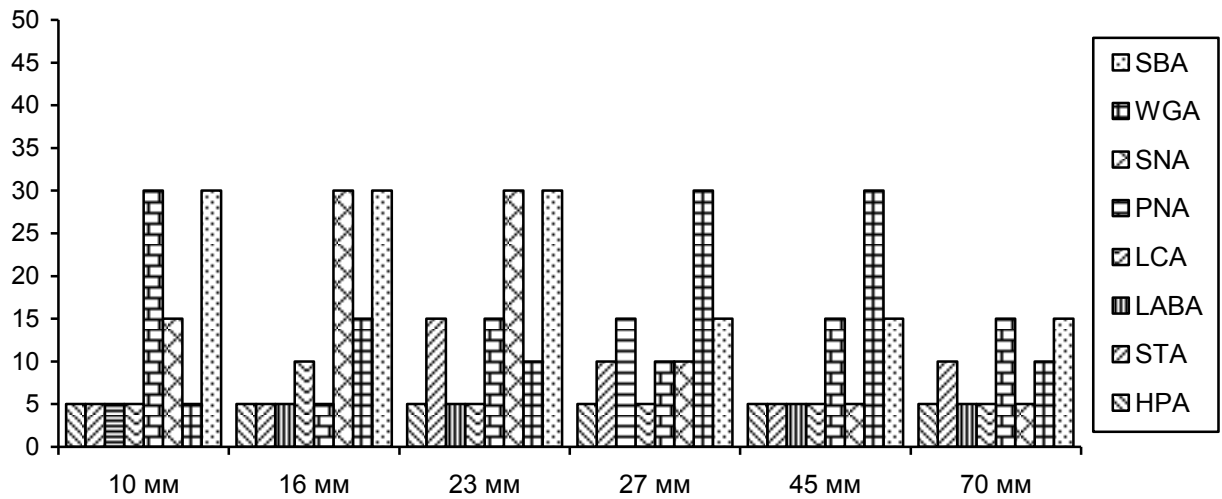


А – цитолема епітеліальних клітин

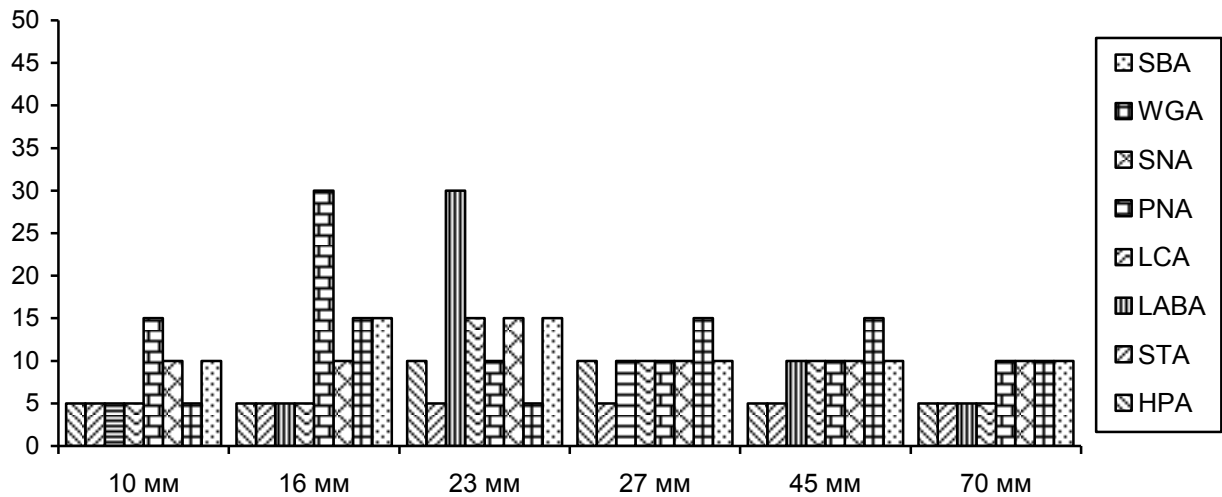


Б – цитоплазма епітеліальних клітин

4.26. Вміст рецепторів лектинів у клітинах епітеліального зачатка (А, Б) щитоподібної залози.



А – цитолема клітин мезенхіми



Б – цитоплазма клітин мезенхіми

4.27. Вміст рецепторів лектинів у клітинах мезенхіми (А, Б), прилеглої до епітеліального зачатка щитоподібної залози.

Відсутність рецепторів Лк відповідає 5 умовним одиницям (у.о.). Вміст у „1 бал” – відповідає 10 у.о. Вміст у „2 бали” – відповідає 15 у.о. Вміст у „3 бали” – відповідає 30 у.о. Вміст у „4 бали” – відповідає 45 у.о.

У серійних гістологічних зрізах Зр і Пп людини 10,0-23,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР) оброблених Лк сої (SBA) клітини епітеліальної закладки ЩЗ накопичують ГПМ з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну в цитоплазмі (інтенсивність зафарбовування 2 бали),

тоді як їх цитолема залишається ареактивна (0 балів). Тільки у Пп 27,0-45,0 мм ТКД (8-10 тижнів ВУР) на цитолемі клітин епітеліального зачатка ЩЗ виявлена слабо позитивна (рис. 4.28) концентрація (інтенсивність зафарбовування 1 бал) ГПМ специфічних до Лк сої (SBA), а в цитоплазмі має місце помірно позитивна (2 бали) концентрація ГПМ з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну.

Рис. 4.28. Щитоподібна залоза передплода 27,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сої (SBA) з пероксидазою хрону. Виявлення в системі діамінобензидин- $H_2O_2$ . Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

На противагу Еп клітинам зачатка ЩЗ цитолема клітин прилеглої Мх, у Зр і Пп 10,0-23,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР), експресує велику кількість SBA-позитивних біополімерів (інтенсивність зафарбовування 3 бали), а їх вміст у цитоплазмі клітин Мх помірно позитивний (інтенсивність зафарбовування 2 бали). У Пп 27,0-70,0 мм ТКД (8-12 тижнів ембріогенезу) клітини прилеглої Мх як у цитолемі (2 бали), так і в цитоплазмі (1 бал) знижують експресію сполук, які специфічно зв'язуються з Лк сої (SBA).

При послідовній обробці зрізів кон'югатом Лк зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрону нами виявлено, що на ранніх стадіях

розвитку ЩЗ, одночасно з накопиченням ШИК-позитивних речовин цитолема і цитоплазма ЕЗ ЩЗ накопичує ГПМ з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетил-нейрамінової кислоти (2-3 бали) (рис. 4.29).

Рис. 4.29. Щитоподібна залоза передплота 20,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Прилеглі клітини Мх містять на своїй цитолемі більшу кількість рецепторів, ніж їх цитоплазма. До 10-12 тижнів ембріогенезу ГПМ, які зв'язуються з Лк зав'язі пшениці (WGA), у більшій кількості трапляються в цитолемі клітин ЕЗ (3 бали) та прилеглої Мх (2 бали).

На ранніх стадіях розвитку ЩЗ рецептори Лк бузини чорної (SNA) зосереджені (рис. 4.30) в значній кількості на цитолемі клітин Еп зачатка ЩЗ (2-3 бали) та цитолемі клітин прилеглої Мх (1-3 бали). Цитоплазма клітин містить їх дещо в меншій кількості (1-2 бали).

До 10-12 тижнів ембріогенезу наявність сіалових глікополімерів у клітинах Мх зменшується і на цитолемі клітин і в цитоплазмі. У кінці 12-го тижня ВУР рецептори Лк бузини чорної (SNA) виявляються в прилеглих клітинах Мх в незначній кількості (0-1 бал).

Рис. 4.30. Щитоподібна залоза передплода 32,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бузини чорної (SNA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Рис. 4.31. Щитоподібна залоза передплода 17,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину арахісу (PNA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Послідовною обробкою зрізів кон'югатом Лк арахісу (PNA) з пероксидазою хрону виявлено стійку наявність практично впродовж всього досліджуваного періоду ГПМ із кінцевими нередукованими залишками  $\beta$ -D-галактози як на поверхні, так і в цитоплазмі клітин (рис. 4.31) Еп зачатка та прилеглої Мх (3 і 2 бали відповідно).

Досліджуваний період раннього пренатального онтогенезу ЩЗ характеризується короткочасною незначною появою рецепторів до Лк сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -D-манози в Пп 14,0-27,0 мм ТКД (7-8 тижнів ВУР) тільки на поверхні клітин Еп зачатка ЩЗ (2 бали) та прилеглої до неї Мх (1 бал) (рис. 4.32). Цитоплазма Еп клітин у Пп 23,0-70,0 мм ТКД залишається ареактивна (0 балів), а прилеглої Мх – слабо позитивна (1 бал).

Рис. 4.32. Щитоподібна залоза передплота 14,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LCA) з пероксидазою хрону.

Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

У ранніх Зр і Пп людини 10-23 мм ТКД у зачатку ЩЗ відсутні (0 балів) рецептори Лк кори золотого дощу (LABA). У процесі ембріогенезу диференціювання епітеліального зачатка ЩЗ призводить у Пп 23,0-27,0 мм ТКД (52-57 діб ВУР) до синтезу ГПМ (рис. 4.33) з кінцевими нередукованими

Рис. 4.33. Щитоподібна залоза передплода 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину кори золотого дощу (LAVA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Рис. 4.34. Щитоподібна залоза передплода 45,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бульб картоплі (STA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок. 10<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

залишками  $\alpha$ -L-фукози та їх накопиченню як на цитолемі і в цитоплазмі клітин Еп зачатка (1-2 бали), так і прилеглої Мх (1-2 бали). На 12-му тижні ембріогенезу ЩЗ цитоплазма Еп зачатка залози і клітини прилеглої Мх з волокнистим каркасом не містять рецепторів даного Лк (0 балів).

У Зр і Пп людини 10,0-18,0 мм ТКД (5–7 тижнів ВУР) при послідовній обробці зрізів кон'югатом Лк бульб картоплі (СТА) виявлена незначна наявність N-ацетил-хітотріозаміну в цитолемі і цитоплазмі клітин Еп зачатка ЩЗ, та цитолемі клітин прилеглої Мх (1-2 бали). Впродовж всього досліджуваного періоду ембріогенезу цитоплазма клітин прилеглої Мх була СТА-ареактивна (рис. 4.34).

Рис. 4.35. Щитоподібна залоза передпліда 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину виноградного слимака (НРА) з пероксидазою хрону.

Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

У ході пренатального онтогенезу ЩЗ людини при обробці серійних гістологічних зрізів Лк виноградного слимака (НРА) виявлено короткочасну появу НРА-позитивних біополімерів з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози в Пп 23,0-27,0 мм ТКД (7-й тиждень ВУР) у цитоплазмі клітин Еп зачатка ЩЗ (2 бали) та цитоплазмі прилеглої Мх (1 бал) (рис. 4.35). Цитолема клітин Еп зачатка ЩЗ та



прилеглої Мх впродовж всього досліджуваного періоду НРА-ареактивна (0 балів).

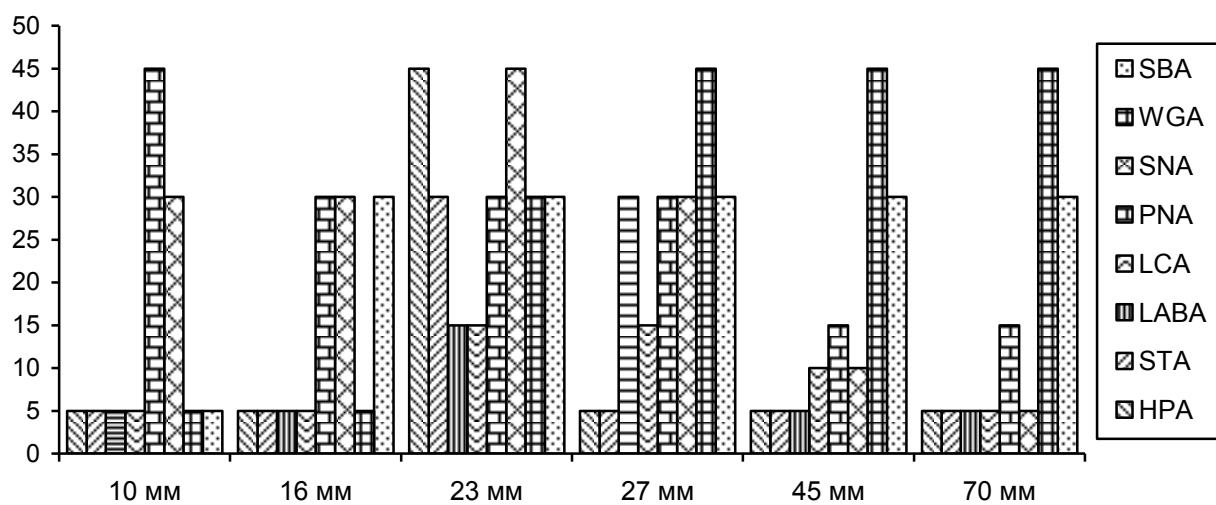
Отже, упродовж раннього ембріонального гістогенезу ЩЗ людини спостерігається закономірна зміна вуглеводного складу тканин Еп зачатка органа та прилеглої до неї Мх. Диференціювання Еп зачатка ЩЗ веде до інтенсивного накопичення рецепторів Лк сої (SBA), зав'язі пшениці (WGA), бузини чорної (SNA), арахісу (PNA) на цитолемі і в цитоплазмі клітин. Дещо меншу виразність цих рецепторів спостерігали в клітинах прилеглої Мх. Максимально інтенсивне накопичення рецепторів Лк у тканинах Еп зачатка та прилеглої Мх збігається в часі (ембріогенезу) зі становленням судинної сітки ЩЗ та переходом від зародкового до передплодового періоду розвитку [554-558].

#### **4.3. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою загруднинної залози**

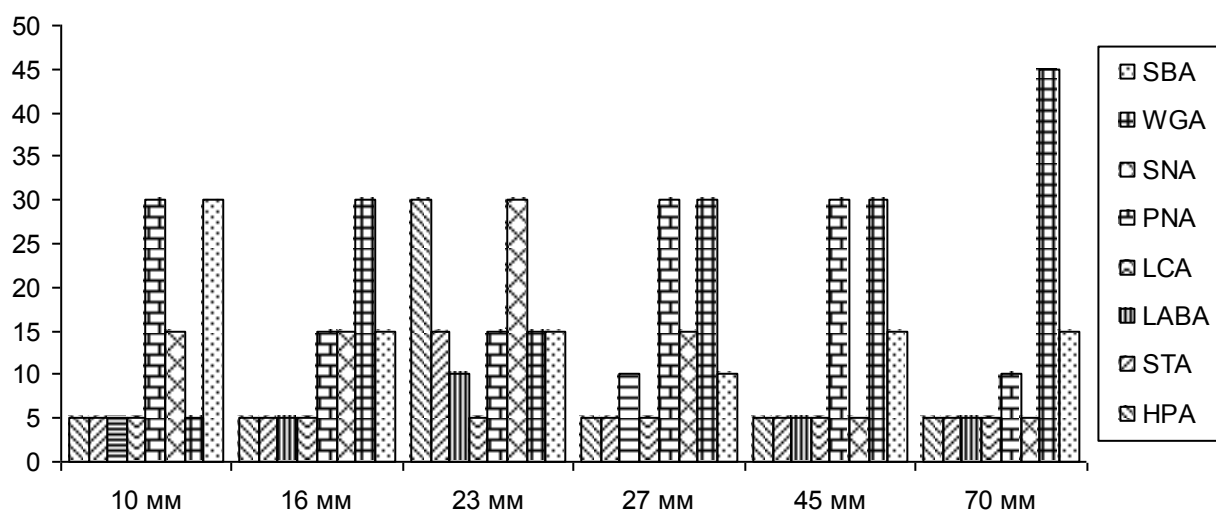
Зміну вуглеводного складу тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу ЗЗ людини вивчали, досліджуючи Еп зачатки ЗЗ та прилеглу до неї Мх. Вміст рецепторів Лк цитолемі та цитоплазми клітин подано в рис. 4.36 і 4.37. Відсутність рецепторів Лк відповідає 5 умовним одиницям (у.о.). Вміст у „1 бал” – відповідає 10 у.о. Вміст у „2 бали” – відповідає 15 у.о. Вміст у „3 бали” – відповідає 30 у.о. Вміст у „4 бали” – відповідає 45 у.о.

У серійних гістологічних зрізах Зр 10,0-13,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР) оброблених Лк сої (SBA) клітини Еп зачатків ЗЗ накопичують ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну в цитоплазмі (інтенсивність зафарбовування 3 бали), тоді як їх цитолема залишається SBA-ареактивною (0 балів).

Починаючи з Пп 16,0 мм ТКД (7-й тиждень) (рис. 4.38) і до 70,0 мм ТКД (12-й тиждень) (рис. 4.39) на цитолемі клітин Еп зачатків ЗЗ виявлена сильна концентрація (інтенсивність зафарбовування 3 бали) ГПМ специфічних до Лк сої (SBA), а в цитоплазмі має місце помірна

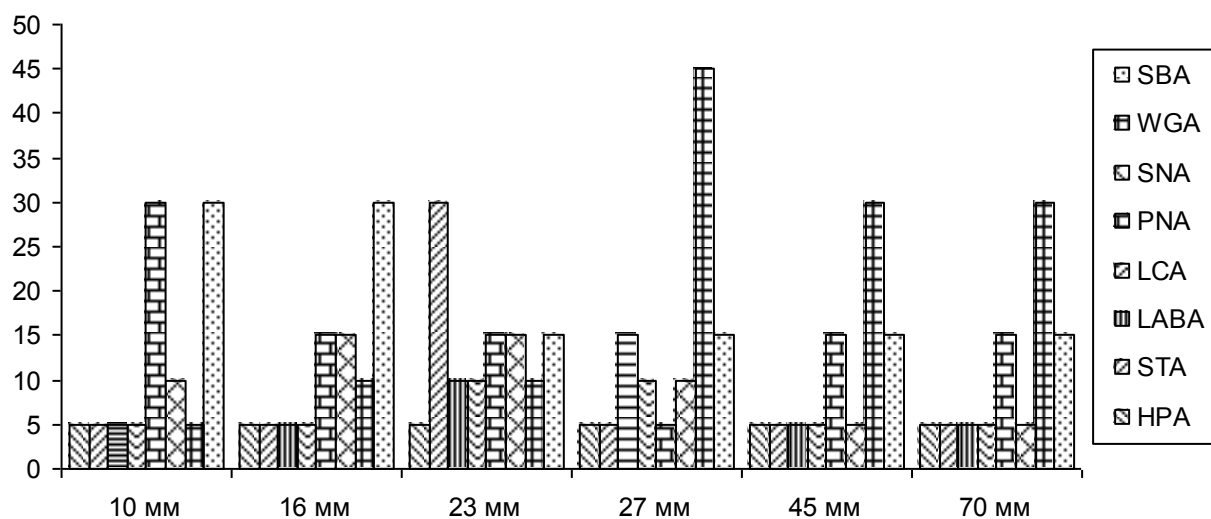


А – цитолема епітеліальних клітин

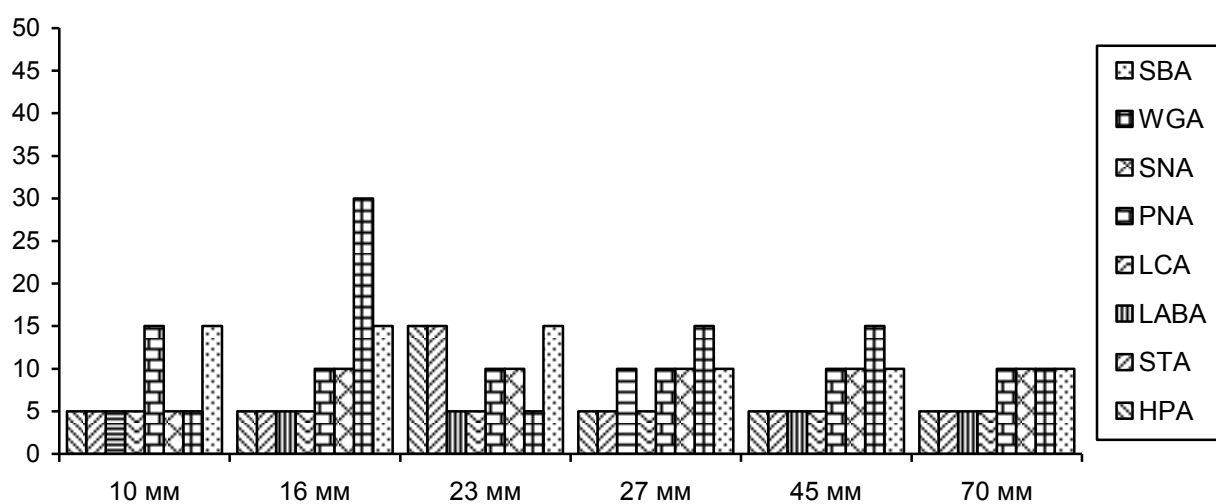


Б – цитоплазма епітеліальних клітин

Рис. 4.36. Вміст рецепторів лектинів у клітинах епітеліального зачатка (А, Б) за груднинної залози.



А – цитолема клітин мезенхіми



Б – цитоплазма клітин мезенхіми

Рис. 4.37. Вміст рецепторів лектинів у клітинах мезенхіми (А, Б), прилеглої до зачатка загруднинної залози.

Рис. 4.38. Загруднинна залоза передплода 16,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сої (SBA) з пероксидазою хрону.

Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Рис. 4.39. Загруднинна залоза передплода 45,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сої (SBA) з пероксидазою хрону.

Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

(2 бали) концентрація ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну.

На противагу Еп клітинам ЗЗ цитолема клітин прилеглої до Еп зачатків ЗЗ мезенхіми, у Зр 10,0-13,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР), експресує велику кількість SBA-позитивних біополімерів (інтенсивність зафарбовування 3 бали), а їх вміст у цитоплазмі клітин Мх помірно позитивний (інтенсивність зафарбовування 2 бали).

У Пп 16,0-70,0 мм ТКД (7-12 тижнів ВУР) клітини прилеглої до Еп зачатків ЗЗ мезенхіми як у цитолемі (2 бали), так і в цитоплазмі (1 бал) знижують експресію сполук, які специфічно зв'язуються з SBA.

При послідовній обробці зрізів кон'югатом Лк зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрону нами виявлено, що на ранніх стадіях розвитку ЗЗ, одночасно з накопиченням ШИК-позитивних речовин цитолема і цитоплазма Еп зачатків ЗЗ накопичує ГПМ (рис. 4.40) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової кислоти (3-4 бали). Прилеглі до Еп зачатків ЗЗ клітини Мх містять на своїй цитолемі більшу кількість рецепторів, ніж їх цитоплазма.

Рис. 4.40. Загруднинна залоза передплода 13,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрону.

Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

До 10-12 тижнів ВУР ГПМ, які зв'язуються з Лк зав'язі пшениці (WGA), у більшій кількості трапляються в цитолемі клітин Еп зачатків (4 бали) та

прилеглої Мх (3 бали) (рис. 4.41).

Рис. 4.41. Загруднинна залоза передплода 45,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрону.

Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

На ранніх стадіях розвитку ЗЗ рецептори Лк бузини чорної (SNA) зосереджені в значній кількості (рис. 4.42) на цитолемі клітин Еп зачатків ЗЗ (3 бали) та цитолемі клітин прилеглої Мх (2 бали). Цитоплазма клітин містить їх дещо в меншій кількості. До 10-12-го тижня ВУР наявність сіалових ГПМ зменшується і на цитолемі клітин і в цитоплазмі. У кінці 12-го тижня ВУР рецептори Лк бузини чорної виявляються в незначній кількості як в Еп зачатках ЗЗ, так і в прилеглих клітинах Мх (0-1 бал).

Послідовною обробкою зрізів кон'югатом Лк арахісу (PNA) з пероксидазою хрону виявлено стійку наявність практично впродовж всього досліджуваного періоду ГПМ з кінцевими нередукованими залишками  $\beta$ -D-галактози як на поверхні, так і в цитоплазмі (рис. 4.43) клітин Еп зачатків та прилеглої Мх (3 і 2 бали відповідно).

Рис. 4.42. Загруднинна залоза зародка 11,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бузини чорної (SNA) з пероксидазою хрону.  
Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Рис. 4.43. Загруднинна залоза передплода 17,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину арахісу (PNA) з пероксидазою хрону.  
Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

На кінець 12-го тижня ВУР 33 дещо зменшується кількість рецепторів до даного Лк в цитоплазмі клітин прилеглої до Еп зачатків Мх та молодих

колагенових волокнах (1-2 бали).

Досліджуваний період ембріогенезу ЗЗ характеризується короткочасною незначною появою рецепторів до Лк сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -D-манози в Пп 23,0-45,0 мм ТКД (52 доби – 10 тижнів ВУР) тільки на поверхні клітин (рис. 4.44) Еп зачатків ЗЗ (2 бали) та прилеглої до неї Мх (1 бал). Цитоплазма Еп клітин і прилеглої Мх залишається LCA-ареактивною (0 балів).

Рис. 4.44. Загруднинна залоза передплота 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LCA) з пероксидазою хрому.

Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

У ранніх Зр людини в зачатках ЗЗ відсутні (0 балів) рецептори Лк кори золотого дощу (LAVA). У процесі ембріогенезу диференціювання Еп зачатків ЗЗ призводить у Пп 23,0-27,0 мм ТКД (52-57 діб ВУР) до синтезу ГПМ (рис.4.45) з кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -L-фукози та їх накопиченню спочатку і в більшій мірі на цитолемі клітин Еп зачатків (2-3 бали) та прилеглої Мх (1-2 бали). Деяко в меншій кількості вони з'являються



Рис. 4.45. Загруднинна залоза передплода 27,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину кори золотого дощу (LAVA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

в цей же період ембріогенезу в Цп клітин (1 бал). На 10-12-му тижнях ембріогенезу 33 епітеліальні зачатки залози і прилегла Мх з волокнистим каркасом не містить рецепторів даного Лк (0 балів).

У Зр і Пп людини 10,0-18,0 мм ТКД (5-7 тижнів ВУР) при послідовній обробці зрізів кон'югатом Лк бульб картоплі (СТА) виявлена повна відсутність N-ацетил-хітотріозаміну в цитолемі і цитоплазмі як клітин Еп зачатків 33, так і в клітинах прилеглої до неї Мх (0 балів).

У Пп 21,0-23,0 мм ТКД (7,5 тижня ВУР) спостерігали (рис. 4.46) короткочасну експресію СТА-позитивних біополімерів в цитолемі (3-0 бали) та цитоплазмі (2-3 бали) клітин Еп зачатків 33 і цитолемі (0-3 бали) та цитоплазмі (2-4 бали) прилеглих до Еп зачатків 33 клітин Мх.

На 8-12 тижнях ембріогенезу (Пп 27,0-70,0 мм ТКД) клітини Еп зачатків 33 і прилеглої до неї Мх були СТА-ареактивними.

У ході пренатального онтогенезу 33 людини при обробці серійних гістологічних зрізів Лк виноградного слимака (НРА) виявлено короткочасну появу НРА-позитивних біополімерів з кінцевими нередукованими

Рис. 4.46. Загруднинна залоза передплода 21,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бульб картоплі (СТА) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Рис. 4.47. Загруднинна залоза передплода 21,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину виноградного слимака (НРА) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

залишками N-ацетил-2-дезоксигалактозаміну в Пп 21,0-23,0 мм ТКД (7-й тиждень ВУР) на цитолемі клітин (рис. 4.47) Еп зачатків 33

(4 бали) та їх цитоплазмі (3 бали). Цитолема клітин прилеглої до неї Мх НРА-ареактивна, а цитоплазма містить незначну кількість (2 бали) НРА-позитивних сполук.

Таким чином, упродовж перших 12 тижнів ембріогенезу ЗЗ людини в Еп зачатках залози та прилеглий до неї Мх здійснюється закономірний перерозподіл глікополімерів. Вп'ячування клітин Еп в ділянці вентральної стінки III і IV глоткових кишень у прилеглу мезенхіму та перетворення їх в Еп тяжі пов'язано з накопиченням N-ацетилнейрамінової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну, які є рецепторами Лк зав'язі пшениці (WGA) та Лк бузини чорної (SNA).

Диференціювання Еп зачатків ЗЗ веде до інтенсивного накопичення рецепторів Лк сої (SBA), зав'язі пшениці (WGA), бузини чорної (SNA), арахісу (PNA) на цитолемі і в цитоплазмі клітин. Дещо меншу виразність цих рецепторів спостерігали в клітинах прилеглої до Еп зачатків ЗЗ мезенхіми. Упродовж перших 12 тижнів ці ГПМ наявні як на цитолемі клітин Еп зачатків ЗЗ і прилеглої до неї Мх, так і в їх цитоплазмі. Упродовж всього досліджуваного періоду на поверхні і в цитоплазмі клітин Еп зачатків та прилеглої Мх виявлено стійку наявність ГПМ із кінцевими нередукованими залишками  $\beta$ -D-галактози, специфічної до Лк арахісу (PNA).

Кінець 12-го тижня ембріогенезу ЗЗ характеризується зменшенням кількості рецепторів до даного Лк у цитоплазмі клітин прилеглої до Еп зачатків Мх та молодих колагенових волокон. Внутрішньоутробний розвиток ЗЗ кінця 7-8 тижнів ВУР характеризується короткочасною появою рецепторів до Лк сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -D-манози (у Зр 23,0-45,0 мм ТКД) та Лк кори золотого дощу (LABA) з кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -L-фукози (у Зр 23,0-27,0 мм ТКД). На наш погляд це пов'язано з вростанням позаорганих кровоносних судин у закладку ЗЗ, їх злиттям із внутрішньоорганими кровоносними судинами та перетворенням закладки ЗЗ із епітеліального органа в лімфоепітеліальний, оскільки максимально інтенсивне накопичення рецепторів Лк у тканинах Еп

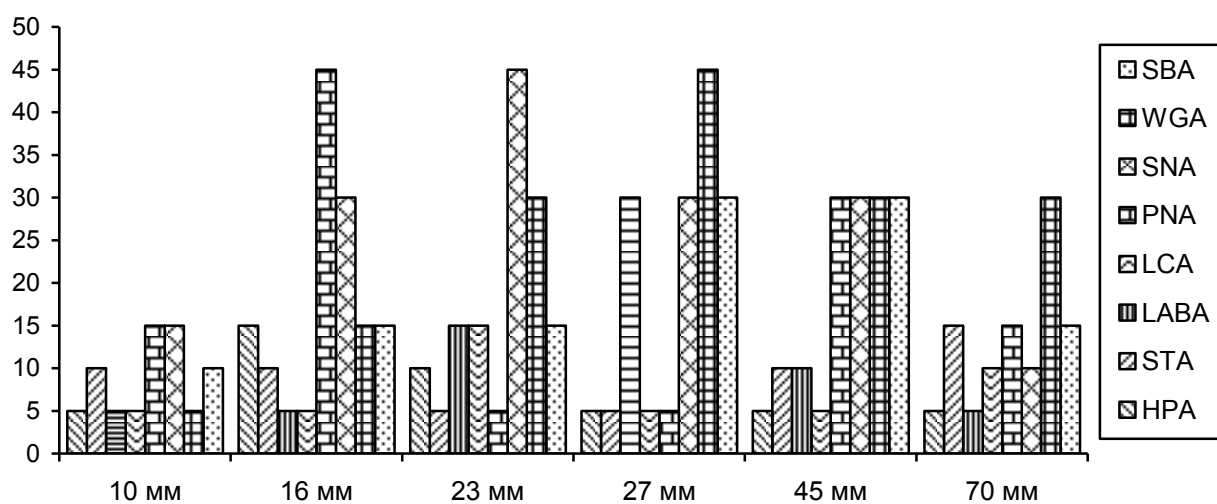
зачатків та прилеглої Мх збігається в часі (ембріогенезу) зі становленням судинної сітки ЗЗ та переходом від зародкового до передплодового періоду розвитку [559-563].

#### **4.4. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою прищитоподібних залоз**

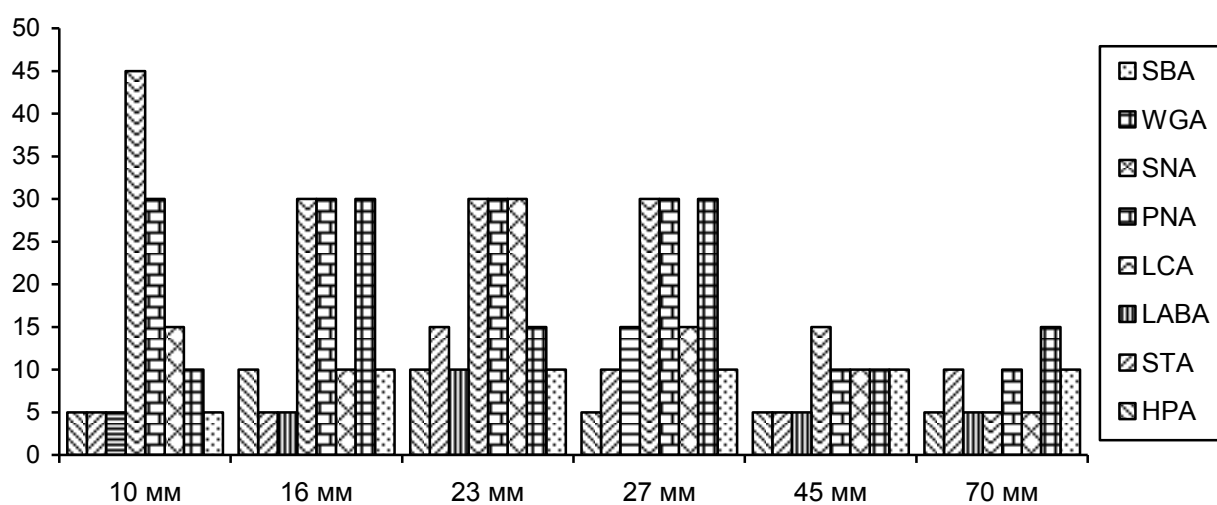
Впродовж першого і на початку другого місяця ВУР (Зр до 10,0 мм ТКД, 38 діб) із Пс у першу чергу появляється Гг, який є важливим чинником гісто- і морфогенезу. У процесі розвитку Зр кількість Гг у тканинах і органах збільшується. Найбільша його кількість у цьому віці сконцентрована в Еп органів і в клітинах різноманітних Еп зачатків (зокрема зачатків ПЩЗ). Поява Гг у них, як правило, поєднується з фосфатазами і рибонуклеопротеїдами, що є свідченням високого рівня обмінних процесів в епітелії органів у ранніх Зр людини. Особливо велике значення Гг у ході раннього ембріогенезу, коли новоутворення і диференціювання клітин і тканин здійснюється бурхливими темпами. Починаючи з 45 діб (Пп 16,0 мм ТКД), у зв'язку з удосконаленням системи живлення і дихання Пп за рахунок розвитку примітивної дискоїдальної плаценти, в його тканинах і органах помітно прискорюються процеси морфологічного і гістохімічного диференціювання, що відповідає межі між зародковим та передплодовим періодами.

Вміст рецепторів Лк в епітеліальних і мезенхімних похідних ПЩЗ людини (у балах) у ході раннього пренатального онтогенезу подано в рис. 4.48 і 4.49.

Відсутність рецепторів Лк відповідає 5 умовним одиницям (у.о.). Вміст у „1 бал” – відповідає 10 у.о. Вміст у „2 бали” – відповідає 15 у.о. Вміст у „3 бали” – відповідає 30 у.о. Вміст у „4 бали” – відповідає 45 у.о.

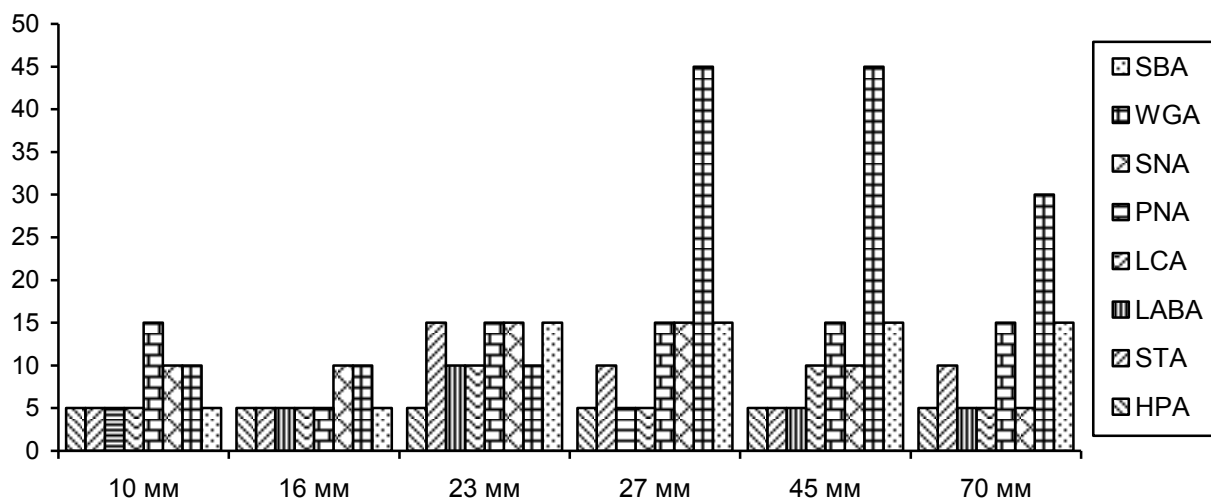


А – цитолема епітеліальних клітин

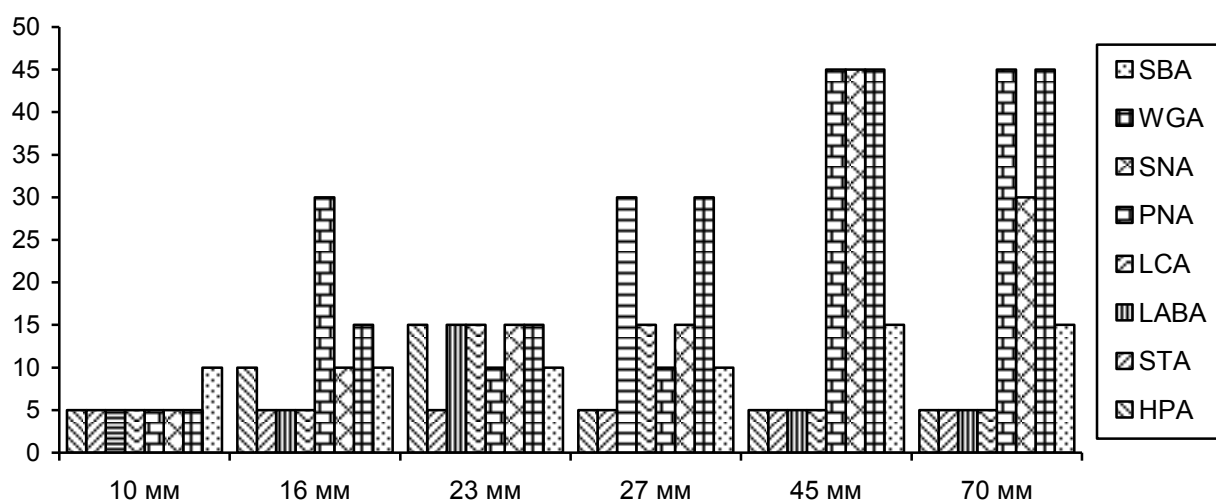


Б – цитоплазма епітеліальних клітин

Рис. 4.48. Вміст рецепторів лектинів у клітинах епітеліального зачатка (А, Б) прищитоподібних залоз.



А – цитолема клітин мезенхіми



Б – цитоплазма клітин мезенхіми

Рис. 4.49. Вміст рецепторів лектинів у клітинах мезенхіми (А, Б), прилеглої до зачатка прищитоподібних залоз.

Лектин сої (SBA). У Зр 10,0-13,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР) клітини Еп зачатка ПЩЗ накопичують ГПМ із кінцевими нередукуючими

залишками N-ацетил-D-галактозаміну на цитолемі (інтенсивність зафарбовування 1-2 бали), тоді як їх цитоплазма залишається SBA-ареактивна (0 балів). Починаючи з Пп 16,0 мм ТКД (7 тижнів) і до 70,0 мм ТКД (12 тижнів ВУР) на цитолемі клітин Еп зачатка (рис. 4.50) ПЩЗ виявлена помірно позитивна і сильна концентрація (інтенсивність зафарбовування 2-3 бали) ГПМ специфічних до Лк сої (SBA), а в цитоплазмі має місце слабо позитивна (1 бал) концентрація ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну.

Рис. 4.50. Прищитоподібна залоза передплода 17,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сої (SBA) з пероксидазою хрону.

Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

На противагу Еп клітинам зачатка ПЩЗ цитолема клітин прилеглої до Еп зачатка ПЩЗ мезенхіми, у Зр 10,0-13,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР), не експресує SBA-позитивних біополімерів (0 балів), а їх вміст у цитоплазмі клітин мезенхіми слабо позитивний (1 бал). У Пп 16,0-70,0 мм ТКД (7-12 тижнів ВУР) клітини прилеглої до Еп зачатка ПЩЗ мезенхіми як у цитолемі (2 бали), так і в цитоплазмі (1-2 бали) збільшують експресію сполук, які специфічно зв'язуються з SBA.

При послідовній обробці зрізів кон'югатом Лк зав'язі пшениці

(WGA) із пероксидазою хрому нами виявлено, що на ранніх стадіях розвитку ПЩЗ (10,0-18,0 мм ТКД), одночасно з накопиченням ШИК-позитивних речовин цитолема і цитоплазма Еп зачатка ПЩЗ накопичує ГПМ із кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти (2-3 бали). У цей же період розвитку прилеглі до Еп зачатка ПЩЗ клітини Мх містять на своїй цитолемі і в цитоплазмі дещо меншу кількість рецепторів (1-2 бали).

До 10-12-го тижня ембріогенезу ГПМ, які зв'язуються з Лк зав'язі пшениці (WGA) зростають і у великій кількості трапляються як у цитолемі, так і в цитоплазмі клітин ЕП зачатка ПЩЗ та прилеглої Мх (3-4 бали) (рис. 4.51).

Рис. 4.51. Прищитоподібна залоза передплода 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Лектин бузини чорної (SNA). На ранніх стадіях розвитку ПЩЗ (5-9 тижнів ВУР) концентрація ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти і в меншій мірі  $\beta$ -D-галактози (рецептори Лк бузини чорної) зосереджені в значній кількості на цитолемі і в цитоплазмі клітин Еп зачатка ПЩЗ (3 бали) та цитолемі клітин



прилеглої Мх (1 бал). Цитоплазма клітин містить їх дещо в меншій кількості (відповідно 2 і 1 бал). До 10-12 тижнів ВУР наявність сіалованих ГПМ зростає (рис. 4.52) і на цитолемі клітин і в цитоплазмі (3-4 бали). У кінці 12-го тижня ВУР SNA-рецептори трапляються в незначній кількості (1-2 бали) як в Еп зачатку, так і в прилеглих до нього тканинах.

Рис. 4.52. Прищитоподібна залоза передплода 45,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бузини чорної (SNA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Послідовною обробкою зрізів кон'югатом Лк арахісу (PNA) з пероксидазою хрону виявлено стійку наявність практично впродовж всього досліджуваного періоду ГПМ із кінцевими нередукованими залишками  $\beta$ -D-галактози (рис. 4.53) як на поверхні, так і в цитоплазмі клітин Еп зачатка (2-3 бали) та прилеглої Мх (3-4 бали). На кінець 12-го тижня ВУР ПЩЗ дещо зростає кількість рецепторів до даного Лк у цитоплазмі клітин прилеглої до епітеліального зачатка мезенхіми та молодих колагенових волокон (4 бали).

Рис. 4.53. Прищитоподібна залоза передплода 17,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину арахісу (PNA) з пероксидазою хрону.  
Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Рис. 4.54. Прищитоподібна залоза передплода 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LCA) з пероксидазою хрону.  
Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Досліджуваний період ембріогенезу ПЩЗ характеризується (рис. 4.54) короткочасною незначною появою рецепторів до Лк сочевиці (LCA) з

кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -D-манози в Пп 23,0-45,0 мм ТКД (7,5–10 тижнів ВУР) на поверхні клітин Еп зачатка ПЩЗ та прилеглої до неї Мх (1-2 бали). Цитоплазма Еп клітин ПЩЗ характеризується стабільно сильною (3 бали) присутністю LCA-рецепторів, тоді як реакція цитоплазми клітин прилеглої Мх залишається помірно позитивною (2 бали).

У Зр та ранніх Пп людини до 20,0 мм ТКД у зачатку ПЩЗ відсутні рецептори Лк кори золотого дощу (LAVA) (0 балів). У процесі ембріогенезу диференціювання Еп зачатка ПЩЗ призводить у Пп 23,0-27,0 мм ТКД (7-8 тижнів ВУР) до синтезу ГПМ із кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -L-фукози та їх короткочасним накопичення спочатку і в більшій мірі на цитолемі клітин Еп зачатка (3 бали) та прилеглої Мх (1 бал) (рис. 4.55).

Дещо в меншій кількості (1 бал) вони появляються в цей же період ВУР у Цп клітин Еп зачатка та в більшій мірі (2-3 бали) – у Цп клітин прилеглої Мх. На 10-12-му тижнях ембріогенезу ПЩЗ Еп зачаток залози і прилегла Мх з волокнистим каркасом не містять рецепторів даного Лк.

Рис. 4.55. Прищитоподібна залоза передплода 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину кори золотого дощу (LAVA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

У Зр і Пп людини 10,0-18,0 мм ТКД (5-7 тижнів ВУР) при послідовній обробці зрізів кон'югатом Лк бульб картоплі (STA) виявлена слабка наяв-

ність N-ацетил-хітотріозаміну в цитолемі Еп зачатка ПЩЗ (1 бал) і повна відсутність у цитоплазмі як клітин Еп зачатка ПЩЗ, так і в цитолемі та цитоплазмі клітин прилеглої до неї Мх (0 балів). У Пп 21,0-27,0 мм ТКД (7-8 тижнів ВУР) спостерігали короткочасну експресію СТА-позитивних біополімерів (рис. 4.56) у цитоплазмі (від 2 до 1 бала) та їх повну відсутність на

Рис. 4.56. Прищитоподібна залоза передплода 27,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бульб картоплі (СТА) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

цитолемі (0 балів) клітин Еп зачатка ПЩЗ. Ефект „ножиць” спостерігали у цитолемі (2-1 бал) та цитоплазмі (0 балів) прилеглих до Еп зачатка ПЩЗ клітин Мх. На 10-12-му тижнях ВУР (Пп 45,0-70,0 мм ТКД) цитолема клітин Еп зачатка ПЩЗ і прилеглої до неї Мх проявляла слабку і помірно позитивну СТА-реактивність (1-2 бали), тоді як їх цитоплазма була СТА-ареактивна.

Лектин виноградного слимака (НРА). У ході пренатального онтогенезу ПЩЗ людини виявлено короткочасну появу НРА-позитивних біополімерів із кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози в Пп 16,0-23,0 мм ТКД (7-й тиждень ВУР) на цитолемі клітин (рис. 4.57) Еп зачатка ПЩЗ (2-1 бал) та їх цитоплазмі

(1бал). Цитолема клітин прилеглої до неї Мх ареакивна, а цитоплазма містить незначну кількість (1-2 бали) НРА-позитивних сполук.

Рис. 4.57. Прищитоподібна залоза передплода 21,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину виноградного слимака (НРА) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Проведене лектиногістохімічне дослідження раннього пренатального онтогенезу ПЩЗ дозволяє зробити висновок, що вп'ячування клітин Еп III і IV глоткових кишень (за рахунок його потовщення) у прилеглу Мх у Зр 6,5-9,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР) відповідає початку формування ПЩЗ і зв'язано з накопиченням сіалованих ГПМ (N-ацетилнейрамінової кислоти), N-ацетил-D-глюкозаміну – специфічних до лектину зав'язі пшениці (WGA) і лектину бузини чорної (SNA) та N-ацетил-D-галактозаміну – специфічного до лектину сої (SBA). Ці ГПМ наявні впродовж перших 12 тижнів як на цитолемі клітин Еп зачатка ПЩЗ і прилеглої до неї Мх, так і в їх цитоплазмі. Впродовж всього досліджуваного періоду як на поверхні, так і в цитоплазмі клітин Еп зачатка та прилеглої Мх виявлено стійку наявність ГПМ з кінцевими нередукованими залишками  $\beta$ -D-галактози, специфічної до лектину арахісу (PNA). Внутрішньоутробний розвиток ПЩЗ кінця 7-го – 8-го тижнів ВУР

характеризується короткочасною появою рецепторів до Лк сочевиці (LCA) з кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -D-манози (у Пп 23,0-45,0 мм ТКД); Лк кори золотого дощу (LABA) із кінцевими нередукованими залишками  $\alpha$ -L-фукози (у Пп 23,0-27,0 мм ТКД); Лк бульб картоплі (STA) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-хітотріозаміну (Пп 23,0 мм ТКД) та Лк виноградного слимака (HRA) з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-2-дезоксид-2-аміно-D-глюкопіранози (Пп 23,0 мм ТКД) [564-566].

#### **4.5. Зв'язування лектинів епітелієм та мезенхімою похідних ротової порожнини**

Для порівняння та більш вагомої аргументації щодо екто- чи ентодермальних джерел походження бранхіогенної (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз людини нами досліджено динаміку біосинтезу і перерозподілу вуглеводних детермінант тканин – РЛ – в Еп і Мх зачатках ротової порожнини з її похідними в ранньому пренатальному онтогенезі людини.

Послідовною обробкою кон'югованих з пероксидазою хрому Лк сої (SBA) і Лк виноградного слимака (HRA), які зв'язуються з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну, серійних гістологічних зрізів Зр, Пп і Пл людини встановлено, що динаміка і характер перерозподілу РЛ у ротовій порожнині з її похідними упродовж перших 12 тижнів пренатального онтогенезу збігаються і не мають суттєвих відмінностей.

У Зр 3,2-9,0 мм ТКД (вік 24-37 діб) в епітеліоцитах ротової бухти і первинної ротової порожнини виявлено дифузне поширення невеликої кількості ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну по всій цитоплазмі клітин. Із збільшенням віку і розмірів об'єктів дослідження (38-46 діб; 10,0-17,0 мм ТКД) інтенсифікація

біосинтезу цих сполук веде до накопичення таких макромолекул на АП епітеліального пласта щелепних відростків, епідермісу обличчя і язика.

Тенденція експресії Лк-позитивних глікокон'югатів продовжується й упродовж 7-8 тижнів ВУР (Пп 18,0-25,0 мм ТКД), коли РЛ виявляються в БМ та у вигляді цитоплазматичних включень в епітеліоцитах язика і щелеп (рис. 4.58), епідермісу обличчя (рис. 4.59) та в меншій мірі – у закладці зубної пластинки. ЕЗ великих слинних залоз, які появляються в цей же час, зберігають таку ж гістотопографію Лк-зв'язуючих сполук.

Рис. 4.58. Епітелій дорсальної поверхні язика і піднебінний епітелій ротової порожнини з прилеглою мезенхімою передплода 21,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сої (SBA) з пероксидазою хрому.

Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 15<sup>x</sup>.

Упродовж 9-10 тижнів ВУР визначається найбільша за весь досліджуваний період інтенсивність бензидинової мітки в описаних на попередній стадії місцях, яка в наступні два тижні прогресивно зменшує яскравість забарвлення. Наприкінці 12-го тижня ВУР РЛ сої (SBA) і виноградного слимака (HRA) є тільки на АП і ЦЛ клітин щелеп (рис. 4.60).

Рис. 4.59. Епідерміс з прилеглою мезенхімою передплода 25,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сої (SBA) із пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $15^x$ , об.  $15^x$ .

Рис. 4.60. Епітелій з прилеглою мезенхімою вентральної поверхні язика передплода 70,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину виноградного слимака (HRA) із пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $10^x$ .

У цей же час ЕЗ великих слинних залоз виявляють незначну кількість Лк-позитивного матеріалу в БМ (рис. 4.61).



Рис. 4.61. Вивідні протоки під'язикової слинної залози передплота 70,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину виноградного слимака (НРА) із пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $10^x$ .

У мезенхімних зачатках органів ротової порожнини та її похідних РЛ сої (SBA) і виноградного слимака (НРА) виявляються тільки в Зр старших 37 діб (11 мм ТКД). Лк зв'язуються з відповідними до них ГПМ цитолемі. В Цп їх немає. На 6-8-му тижнях ВУР (13,0-25,0 мм ТКД) простежується чітко виражена тенденція депонування макромолекул із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну, про що свідчить посилення інтенсивності бензидинової мітки на Цл і в Цп клітин (рис. 4.58 і 4.59).

Диференціювання ПЕМ елементів у молоді Фб ЕСТ супроводжується редукцією обох Лк перш за все в Цп клітин (Пп 27,0-45,0 мм ТКД; віком 57-70 діб). За 11-12 тижнів ВУР (45,0-70,0 мм ТКД) N-ацетил-D-галактозамінокон'югати, які з'єднуються із Лк сої та виноградного слимака, зникають із ЕСТ щелеп, язика і великих слинних залоз (рис. 4.58-4.61). Волокна ЕСТ вільні від РЛ.

Таким чином, в ЕЗ ротової порожнини з її похідними клітини з РЛ наявні із самих ранніх етапів диференціювання (Зр 3,2-9,0 мм ТКД; 24-37 діб). До 9-10 тижнів ВУР (10,0-45,0 мм ТКД) Лк-позитивний матеріал

відкладається на АП, БП і у вигляді включень в епітеліоцитах, досягаючи максимуму на 10-му тижні ВУР. Наступні 11-12 тижнів ВУР (Пп 46,0-79,0 мм ТКД) супроводжуються редукцією N-ацетил-D-галактозамінокон'югатів і збереженням їх тільки на вільній АП епітелію.

У Мх зачатках ротової порожнини та її похідних біосинтез SBA і НРА-позитивного матеріалу починається в Зр віком 39-40 діб (11,0 мм ТКД). Вказані Лк тропні до Цл клітин. Упродовж 7-8 тижнів ВУР (Пп 14,0-25,0 мм ТКД) РЛ депонуються в Цп і на Цл клітин. Трансформація Мх і ЕСТ демонструє різного ступеня зниження здатності молодих Фб експресувати Лк-позитивні біополімери. На кінець 12-го тижня ВУР (Пп 79,0 мм ТКД) Фб ЕСТ, так як і волокна, вільні від N-ацетил-D-галактозамінокон'югатів.

У кінці першого і на початку другого місяця ВУР епітеліоцити ротової бухти і первинної ротової порожнини по зростаючій синтезують ГПМ, які є РЛ зав'язі пшениці (WGA). Першочергово такі сполуки є на АП і дифузно заповнюють Цп клітин Еп вистілки первинної ротової порожнини (рис. 4.62). У більш старшому віці бензидинові мітки відкладаються в значній кількості на БМ, АП і в цитоплазматичних включеннях, оточених мембраною, клітин Еп ротової порожнини, у тому числі і клітин потовщеного Еп зачатків зубів (рис. 4.63).

Наприкінці другого і на третьому місяці ВУР (Пп 23,0-79,0 мм ТКД) в епітеліоцитах ротової порожнини, закладки зубів, язика і великих слинних залоз відбувається подальша зміна біосинтезу ГПМ, пов'язана з диференціюванням вказаних структур. Вона проявляється редукцією і перерозподілом РЛ зав'язі пшениці (WGA). В епітеліоцитах язика наприкінці другого місяця WGA-позитивні ГПМ наявні в значних кількостях на АП, у БМ епітелію і в плазматичних мембранах цитоплазматичних включень. Аналогічні процеси притаманні Еп, який вкриває верхньо- і нижньощелепні відростки

Рис. 4.62. Епітелій первинної ротової порожнини і мезенхіма глоткових дуг зародка 3,2 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) із пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Рис. 4.63. Потовщений епітелій зачатка зуба і періепітеліальна мезенхіма зародка 9,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) із пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.  
ротової порожнини і дає початок зубної пластинки. ГПМ із кінцевими передуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамін-

нової кислоти локалізуються тут на АП епітелію і на Цл епітеліоцитів (рис. 4.64). Аналогічна локалізація РЛ зав'язі пшениці (WGA) простежується під час закладки і галуження великих слинних залоз (рис. 4.65), морфотворчі процеси в яких дещо затримують диференціювання їх же утворюючого Еп.

Рис. 4.64. Зачаток зубної пластинки і прилегла одонтогенна мезенхіма передплода 32,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) із пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

До кінці третього місяця ВУР WGA-позитивні сполуки наявні на АП і на Цл епітеліоцитів великих слинних залоз (рис. 4.66), язика, дна і даху ротової порожнини.

У зв'язку із закладкою слинних залоз у вигляді вп'ячування Еп тяжа, який спочатку немає просвіту, простежити гістотопографію РЛ зав'язі пшениці (WGA) на АП епітелію до його реканалізації не вдається.

На ранніх етапах розвитку (Зр 3,2-9,0 мм ТКД; 24-37 діб) Мх елементи горлових дуг і язика наділені однаковою здатністю дифузно концентрувати в

Рис. 4.65. Епітеліальний зачаток під'язикової слинної залози і періепітеліальна мезенхіма передплода 27,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) із пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Рис. 4.66. Зачатки проток під'язикової слинної залози передплода 79,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину зав'язі пшениці (WGA) із пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок. 15<sup>x</sup>, об. 20<sup>x</sup>.

Цп клітин у значних кількостях ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової кислоти

(рис. 4.62). Міжклітинна речовина є вільною від таких сполук.

Подальше диференціювання Мх ротової порожнини і обличчя упродовж 5-6 тижнів ВУР (10,0-17,0 мм ТКД) зв'язана з переміщенням і переважним накопиченням ГПМ, тропних до Лк зав'язі пшениці (WGA), на Цл клітин ПЕМ і в меншій мірі – у Цп (рис. 4.63). Гістохімічне і морфологічне диференціювання клітин ПЕМ у молоді Фб, початок синтезу ними АВ у різних ділянках МЗ ротової порожнини упродовж 7-8 тижнів ВУР (18,0-27,0 мм ТКД) супроводжується поступовою редукцією РЛ зав'язі пшениці в Цп Фб. Цей процес не торкається Цл. Редукція інтенсивніша в ділянках найбільш диференційованої ЕСТ. Менш диференційована Мх у об'єктів одного і того ж віку синтезує більше WGA-позитивного матеріалу в Цп клітин. Ретикулярні волокна до WGA ареакивні.

Третій місяць розвитку (Пп 32,0-79,0 мм ТКД) не приносить суттєвих змін у біосинтез молодими Фб щелепних відростків і язика ГПМ з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової кислоти. Вони повністю зникають із складу Цп і наявні в достатній кількості в Цл тих же клітин. Колагенізація АВ теж не супроводжується біосинтезом речовин для зв'язування Лк зав'язі пшениці (WGA). Малодиференційована Мх горлових дуг і тулуба в прикраніальній ділянці має багато WGA-позитивного матеріалу в Цп і Цл клітин. Диференціювання ПЕМ ротової порожнини та її похідних веде до поступової редукції рецепторів Лк у Цп і збереженню їх у значній кількості на Цл. Ретикулярні і колагенові волокна залишаються ареакивними.

Таким чином, ранній гістогенез ЕЗ і МЗ ротової порожнини з її похідними супроводжується біосинтезом ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової кислоти, що виявляються Лк зав'язі пшениці. Відбувається закономірний перерозподіл місць зв'язування цього Лк, а в цілому, для органів ротової порожнини та їх похідних простежується схожа послідовність.

Розподіл ГПМ з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейра-

мінової кислоти, які зв'язуються з Лк бузини чорної (SNA) в ЕЗ ротової порожнини та її похідних, характеризується закономірними змінами, узгодженими із ростом і диференціюванням їх структурних компонентів.

Біосинтез і перерозподіл РЛ бузини чорної (SNA) в ЕЗ ротової порожнини та її похідних розвиваються за подібною закономірністю. Наприкінці першого і на початку другого місяця ВУР (Зр 3,2 мм ТКД – Пп 16,0 мм ТКД) епітеліоцити вистілки ротової порожнини і язика багаті Лк-позитивними сполуками, які щільно залягають на АП епітелію і утворюють включення в клітинах верхніх шарів епітеліального пласта. БМ від них вільна.

Упродовж наступних двох тижнів (Пп 17,0-25,0 мм ТКД) із Еп ротової порожнини виділяються ЕЗ великих слинних залоз. Епітеліоцити їх ЕЗ зберігають кількісний склад і топографічний розподіл сіалокон'югатів, описані для об'єктів попереднього віку і довжини. Клітини Еп покриву Яз депонують Лк-зв'язуючі сполуки. У клітинах глибоких шарів Еп вони теж наявні на плазматичних мембранах цитоплазматичних включень.

Третій місяць ВУР (Пп 32,0-79,0 мм ТКД) паралельно із диференціюванням епітеліоцитів супроводжується поступовою редукцією глікокон'югатів із термінальними залишками сіалових кислот на АП епітелію ротової порожнини, язика і наявних вивідних проток великих слинних залоз аж до повного їх зникнення із Цп клітин. Базальна мембрана SNA-негативна. У той же час до кінця 12-го тижня (Пп 79,0 мм ТКД) Еп клітини термінальних гілок вивідних проток великих слинних залоз, які не мають ще просвіту, зберігають сліди бензидинової мітки в Цп (рис. 4.67).

Динаміка експресії і редукції сіаловмісних глікокон'югатів, які виявляються Лк бузини чорної (SNA) тотожна як для ротової порожнини, так і для її похідних. Вона полягає в біосинтезі і накопиченні помітної кількості цих біополімерів на ранніх стадіях розвитку на АП Еп пласта і в цитоплазматичних включеннях. Упродовж другого і на початку третього місяців ВУР концентрація цих сполук зберігається на високому рівні в тих же зонах локалізації.

Рис. 4.67. Зачатки проток привушної слинної залози передплода 32,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бузини чорної (SNA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Наприкінці третього місяця Цп епітеліоцитів звільняється від РЛ при зменшенні їх кількості на АП.

Клітини Мх горлових дуг і первинної ротової порожнини Зр кінця першого і на початку другого місяця ВУР (3,2-14,0 мм ТКД) активно синтезують і дифузно депонують у Цп ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейрамінової кислоти. Найбільш інтенсивно бензидинова мітка відкладається в Цп клітин переіптеліального синцитію.

Наприкінці другого місяця ВУР (Пп 16,0-27,0 мм ТКД; 45-57 діб) зберігається дифузний характер розподілу Лк-зв'язуючих глікокон'югатів переважно в тих клітинах Мх та ЕСТ, які мають контакт із ЕЗ.

РВ, синтезовані в цей відрізок часу, до Лк бузини чорної (SNA) інтактні. Відзначається чітко виражена тропність SNA до елементів Мх прилеглих до ЕЗ великих слинних залоз, особливо в дистальних ділянках Еп тяжів, занурених у Мх (рис. 4.68).

На третьому місяці ВУР (Пп 32,0-79,0 мм ТКД) щільність розміщення і ступінь експресії SNA-рецепторів у Цп молодих ФБ



поступово зменшується аж до повної редукції на 12-му тижні ембріогенезу. Сіаловані глікокон'югати, які на початку цього періоду депонувалися на Цп переіпітеліальних Фб, після 11-го тижня ембріогенезу (Пп 56,0-79,0 мм ТКД) теж зникають. Колагенізація АВ не призводить до експресії SNA-рецепторів.

Рис. 4.68. Головна вивідна протока піднижньощелепної слинної залози передплода 27,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину бузини чорної (SNA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Таким чином, Мх і ЕСТ, яка розвивається в щільному контакті з ектодермальним за походженням Еп ротової порожнини та її похідних на початку розвитку має помірну кількість сіалованих глікокон'югатів, що виявляються Лк бузини чорної (SNA) в Цп клітин. У середині досліджуваного відрізка ВУР біосинтез таких сполук посилюється і вони депонуються в Цп клітин ПЕМ дистальних відділів галуження. Диференціювання клітин Мх у молоді Фб до 12 тижнів ВУР супроводжується втратою SNA-позитивного матеріалу. Ретикулярні та колагенові волокна не експресують РЛ бузини чорної (SNA).

Рис. 4.69. Епітелій верхньої щелепи і дорсальної поверхні язика передплода 20,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину арахісу (PNA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Рис. 4.70. Зачаток зубної пластинки і періепітеліальна мезенхіма передплода 17,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину арахісу (PNA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $15^x$ , об.  $20^x$ .

Відповідні до Лк арахісу глікокон'югати виявляються в ЕЗ ротової порожнини та її похідних у Пп 16,0 мм ТКД (45 діб). Їх характер зв'язування

та гістотопографія є подібними. Наприкінці другого місяця ВУР (Пп 16,0-27,0 мм ТКД) ГПМ з кінцевими нередукуючими залишками  $\beta$ -D-галактози депонуються на АП і БП клітин ЕЗ (рис. 4.69). У Цп є в наявності Лк-позитивні включення.

На третьому місяці ВУР (Пп 32,0-79,0мм ТКД) занурені у прилеглу Мх і піддані диференціюванню зубні пластинки синтезують  $\beta$ -D-галактокон'югати і концентрують їх у вигляді включень у Цп і в малій кількості – на БМ (рис. 4.70). Апікальна поверхня у компактного скупчення епітеліоцитів зубної пластинки відсутня. Аналогічний біосинтетичний процес властивий для Еп язика і Еп зачатків великих слинних залоз, в якому РЛ арахісу (PNA) простежуються і на АП епітеліального пласта. До 12-го тижня ВУР БМ стає ареактивною до Лк арахісу (PNA).

Таким чином, в ЕЗ ротової порожнини та її похідних ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками  $\beta$ -D-галактози, які є РЛ арахісу (PNA), вперше виявляються у Пп віком 45 діб (16,0 мм ТКД). Лк-позитивні сполуки в епітеліоцитах ротової порожнини концентруються на АП і у внутрішньо-цитоплазматичних включеннях. Їх концентрація з віком зростає. Початково виявлені біополімери в БМ поступово зникають.

Розвиток і диференціювання МЗ ротової порожнини та її похідних веде до перерозподілу полімерних молекул, які є РЛ арахісу (PNA). Мх клітини з дифузною реакцією цитоплазматичних глікокон'югатів вперше зафіксовані нами в Пп віком 45 діб (16,0 мм ТКД). Дослідженням Пп 17,0-79,0 мм ТКД вдається простежити послідовне накопичення  $\beta$ -D-галактовмісних біополімерів на Цл клітин Мх або Фб та в меншій кількості – у їх Цп незалежно від контакту цих клітин із ЕЗ щелеп (рис. 4.69), зубних пластинок (рис. 4.70), язика або великих слинних залоз.

Таким чином, у МЗ ротової порожнини та її похідних ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками  $\beta$ -D-галактози, що з'єднуються з Лк арахісу, експресуються в Пп віком 45 діб (16,0 мм ТКД). Спочатку Лк-позитивний матеріал депонується дифузно в Цп клітин Мх. Диференціювання клітин

Мх у молоді Фб супроводжується поступовим збагаченням Цл клітин і в меншій мірі Цп  $\beta$ -D-галактокон'югатами не залежно від контакту клітин з ЕЗ. Аргірофільні волокна PNA-позитивні, а колагенові волокна PNA-негативні.

Закономірності розподілу ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками  $\alpha$ -D-манози в ЕЗ ротової порожнини та її похідних вивчено при допомозі Лк сочевиці (LCA), який з'єднується з такими макромолекулами. В ЕЗ ротової порожнини спостерігається відносна стабільність кількості і гістотопографії РЛ сочевиці. Споріднені до Лк сочевиці  $\alpha$ -D-манозокон'югати фіксуються на АП Еп первинної ротової порожнини вже в Зр віком 24-37 діб (3,2-9,0 мм ТКД). Невисока інтенсивність бензидинової мітки свідчить про невелику кількість таких макромолекул. Цп клітин мітку не накопичує.

Рис. 4.71. Епітелій та мезенхіма язика і піднебіння передплода 21,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LCA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

В об'єктів дослідження (рис. 4.71) віком 38-50 діб (10,0-21,0 мм ТКД) кількість Лк-позитивного матеріалу в епітеліоцитах язика, закладках великих слинних залоз і щелепних відростків не піддається змінам порівняно з описаним у Зр попередніх стадій. Цл клітин Еп шару, що вистилає верхню

поверхню язика і піднебіння ротової порожнини, до кінця цього періоду ВУР виявляє слабку тропність до LCA (рис. 4.71).

Наприкінці другого і на третьому місяці ВУР (Пп 23,0-79,0 мм ТКД) епітеліоцити ротової порожнини та її похідних зберігають здатність підтримувати біосинтез РЛ сочевиці і локалізувати їх не тільки на АП зі щільністю розміщення на рівні попередніх стадій, але і в БМ. Цл клітин Еп теж селективна по відношенню до Лк сочевиці. Еп великих слинних залоз, як і Еп ротової порожнини в цей період розвитку, проявляє закономірності перерозподілу ГПМ із кінцевими нередукуючими залишками  $\alpha$ -D-манози, тропних до LCA (рис. 4.72).

Рис. 4.72. Зачатки вивідних проток та прилегла ембріональна сполучна тканина привушної слинної залози передплода 79,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LCA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Отже, проведене дослідження виявило схожий кількісний характер і динаміку розподілу РЛ сочевиці в ротовій порожнині та її похідних. До 49-50 діб ВУР (Зр 3,2-21,0 мм ТКД) Лк-позитивні сполуки наявні на АП Еп шару, залишаючи ареактивною Цп. На 8-12-му тижнях розвитку (Пп 21,0-79,0 мм ТКД)  $\alpha$ -D-манозокон'югати, з'являючись у невеликих кількостях на БМ Еп і на Цл епітеліоцитів, стабільно зберігаються до кінця дослідженого

періоду ВУР.

У результатах, отриманих під час вивчення Лк-зв'язуючої здатності МЗ ротової порожнини та її похідних показали, що характер розподілу і ступінь накопичення РЛ сочевиці корелює з віком об'єктів дослідження.

Клітини Мх горлових дуг із помірно позитивною дифузною реакцією цитоплазматичних глікокон'югатів до LCA фіксуються в Зр віком 24діб (3,2 мм ТКД). Подальший ріст голови і диференціювання переіпітеліальної Мх щелепних відростків і язика до 47 діб (5,5-18,0 мм ТКД) не супроводжується вираженими кількісними змінами внутрішньцитоплазматичних РЛ. Посилення синтезу  $\alpha$ -D-манозовмісних ГПМ упродовж кінця другого і в першій половині третього місяця ВУР (Пп 20,0-45,0 мм ТКД) клітинами переіпітеліальної Мх і ЕСТ призводить до посилення інтенсивності бензидинової мітки в Цп клітин і появи її на Цл (рис. 4.71). Новоутворені АВ є Лк-негативними.

Наприкінці третього місяця ВУР (Пп 46,0-79,0 мм ТКД) кількість РЛ на Цл клітин переіпітеліальної ЕСТ язика, щелепних відростків і великих слинних залоз дещо зростає. У Цп простежується редукція РЛ. Колагенізація АВ не включає процес експресії РЛ сочевиці.

На 11-12-му тижнях ВУР (Пп 46,0-79,0 мм ТКД) у молодих переіпітеліальних Фб ступінь зв'язування Лк сочевиці Цл збільшується, а Цп – зменшується. Фібрилогенез ЕСТ всіх вивчених МЗ залишається без  $\alpha$ -D-манозокон'югатів упродовж перших трьох місяців ВУР.

Для встановлення гістотопографії і динаміки розподілу вуглеводновмісних молекул – глікокон'югатів із кінцевими нередукуючими залишками  $\alpha$ -L-фукози в ЕЗ ротової порожнини з її похідними серійні зрізи фарбували Лк кори золотого дощу (LAVA). РЛ кори золотого дощу (LAVA) наявні в значній кількості, вже починаючи з ранніх етапів розвитку (Зр віком 24-37 діб, 3,2-9,0 мм ТКД). Лк-позитивні ГПМ концентруються на БМ епітелію, у Цп, у включеннях та в меншій мірі – на АП епітеліального шару (рис. 4.73).

Рис. 4.73. Епітелій первинної ротової порожнини і мезенхіма горлових дуг зародка 3,2 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LABA) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

За другий місяць ВУР (10,0-30,0 мм ТКД) характер зв'язування Лк епітеліоцитами щелепних відростків, язика, зубних пластинок і зачатків великих слинних залоз відзначений схожою динамікою.

Першочергово виявляється активне депонування бензидинової мітки в місцях зв'язування Лк у БМ і менш активно – на АП епітелію. Цп епітеліальних клітин та їх включення містять LABA-позитивні макромолекули. До кінця другого місяця ВУР  $\alpha$ -L-фукозокон'югати дещо зменшують свою наявність у БМ. У закладках зубних пластинок (рис. 4.74) не всі клітини виявляють наявність Лк-позитивних включень в Цп, а в деяких клітинах спорідненість до Лк проявляє Цл.

У наступні 10-12 тижнів ВУР простежується поступова редукція Лк-зв'язуючих рецепторів у БМ, Цп клітин та їх включеннях. На АП концентрація місць зв'язування Лк змінюється мало. Описаний процес охоплює Еп всіх відділів ротової порожнини, включаючи і ЕЗ великих слинних залоз (рис. 4.75).

Рис. 4.74. Зачаток зубної пластинки та прилегла одонтогенна мезенхіма передплода 20,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LAVA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Рис. 4.75. Зачатки проток привушної слинної залози передплода 70,0 мм ТКД. Обробка кон'югатом лектину сочевиці (LAVA) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ .

Таким чином, локалізація і динаміка перерозподілу РЛ кори золотого дощу (LAVA) в ЕЗ ротової порожнини та її похідних є схожою. РЛ наявні



вже у ранніх із вивчених Зр 24-35 діб (3,2-6,5 мм ТКД) у значній кількості на АП, БП, в Цп та її включеннях.

Упродовж другого місяця ВУР (10,0-30,0 мм ТКД) простежується тенденція збагачення епітеліоцитів  $\alpha$ -L-фукозокон'югатами, особливо БМ епітеліального шару. За третій місяць ВУР (Пп 32,0-79,0 мм ТКД) кількість Лк-позитивних матеріалів поступово зменшується до мінімальних значень на БМ, в Цп епітеліоцитів та їх включеннях.

МЗ ротової порожнини та її похідних демонструє високий ступінь експресії РЛ кори золотого дощу (LAVA), вже починаючи з перших вивчених нами стадій розвитку Зр людини. У віці 24-38 діб (Зр 3,2-10,0 мм ТКД)  $\alpha$ -L-фукозокон'югати лежать на Цл клітин Мх горлових дуг та відсутні в Цп. Збагачення елементів Мх щелепних відростків і язика Лк-позитивним матеріалом триває упродовж всього другого місяця ВУР (11,0-27,0 мм ТКД). Чітко виражену тропність до Лк проявляє Цл клітин Мх, які диференціюються в молоді Фб ЕСТ. Цп цих клітин депонує порівняно меншу кількість таких біополімерів. Разом з тим у Мх нижньощелепних відростків трапляються клітини з високим вмістом продукту гістохімічної реакції в Цп (рис. 4.74).

До середини третього місяця ВУР (Пп 30,0-45,0 мм ТКД) кількість фукозовмісних макромолекул, які з'єднуються з Лк кори золотого дощу (LAVA), в Цп клітин дещо змінюється в менший бік порівняно з описаним у Пп попереднього віку. РВ, характерні в цьому віці для ЕСТ, не проявляють спорідненості до LAVA.

Наприкінці третього місяці ВУР простежується зменшення інтенсивності бензидинової мітки в клітинах ЕСТ щелепних відростків, язика і великих слинних залоз (рис. 4.75), особливо в їх Цп. Колагенізація АВ не збагачує волокна Лк-позитивним матеріалом.

Отже, у МЗ ротової порожнини з її похідними біосинтез  $\alpha$ -L-фукозокон'югатів наявний вже в ранніх із досліджених Зр віком 24 доби (3,2 мм ТКД). Рецептори Лк кори золотого дощу (LAVA) концентруються в

значній кількості на Цл клітин. Наступні тижні ВУР (Зр 5,5-27,0 мм ТКД) простежується посилена експресія РЛ у Цп і Цл клітин Мх та молодих ФБ ЕСТ. Цей процес сповільнюється упродовж третього місяця ВУР. Фібрилогенез в ЕСТ не призводить до появи в їх складі глікополімерних молекул з термінальними залишками  $\alpha$ -L-фукози.

В ЕЗ ротової порожнини та її похідних вперше скупчення глікокон'югатів з кінцевими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну на АП епітеліального шару зафіксовано в Зр віком 43 доби (14,0 мм ТКД). Незначна кількість біополімерів залягає і в БМ.

Динаміка зміни біологічно важливих макромолекул, що реагують на Лк бульб картоплі (СТА), у складі епітеліоцитів ротової порожнини з її похідними упродовж кінця другого і початку третього місяця ВУР (Пп 16,0-45,0 мм ТКД) проявляється в підвищеному депонуванні їх на АП і в Цп клітин у вигляді включень, що залягають у поверхневих клітинах Еп шару. БМ містить лише сліди таких сполук.

Епітеліоцити закладки зубної пластинки не мають Лк-позитивних включень у Цп. ЕЗ великих слинних залоз у цей період теж синтезує СТА-позитивний матеріал. Одночасно з появою просвіту вивідних проток залоз на їх АП виявляється значна кількість РЛ бульб картоплі (СТА).

На 11-12 тижнях ВУР (Пп 46,0-79,0 мм ТКД) концентрація і гістотопографія РЛ бульб картоплі (СТА) в епітеліоцитах ротової порожнини та її похідних зберігається на досягнутому рівні. У термінальних відділах проток розгалужених на цей час ЕЗ привушних і піднижньощелепних слинних залоз Лк-позитивні біополімери є на АП, а в Цп клітин їх дуже мало (рис. 4.76).

Отже, в ЕЗ ротової порожнини з її похідними Лк-позитивний матеріал з'являється в Пп віком 43 доби (14,0 мм ТКД). Місцем найбільшої його локалізації є АП Еп шару і в меншій мірі – БМ та внутрішньоцитоплазматичні включення. Вміст таких біополімерів упродовж другого і третього місяців ВУР змінюється мало. На 12-му

тижні ВУР простежується внутрішньорганна різниця в концентрації і гістотопографії РЛ бульб картоплі (СТА) між проксимальними і дистальними протоками великих слинних залоз.

Рис. 4.76. Епітелій дна ротової порожнини і мезенхіма нижньощелепних відростків передплода 17,0 мм ТКД.

Обробка кон'югатом лектину бульб картоплі (СТА) з пероксидазою хрому. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $15^x$ .

Послідовна обробка гістологічних зрізів Лк бульб картоплі (СТА), який зв'язується з кінцевими не редукованими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну, виявила відсутність таких біополімерів в МЗ ротової порожнини з її похідними на першому місяці ВУР. МЗ органів ротової порожнини вперше синтезує вуглеводмісні полімери – РЛ бульб картоплі (СТА) – у віці 43 діб (Пп 14,0 мм ТКД).

Підвищення вмісту цих РЛ має місце упродовж 7-8 тижнів ВУР на Цл клітин переіпітеліальної Мх і в меншій мірі – у Цп.

Найбільш виражений перерозподіл глікокон'югатів із кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну відзначено упродовж третього місяця ВУР з галуженням закладок великих слинних залоз. Клітини переіпітеліальної Мх, диференціюючись у Фб, втрачають РЛ. Волокна ЕСТ їх

не експресують (рис. 4.77). Клітини Мх, які не мають безпосереднього контакту з Еп, зберігають гістотопографію РЛ, характерну для клітин переіпітеліальної Мх другого місяця ВУР.

Рис. 4.77. Зачатки вивідних проток привушної слинної залози передплода 79,0 мм ТКД.

Обробка кон'югатом лектину бульб картоплі (СТА) з пероксидазою хрону. Мікропрепарат. Ок.  $10^x$ , об.  $15^x$ .

Отже, у МЗ ротової порожнини та її похідних Лк-позитивний матеріал виявляється у віці 43 діб (14,0 мм ТКД). Закономірності експресії і редукції РЛ аналогічні попереднім: клітини Мх інтенсивно депонують продукти Лк-рецепторної взаємодії на Цл і в меншій мірі – у Цп [567]. Молоді Фб, диференціюючись із клітин Мх, втрачають рецептори цього лектину. Волокна ЕСТ залишаються ареактивними.

#### **4.6. Особливості перерозподілу рецепторів лектинів бранхіогенними залозами та похідними ротової порожнини**

У підрозділах 4.2-4.5 нами було показано, що розвиток і диференціювання ЕЗ і МЗ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз та ротової порожнини з її похідними супроводжується зміною розподілу та ступеня депонування ГПМ, що є РЛ, у клітинах і позаклітинних тканинних структурах і цей процес корелює з віком об'єктів дослідження і розвитком зачатків органів.

На рис. 4.17-5.19 та 4.21-4.25 нами вже показано динаміку вмісту ШИК-позитивних речовин в Еп і Мх та ЕСТ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз та органів ротової порожнини з її похідними. Вміст рецепторів Лк у цитолемі та цитоплазмі клітин Еп і Мх та ЕСТ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз подано в рис. 4.26, 4.27, 4.36, 4.37, 4.48, 4.49.

Ефект послідовної зміни глікокон'югатів – рецепторів, використаних для дослідження Лк – на АП, на БМ та внутрішньоцитоплазматичних включеннях епітеліоцитів бронхіогенної групи залоз і щелепних відростків ротової порожнини, у процесі їх диференціювання в перші 12 тижнів ВУР подано в рис. 4.78-4.87. На рисунках в умовних одиницях показано вміст РЛ: вміст у „0 балів” – відповідає 5 умовним одиницям, вміст в „1 бал” – відповідає 10 умовним одиницям, вміст у „2 бали” – відповідає 15 умовним одиницям, вміст у „3 бали” – відповідає 30 умовним одиницям і вміст у „4 бали” – відповідає 45 умовним одиницям. Як видно з рис. 4.50, 4.80, 4.82 динаміка експресії і редукції біологічно важливих макромолекул у складі АП, БМ і у внутрішньоцитоплазматичних включеннях ЕЗ бронхіогенної групи залоз у досліджуваній віковий період статистично однорідна накопиченню та зникненню рецепторів використаних Лк у вказаних зонах Еп щелепних відростків ротової порожнини, що є похідним ектодерми (рис. 4.79, 4.81, 4.83).

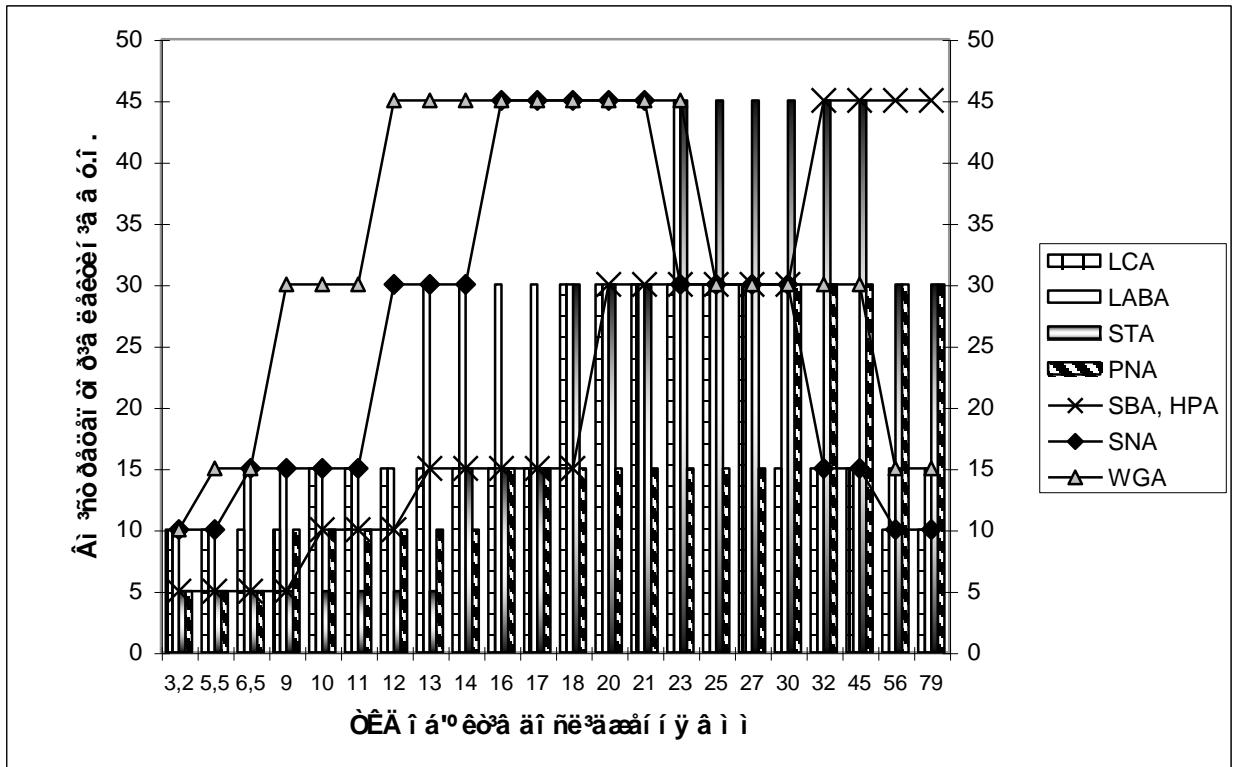


Рис. 4.78. Вміст рецепторів лектинів на апікальній поверхні епітеліального зачатка бронхіогенних залоз.

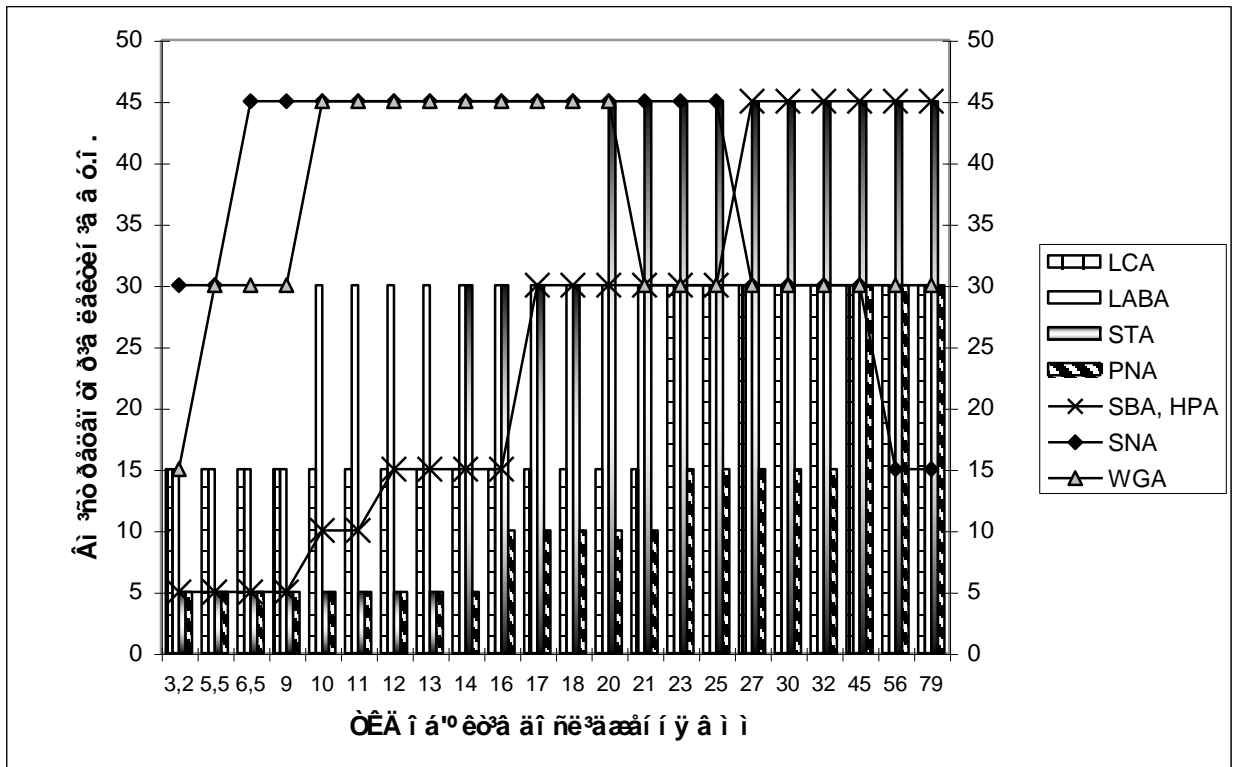


Рис. 4.79. Вміст рецепторів лектинів на апікальній поверхні епітелію щелепних відростків.

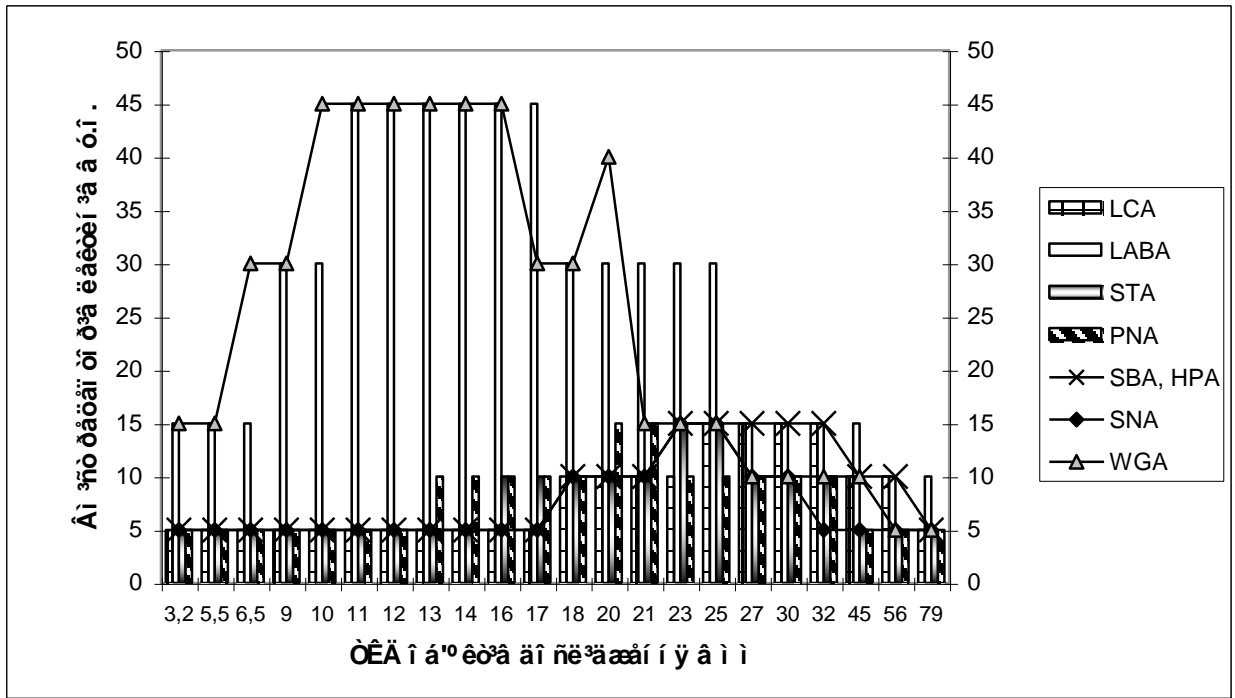


Рис. 4.80. Вміст рецепторів лектинів на базальній поверхні епітеліального зачатка бронхіогенних залоз.

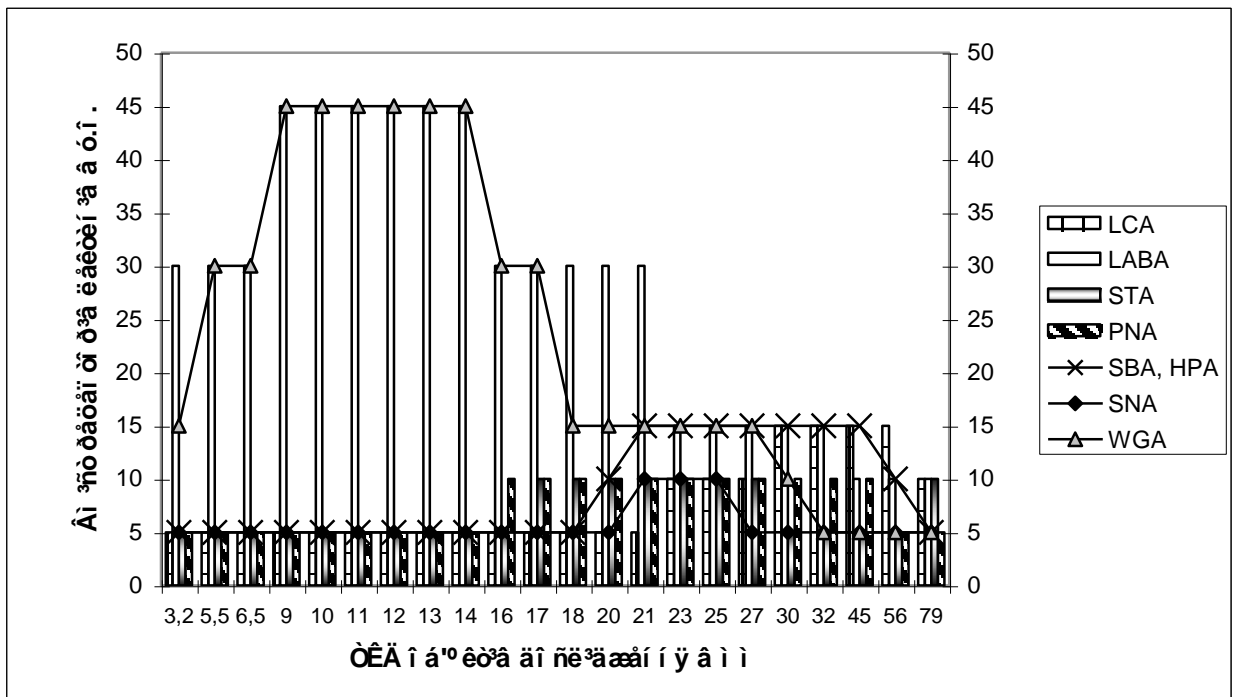


Рис. 4.81. Вміст рецепторів лектинів на базальній поверхні епітелію щелепних відростків.

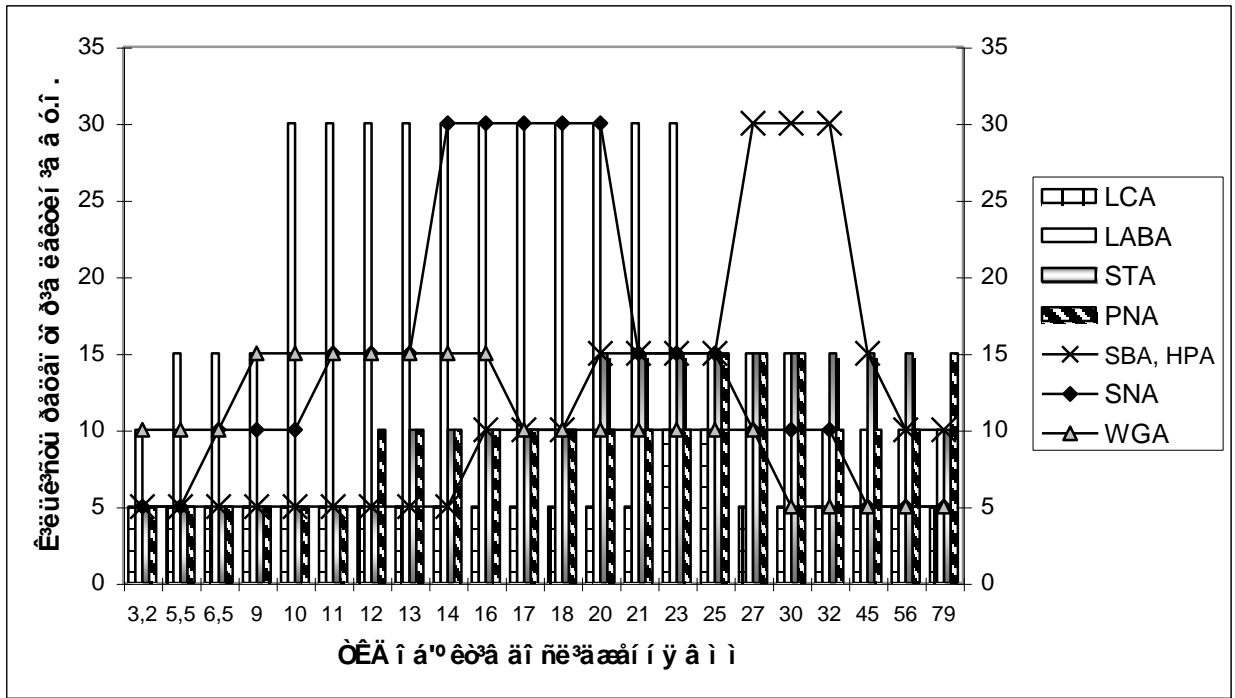


Рис. 4.82. Вміст рецепторів лектинів у цитоплазматичних включеннях епітеліоцитів бронхіогенних залоз.

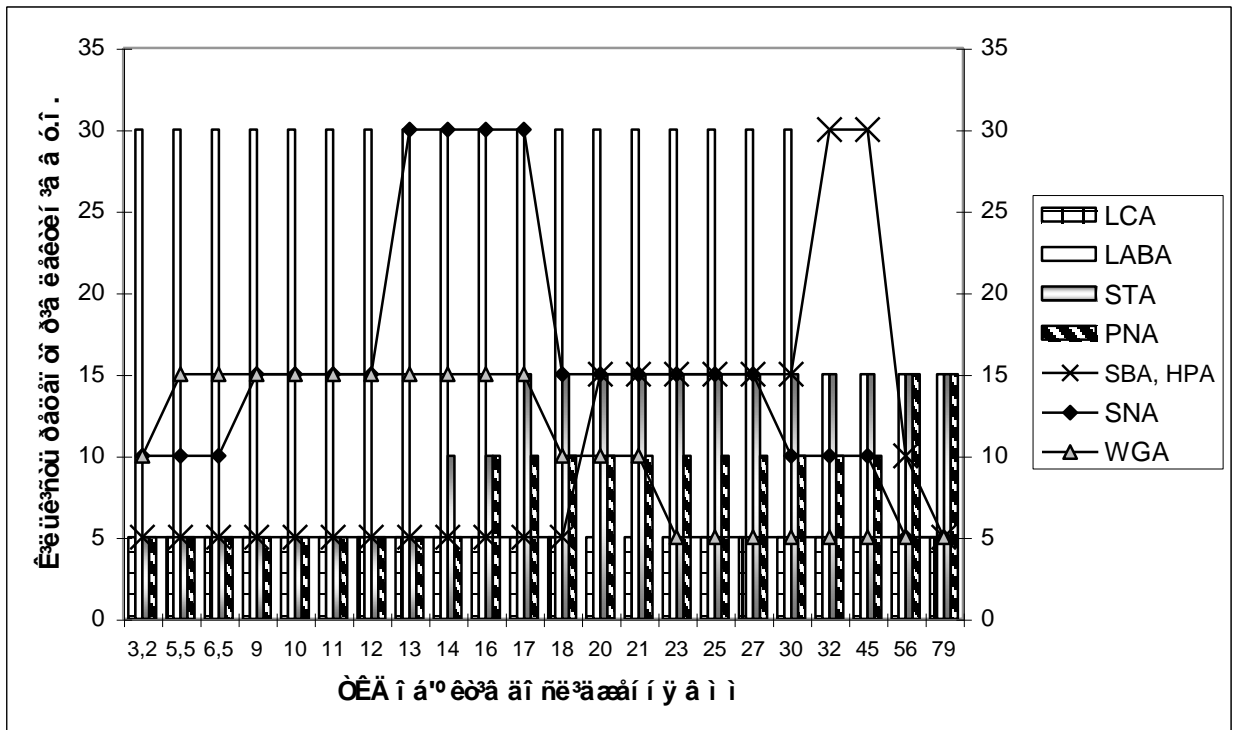


Рис. 4.83. Вміст рецепторів лектинів у цитоплазматичних включеннях епітеліоцитів щелепних відростків.



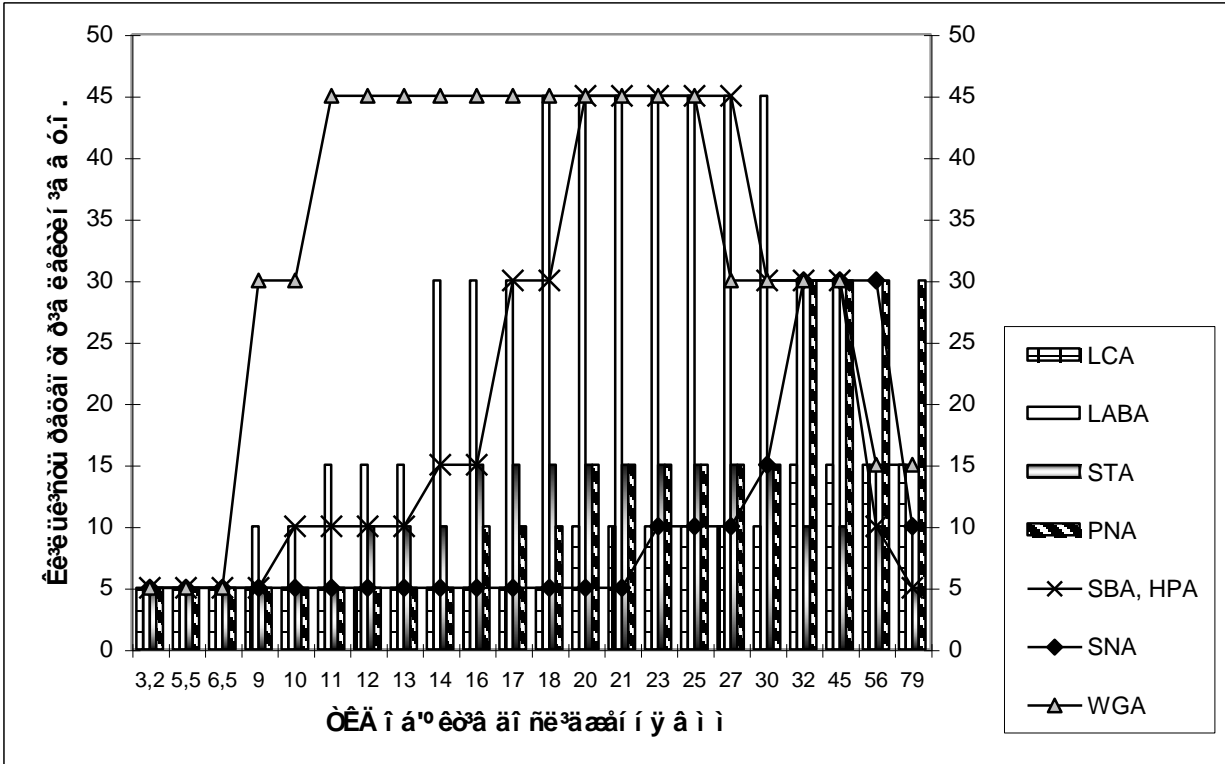


Рис. 4.84. Вміст рецепторів лектинів на цитолемі клітин переїпеліальної мезенхіми і ембріональної сполучної тканини бронхіогенних залоз.

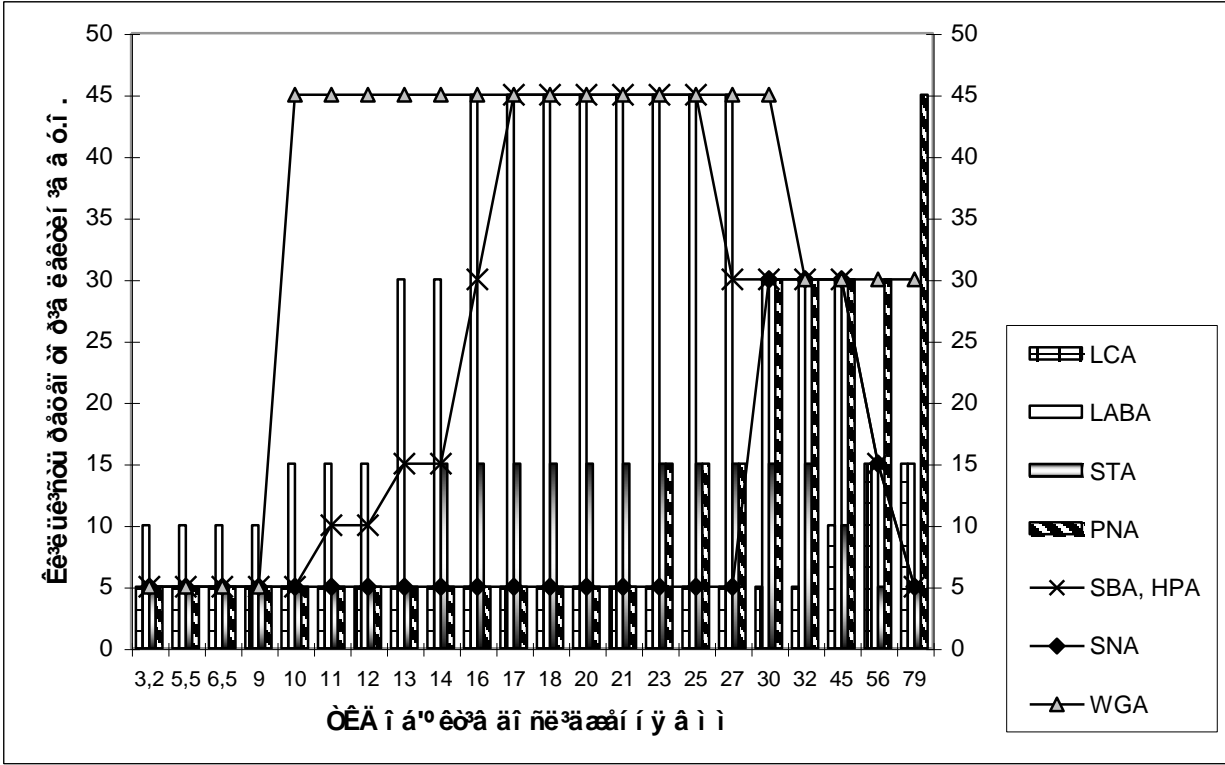


Рис. 4.85. Вміст рецепторів лектинів на цитолемі клітин переїпеліальної мезенхіми і ембріональної сполучної тканини щелепних відростків.

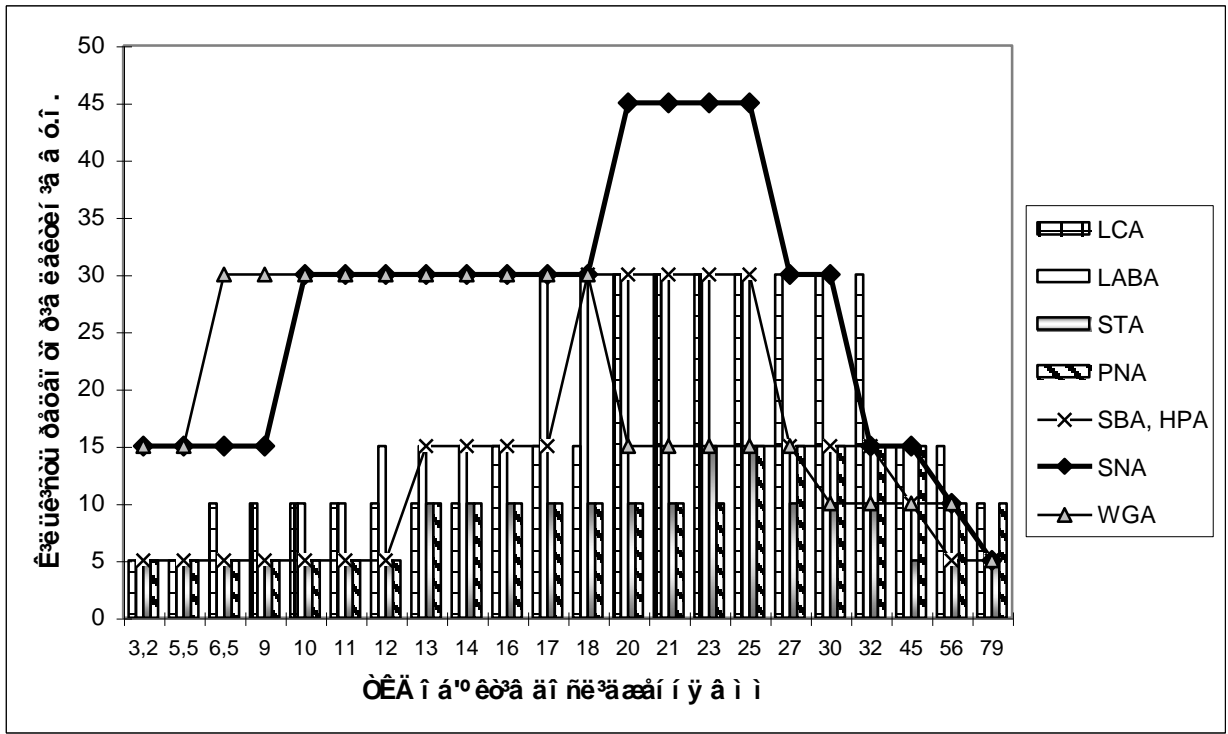


Рис. 4.86. Вміст рецепторів лектинів у цитоплазмі клітин переїпеліальної мезенхіми і ембріональної сполучної тканини бронхіогенних залоз.

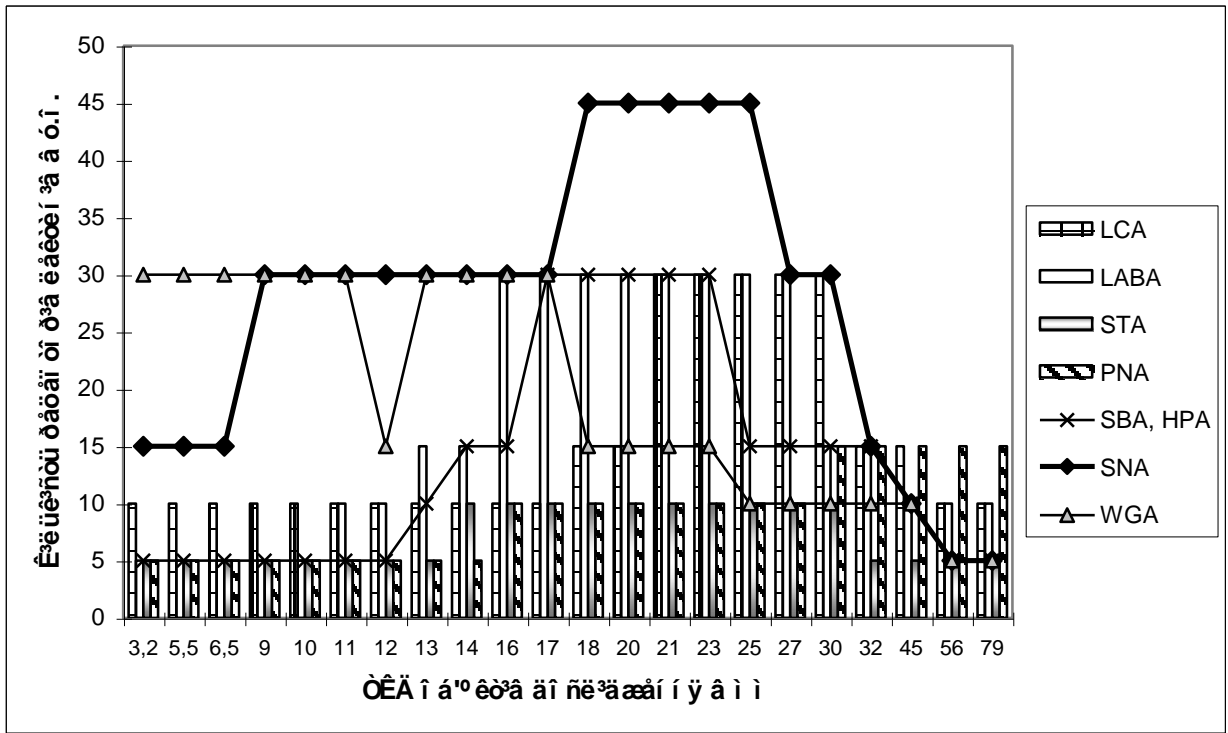


Рис. 4.87. Вміст рецепторів лектинів у цитоплазмі клітин переїпеліальної мезенхіми і ембріональної сполучної тканини щелепних відростків.

Результати статистичних порівнянь за парним критерієм Уїлкоксона (Т-критерій) подано в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Порівняння за двобічним Т-критерієм Уїлкоксона між вибірками кількісного вмісту рецепторів лектинів в епітелії зачатків бронхіогенних залоз та щелепних відростків у зародків та передплодів від 24 діб до 12 тижнів (3,2-79,0 мм ТКД)**

Назва структури	Епітелій зачатків бронхіогенних залоз											
	Апікальна поверхня				Базальна поверхня				Цитоплазматичні включення			
	Число пар	Критичне значення	Значення за критерієм	Характер вибірок	Число пар	Критичне значення	Значення за критерієм	Характер вибірок	Число пар	Критичне значення	Значення за критерієм	Характер вибірок
Рецептори лектинів сої (SBA) та виноградного слимака (HPA)												
Ротова порожнина апикальна поверхня	7	3	3	Одно- рідні								
Ротова порожнина: базальна мембрана					5	1	1	Одно- рідні				
Ротова порожнина включення									8	5	3	Одно- рідні
Рецептори лектину зав'язі пшениці (WGA)												
Ротова порожнина апикальна поверхня	1	1	1	Одно- рідні								
Ротова порожнина: базальна мембрана					6	1	1	Одно- рідні				
Ротова порожнина включення									-	-	-	Не одно- рідні

Продовження таблиці 4.2

Рецептори лектину бузини чорної (SNA)												
Ротова порожнина апикальна поверхня	1	1	1	Одно- рідні								
Ротова порожнина: базальна мембрана					6	1	1	Одно- рідні				
Ротова порожнина включення									-	-	-	Не одно- рідні
Рецептори лектину арахісу (PNA)												
Ротова порожнина апикальна поверхня	4	1	1	Одно- рідні								
Ротова порожнина: базальна мембрана					3	1	2	Одно- рідні				
Ротова порожнина включення									3	1	1	Одно- рідні
Рецептори лектину сочевиці (LCA)												
Ротова порожнина апикальна поверхня	1	1	1	Одно- рідні								
Ротова порожнина: базальна мембрана					5	1	1	Одно- рідні				
Ротова порожнина включення									-	-	-	Не одно- рідні
Рецептори лектину кори золотого дощу (LABA)												
Ротова порожнина апикальна поверхня	1	1	1	Одно- рідні								
Ротова порожнина: базальна мембрана					3	1	3	Одно- рідні				
Ротова порожнина									3	1	3	Одно- рідні

Продовження таблиці 4.2

включення												
Рецептори лектину бульб картоплі (STA)												
Ротова порожнина апикальна поверхня	3	1	5	Одно- рідні								
Ротова порожнина: базальна мембрана					2	1	2	Одно- рідні				
Ротова порожнина включення									2	1	2	Одно- рідні

Динаміка перерозподілу глікокон'югатів – рецепторів, використаних у дослідженні Лк – на Цл і в Цп клітин переїпітеліальної Мх та ЕСТ бронхіогенної групи залоз і щелепних відростків ротової порожнини в процесі їх диференціювання в перші 12 тижнів ембріогенезу показана на рис. 4.84-4.87.

Накопичення та зникнення рецепторів, використаних Лк у клітинах переїпітеліальної Мх та ЕСТ бронхіогенної групи залоз (рис. 4.84, 4.86) і щелепних відростків (рис. 4.85, 4.87), упродовж 12 тижнів ВУР є статистично однорідним. Результати статистичних порівнянь за парним критерієм Уїлкоксона (Т-критерій) подано в таблиці 4.3.

На основі цих фактів для аналізу епітеліо-мезенхімних відношень проведено зіставлення кількісного вмісту Лк-позитивних речовин в ЕЗ і МЗ бронхіогенної групи залоз та щелепних відростків ротової порожнини людини із дорослішанням (збільшення віку) об'єктів дослідження.

Порівняння рис. 4.80, 4.81, 4.84 та 4.85 показує, що існує явно виражена аналогія гістотопографії і перерозподілу рецепторів, використаних Лк у БМ Еп і на Цл клітин переїпітеліальної Мх та ЕСТ як бронхіогенної групи залоз, так і щелепних відростків ротової порожнини. Зіставлення рис. 4.78, 4.79,

Таблиця 4.3

**Порівняння за двобічним Т-критерієм Уїлкоксона між вибірками кількісного вмісту рецепторів лектинів у переіпітеліальних мезенхімних зачатках бранхіогенних залоз та щелепних відростків у зародків та передплодів від 24 діб до 12 тижнів (3,2-79,0 мм ТКД)**

Назва структури	Переіпітеліальна мезенхіма і ЕСТ бранхіогенної групи залоз							
	Цитолема				Цитоплазма			
	Число пар	Критичне значення	Значення за критерієм	Характер вибірок	Число пар	Критичне значення	Значення за критерієм	Характер вибірок
Рецептори лектинів сої (SBA) та виноградного слимака (HPA)								
Щелепні відростки цитолема	7	3	7	Однорідні				
Щелепні відростки цитоплазма					6	1	6	Однорідні
Рецептори лектину зав'язі пшениці (WGA)								
Щелепні відростки цитолема	3	1	2	Однорідні				
Щелепні відростки цитоплазма					7	3	7	Однорідні
Рецептори лектину бузини чорної (SNA)								
Щелепні відростки цитолема	2	1	3	Однорідні				
Щелепні відростки цитоплазма					3	1	2	Однорідні
Рецептори лектину арахісу (PNA)								
Щелепні відростки цитолема	1	1	1	Однорідні				
Щелепні відростки цитоплазма					1	1	1	Однорідні

## Продовження таблиці 4.3

Рецептори лектину сочевиці (LCA)								
Щелепні відростки цитолема	2	1	2	Однорідні				
Щелепні відростки цитоплазма					4	1	4	Однорідні
Рецептори лектину кори золотого дощу (LABA)								
Щелепні відростки цитолема	3	1	3	Однорідні				
Щелепні відростки цитоплазма					6	1	2	Однорідні
Рецептори лектину бульб картоплі (STA)								
Щелепні відростки цитолема	6	1	10	Однорідні				
Щелепні відростки цитоплазма					4	1	4	Однорідні

4.82 та 4.83 виявляє подібність гістотопографії та перерозподілу РЛ бузини чорної (SNA), сої (SBA), виноградного слимака (HPA), кори золотого дощу (LABA). Виняток складають РЛ сочевиці (LCA).

Послідовність накопичення та зникнення РЛ у Цп клітин ЕЗ бронхіогенних залоз, на їх АП та в цитоплазмі клітин ПЕМ і ЕСТ суттєво відмінні. Порівняння рис. 4.78, 4.80, 4.82, 4.84 і 4.86 виявляє закономірності, які повністю тотожні рис. 4.79, 4.81, 4.83, 4.85 і 4.87.

Таким чином, послідовність експресії і редукції ГПМ, які є рецепторами використаних Лк різної вуглеводної специфічності, їх кількість із дорослішанням (ростом) об'єктів дослідження упродовж перших 12 тижнів ВУР у зачатках бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз статистично достовірно не відрізняються від таких у зачатках ротової порожнини, яка розвивається із ектодерми. Наявність подібної закономірності в епітеліо-мезенхімних відношеннях бронхіогенних залоз людини дозволяє віднести їх епітеліальні закладки до похідних ектодерми.

## Підсумок

Таким чином, у всіх вивчених ЕЗ і МЗ бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, ротовій порожнині з її похідними і органів дихання впродовж перших 12 тижнів ембріогенезу відбувається зменшення розмірів Яд формуючих їх клітин відповідно до лінійної залежності. Диференціювання Еп і Мх відбувається подібним чином за рахунок появи клітин з Яд великих, середніх і маленьких розмірів [539].

У ранньому гістогенезі бронхіогенних залоз, структур ротової порожнини та органів дихання спостерігаються періоди інтенсивних перетворень Яд вмісту, ГП та біосинтетичних процесів: для бронхіогенних залоз – 50-57 доби та 10-11 тижні, для структур ротової порожнини – 57-62 доби та 11-12 тижні, для органів дихання – 43-45 доби та 11-12 тижні як критичні періоди епітеліо-мезенхімних взаємовідношень.

Каріометричними методами виявлена асинхронність та різна інтенсивність темпів диференціювання Еп і Мх зачатків бронхіогенних залоз, структур ротової порожнини та органів дихання; найбільша інтенсивність диференціювання Еп похідних бронхіогенних залоз визначається на 38-40 доби (10,0-11,0 мм тім'яно-куприкової довжини), 52-55 доби (23,0-25,0 мм тім'яно-куприкової довжини) і 10-11 тижнях (45,0-58,0 діб), а їхньої мезенхіми – на 42-45 доби (13,0-16,0 мм тім'яно-куприкової довжини), 50-57 доби (21,0-27,0 мм тім'яно-куприкової довжини) і 10-11 тижнях (45,0-58,0 мм тім'яно-куприкової довжини).

Ґрунтуючись на каріометричних даних за розмірами Яд клітин Еп і динамікою їх зменшення в даний період ембріогенезу можна віднести Еп бронхіогенних (ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ) залоз до похідних ектодерми. Регресійний аналіз показує, що Еп клітини похідних ектодерми (ротової порожнини та її похідних, органів дихання) та бронхіогенної групи залоз зменшують розміри своїх Яд майже аналогічно. Контактуючі з ектодермальним за своїм походженням Еп клітини Мх та ЕСТ ротової порожнини, органів дихання та



бранхіогенної групи залоз зменшують розміри Яд з однаковою інтенсивністю. Мх та ЕСТ у всіх досліджених органах розвивається асинхронно. Прилегла Мх та ЕСТ диференціюється швидше від Мх та ЕСТ, що віддалена від Еп. Віддалена від Еп зачатків Мх та ЕСТ зменшує розміри Яд клітин повільніше, ніж будь-яка прилегла Мх. Однаково у всіх досліджених органах об'єкт дослідження повинен вирости на більшу ТКД, щоби розміри Яд клітин прилеглої Мх зменшились подібно до Яд клітин ЕЗ.

Закономірним для I-го триместру ВУР бранхіогенної групи залоз і похідних ектодерми (структур ротової порожнини, органів дихання) є підтверджена регресійним аналізом каріометричних параметрів однакова інтенсивність зменшення розмірів ядер Еп клітин та клітин Мх.

Оцінений на основі каріометричних методів темп диференціювання Еп і Мх похідних всіх вивчених органів не є однаковим і проходить асинхронно. Існують періоди часу більш швидкого і менш інтенсивного диференціювання. До віку 43 діб (Пп 14,0 мм ТКД) у бранхіогенних (ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ) залозах, 62 діб (Пп 32,0 мм ТКД) у ротовій порожнині з її похідними і до 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД) в органах дихання темп диференціювання ЕЗ випереджає аналогічні МЗ. Після 46 діб (Пп 17,0 мм ТКД) у бранхіогенних залозах, 62 діб (Пп 32,0 мм ТКД) у ротовій порожнині з її похідними, 57 діб (Пп 27,0 мм ТКД) в органах дихання темп диференціювання МЗ переважає над епітеліальними. Динаміка диференціювання ЕЗ бранхіогенної групи залоз схожа до динаміки диференціювання ЕЗ ротової порожнини з її похідними, органів дихання та епідермісу шкіри об'єктів дослідження, які мають ектодермальне походження. Вік 50-57 діб та 10-11 тижнів для розвитку бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, 57-62 доби та 11-12 тижнів для розвитку ротової порожнини з її похідними, 43-45 діб і 11-12 тижнів для розвитку органів дихання – критичний за результатами двофакторного дисперсійного аналізу, так як в ці відрізки часу відмінності суттєві за обома чинниками. Бранхіогенні залози, ротова порожнина з її похідними і органи дихання розвиваються за тісної взаємодії Еп і Мх та ЕСТ.

Застосування ієрархічної класифікації свідчить, що диференціювання ЕЗ і МЗ споріднене з більш глибокою внутрішньою перебудовою Яд клітин порівняно до їх вікових змін.

Відомо, що Еп ентодермального походження і прилегла Мх впродовж перших трьох місяців ембріогенезу зберігають глибокий регіональний зв'язок, який проявляється однаковими розмірами Яд їх клітин. За результатами нашого дослідження – між ектодермальним за своєю природою Еп (ротової порожнини з її похідними, органів дихання, ектодерми шкіри) та прилеглою до нього Мх аналогічний зв'язок втрачається на третьому місяці ембріогенезу, коли проявляється статистична неоднорідність каріометричних параметрів клітин. Наявність подібної закономірності для бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз дозволяє віднести Еп бронхіогенної групи залоз до похідних ектодерми.

Закономірності ускладнення вуглеводного обміну аналогічні для всіх досліджених органів. Біосинтез Гг, який є енергетичним і пластичним матеріалом, із збільшенням віку об'єктів дослідження зростає, а потім змінюється біосинтезом більш складних сполук – ГП. Сумарна кількість ШИК-позитивних речовин у бронхіогенних залозах до 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД) більша в епітеліоцитах та потім переважає в клітинах ЕСТ, а після 10 тижнів (Пп 33,0-45,0 мм ТКД) знову зменшується в клітинах ЕСТ за рахунок прогресивного зниження біосинтезу Гг і ГП. До 10 тижнів ембріонального розвитку (Пп 33,0-45,0 мм ТКД) загальна кількість ШИК-позитивних речовин ротової порожнини та її похідних більша в клітинах ЕЗ, ніж МЗ за рахунок посиленого біосинтезу гомоглікану Гг. Після цього віку кількість ШИК-позитивних сполук зростає в клітинах Мх та ЕСТ, переважаючи над епітеліоцитами, за рахунок більш активного біосинтезу ГП і зниження продукції гомоглікану, хоча кількість останнього в клітинах ЕСТ більша, ніж в епітеліоцитах. У закладках органів дихання кількість Гг поступово збільшується і досягає максимуму в епітеліоцитах на 42-гу добу (Пп 13,0 мм ТКД), а в клітинах ЕСТ бронхів – до 47-ї доби (Пп 18,0 мм ТКД). Після цього

віку концентрація Гг знижується, змінюючись накопиченням ГП, кількість яких в епітеліоцитах неухильно повільно зростає. У клітинах ЕСТ депонування (накопичення) ГП до відносно високих цифр відбувається у віці від 47 до 62 діб (Пп 18,0-32,0 мм ТКД), випереджаючи накопичення в епітеліоцитах, але надалі знову зменшується, відстаючи кількісно від рівня ГП в клітинах ЕЗ. У віці від 47 до 62 діб (Пп 18,0-32,0 мм ТКД) загальна кількість ШИК-позитивних речовин теж вища в клітинах ЕСТ. Кількість синтезованого Гг і ГП та динаміка їх перерозподілу із збільшенням віку об'єктів дослідження в закладках ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ прирівнювана до аналогічних параметрів зачатків ротової порожнини з її похідними, органів дихання та епідермісу шкіри голови, які однозначно розвиваються із ектодерми.

Проведене дослідження лектиногістохімічних закономірностей диференціювання бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібної) залоз у ранньому пренатальному онтогенезі людини дає основу стверджувати, що в порівняльному аспекті хід морфогенезу бранхіогенних залоз людини упродовж досліджуваного періоду характеризується закономірною гістотопографічною зміною вуглеводного складу тканин Еп зачатків органів та прилеглої до неї Мх.

У динаміці пренатального морфогенезу за перерозподілом та кількістю глікополімерів – рецепторів Лк бранхіогенні залози схожі до зачатків структур ротової порожнини. Найбільшу ступінь вираження мають кінцеві передуювані залишки рецепторів Лк бузини чорної (SNA) і зав'язі пшениці (WGA), специфічних до N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти і меншою мірою до β-D-галактози та лектину арахісу (PNA), специфічного до β-D-галактози. За характером закономірностей зміни вуглеводного складу Еп і Мх зачатків бранхіогенних залоз простежується часова (вікова) і гістотопографічна тотожність із характером закономірностей зміни вуглеводного складу Еп і Мх зачатків ротової порожнини та її похідних, які мають ектодермальне походження. Все це, на наш погляд, дозволяє стверджувати, що вся бранхіогенна група залоз людини має ектодермальне походження.

### Список авторських праць

12. Олійник І.Ю. Кореляційний аналіз міжтканинних взаємовідношень у ранньому ембріональному гістогенезі бронхіогенної групи залоз людини / І.Ю.Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 71-72.
13. Олійник І.Ю. Міжтканинні кореляції в ранньому пренатальному онтогенезі закладок бронхіогенної групи залоз людини / І.Ю.Олійник // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 101-105.
14. Олійник І.Ю. Морфометричний аналіз міжтканинних взаємовідношень “епітелій-мезенхіма” ротової порожнини людини в ранньому пренатальному періоді онтогенезу / І.Ю.Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 83-86.
15. Олійник І.Ю. Характеристика біометричних показників епітеліомезенхімних відношень у ранньому гістогенезі похідних різних зародкових листків людини / І.Ю.Олійник // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 3-4. – С. 266-270.
16. Олійник І.Ю. Порівняльна оцінка періодизації ембріонального матеріалу за темпами його диференціювання на основі каріометричних даних ембріогенезу бронхіогенної групи залоз людини / І.Ю.Олійник, Ю.Т.Ахтемійчук, Л.О.Філіпова // Вісн. морфології. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 323-327.
17. Олійник І.Ю. Актуальні проблеми гістологічної ембріології / І.Ю.Олійник // Матер. І Міжнарод. наук.-практ. конф. “Наук. потенціал світу – 2004” (01-15 листопада 2004 р.). – Т. 34. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. – С. 30-31.
18. Олійник І.Ю. Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень щитоподібної залози людини / І.Ю.Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2006. – Т. 5, № 3. – С.64-68.
19. Олійник І.Ю. Особливості експресії вуглеводних детермінант закладки загруднинної залози людини в пренатальному онтогенезі / І.Ю.Олійник // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. IV. – С.126-131.
20. Олійник І.Ю. Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень загруднинної залози людини / І.Ю.Олійник // Бук. мед. вісник.

– 2006. – Т. 10, № 3. – С. 128-132.

21. Олійник І.Ю. Цитотопографія рецепторів лектинів у процесі раннього ембріонального гістогенезу прищитоподібних залоз людини / І.Ю.Олійник, Ю.Т.Ахтемійчук // Медицина сьогодні і завтра. – 2006. – № 3-4. – С. 37-41.

22. Олійник І.Ю. Рецептори лектину зав'язі пшениці (WGA) та арахісу (PNA) в пренатальному онтогенезі загруднинної залози людини / І.Ю.Олійник // Матер. Міжнарод. наук.-практ. конф. “Актуальні проблеми сучасних наук: теорія і практика – 2006” (16-30 червня 2006 р.). – Т. 5. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006.– С. 44-47.

23. Олійник І.Ю. Інтегративний підхід у вивченні лектиногістохімічних характеристик перетворень щитоподібної залози людини в пренатальному онтогенезі / І.Ю.Олійник // Клін. та експерим. патологія. – 2006. – Т.5, №2. – С. 67-71.

24. Олійник І.Ю. Зміна вуглеводного складу тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу загруднинної залози людини / І.Ю.Олійник // Матеріали III Міжнарод. Пироговських читань (Вінниця, 5-6 жовтня 2006 р.) / Вісн. морфології. – 2006. – Т.1 2, № 2. – С. 231-235.

25. Олійник І.Ю. Лектиногістохімічні характеристики епітеліальних кліток тимуса на етапах постнатального онтогенеза / І.Ю.Олійник // International Journal on Immunorehabilitation. – 2004. – V. 6, № 1. – P. 36.

26. Олійник І.Ю. Зміна вуглеводного складу тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу щитоподібної залози людини / І.Ю.Олійник // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. – С.87-90.

27. Олійник І.Ю. Лектиногістохімічні властивості тканин в процесі раннього ембріонального гістогенезу паращитовидних залоз людини / І.Ю.Олійник // Сб. матер. Міжнарод. наук.-практ. конф. „Акт. пробл. морфол.”, посв. 85-летию Белорусского ГМУ (23-24 листопада 2006 г.). – Минск: БГМУ, 2006. – С. 117-118.

28. Олійник І.Ю. Інтегративний підхід у вивченні лектиногістохімічних характеристик перетворень загруднинної залози людини в пренатальному

онтогенезі / І.Ю.Олійник, Ю.І. Коваль // Акт. питання клін. та експерим. медицини: матер. 87-ї підсум. конф. науковців БДМУ. – Чернівці: БДМУ, 2006. – С. 63-68 .

29. Олійник І.Ю. Рецептори лектину зав'язі пшениці (WGA) та арахісу (PNA) в пренатальному онтогенезі щитоподібної залози людини / І.Ю.Олійник // Матер. наук. конф. “Наука: теорія і практика – 2006” (21-31 серпня 2006 р.). – Т. 9. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – С. 37-39.

30. Олійник І.Ю. Изменение углеводного состава тканей в процессе раннего эмбрионального гистогенеза тимуса человека / И.Ю.Олійник // Матер. VIII Конгр. Междунар. Асоц. морфологов (Орёл, 15 сентября 2006 г.) / Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 95.

31. Олійник І.Ю. Содержание рецепторов лектинов в закладке околощитовидных желез человека в ходе раннего пренатального онтогенеза / И.Ю.Олійник // Морфология. – 2006. – Т. 130, № 5. – С. 66-67.

32. Олійник І.Ю. Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень прищитоподібних залоз людини / І.Ю.Олійник // Світ медицини та біології. – 2007. – № 2. – С. 28-32.

33. Олійник І.Ю. Ембріотопографічні перетворення бронхіогенної групи залоз за даними лектиногістохімічного дослідження / І.Ю.Олійник // Вісн. морфології. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 20-26.

## РОЗДІЛ 5

### МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ВИНИКНЕННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД ТА АНАТОМІЧНИХ ВАРІАНТІВ БРАНХІОГЕННОЇ ГРУПИ ЗАЛОЗ

#### 5.1. Передумови патологічного морфогенезу бронхіогенних залоз

Теорія критичних періодів є одним із важливих аспектів у дослідженнях ембріогенезу [469]. На основі проведеного нами дослідження і аналізу даних літератури, де описуються випадки різноманітних вад бронхіогенної групи залоз, вважаємо, що аномалії розвитку, вади виникають тоді, коли, згідно з теорією критичних періодів, закладки органів найбільш активно розвиваються при виникненні їх із групи малоспеціалізованих клітин, встановлюється їх форма, співвідношення частин. Передумовами і причиною їх виникнення є результат відхилення від нормального органогенезу. Ми поділяємо думку [462], що більшість аномалій виникає впродовж перших двох місяців ембріогенезу, оскільки цей період характеризується інтенсивним формуванням всіх органів та систем, і тому ембріон найбільш чутливий до різноманітних шкідливих впливів [463].

Під визначенням „вада розвитку” сьогодні розуміють стійкі морфологічні зміни окремих органів, систем всього організму, які виходять за межі існуючих уяв про певну будову органів і супроводжуються вираженими у більшій або меншій мірі порушеннями їх функцій [468-469]. Вивчення нормального ембріогенезу бронхіогенної групи залоз ми проводили на ембріональному матеріалі, який отриманий за умови відсутності впливів несприятливих пошкоджувальних чинників на організм жінки під час вагітності. Тому конкретних природжених вад бронхіогенних залоз нами не виявлено. Однак вивчення їх пренатального онтогенезу дає підґрунтя для висловлення певних припущень з цього приводу.

У ході проведеного дослідження ембріогенезу ШЦЗ (розділ 3 і 4) ми акцентували увагу на те, що одночасно з органогенезом ШЦЗ формується і

щито-язикова протока. Остання, розміщуючись позаду непарного горбика язика, виявлена у Зр 7,0-8,0 мм ТКД (35-36-та доби ВУР). У процесі міграції закладки ЩЗ протока стає довша і тонша, просвіт її звужується і не поширюється безпосередньо на закладку самої ЩЗ. Вже в цьому періоді ВУР щито-язикова протока переходить у тяж, який у каудальному кінці втрачає зв'язок і відділяється шаром Мх від пірамідного відростка зачатка ЩЗ. Останній широкою основою переходить безпосередньо у власне зачаток ЩЗ. У більш пізніх зародків протока відсутня.

**На нашу думку, саме взаємодія в цей період щито-язикового тяжа та сусідніх закладок органів даної топографо-анатомічної ділянки і створює декілька морфологічних передумов розвитку патології ЩЗ.**

**Перш за все, це стосується взаємодії із закладкою під'язикової кістки, яку ми виявили вже в Зр 12,0 мм ТКД (40-ва доба ВУР) дорсальніше щито-язикового тяжа. Ріст закладки під'язикової кістки у двох напрямках – вентрально і вниз (каудально), дозволяє їй заглиблюватись у щито-язиковий тяж (чи протоку) і розділяти його на дві частини: верхню – майбутній щито-язиковий канал і нижню – майбутній пірамідний відросток ЩЗ. Водночас під'язикова кістка вступає в тісну взаємодію з щито-язиковим тяжем, занурюється в нього та змінює його напрям, тягнучи за собою фрагменти тяжа. Останні, за умови їх патології, перетворюються в патологічно змінені та розміщені в нетипових місцях аберантні частки ЩЗ.**

**Приклад такої взаємодії виявлений у Зр 13,0 мм ТКД (42-га доба ВУР), коли щільний щито-язиковий тяж зберігся в краніальному відділі, дещо виступаючи в порожнину ротоглотки, а в каудальному відділі пройшла надзвичайно сильна його редукція. Остання захопила, окрім каудального відділу щито-язикового тяжа, і центральний відділ закладки ЩЗ, який зв'язував частки. Як наслідок, зачатки правої та лівої часток ЩЗ виявилися повністю роз'єднані. На нашу думку, така інтенсивна редукція (атрофія) щито-язикового тяжа нижче зачатка**



під'язикової кістки може послужити ембріоморфологічною передумовою виникнення природжених гіпоплазії чи аплазії ЩЗ, а завершення зародкового періоду розвитку (Зр 12,0-13,0 мм ТКД; 40-42-га доби ВУР) можна визнати першим критичним періодом ембріогенезу ЩЗ.

Ми виявили випадок редукції і фрагментації щито-язикового тяжа, коли під'язикова кістка, маючи відносно великі розміри, значно виступала вперед і тіснила собою щито-язиковий тяж у Пп 23,0 мм ТКД. Фрагменти останнього були розміщені вентрально відносно тіла під'язикової кістки. Над під'язиковою кісткою, поперед неї і під нею виявили додаткові епітеліальні зачатки, що нагадували тканину ЩЗ і були з'єднані між собою та з пірамідним відростком ЩЗ сполучною тканиною. Сліпа ямка своїм нижнім кінцем впиралась у тяж епітеліальних клітин, що теж нагадував тканину ЩЗ. Цей тяж, при допомозі ніжних волокон ЕСТ, з'єднувався із додатковою часткою, розміщеною над тілом під'язикової кістки. Отже, редукція з фрагментацією щито-язикового тяжа виступають ще однією з морфологічних передумов виникнення додаткових часточок ЩЗ, які за життя не розпізнаються, а виявляються клінічно тільки під час патологічних змін.

Затримка зачатком під'язикової кістки ембріонального зачатка ЩЗ у ділянці кореня язика, внаслідок чого зачаток ЩЗ не опускається на передню поверхню шиї, а залишається в зоні сліпого отвору язика, служить передумовою розвитку природженого зоба кореня язика. У такому випадку, на нашу думку, можливим є неопущення як частини, так і всього зачатка ЩЗ, а згідно з даними літератури [474] така дистопія ЩЗ іноді супроводжується і аномалією ембріонального розвитку всього тиреоїдного апарату.

Простежене топографо-анатомічне співвідношення розвитку ЩЗ із суміжними органами в Пп 27,0 мм ТКД і більше дозволило нам вперше установити вплив закладки перснесподібного хряща на фрагментацію

каудальної частини щито-язикового тяжа з прогностично можливим наступним формуванням аберантних часток ЩЗ, їх дистопією або передумовою виникнення природжених гіпоплазії чи аплазії ЩЗ. З огляду на надлишково-інтенсивний розвиток дуги перснеподібного хряща в Пп 27,0-36,0 мм ТКД (57-63-тя доби ВУР) цей період, на нашу думку, можна визначити як ще один критичний період у розвитку ЩЗ з можливістю створення морфологічних передумов розвитку її патології.

До морфологічних передумов виникнення патології ЩЗ, на нашу думку, слід віднести й інкорпорацію тканини щито-язикового тяжа в закладки суміжних із нею органів. Так, в одного із Пп 40,0 мм ТКД нами виявлено інкорпорацію тканини щито-язикового тяжа між охрястям і хрящем під'язикової кістки, додаткові частки і пірамідний відросток на пластинці щитоподібного хряща.

У передплодовому періоді ми не виявили жодного випадку необлітерованої щито-язикової протоки, а знаходили щито-язиковий тяж різного ступеня фрагментації. Розміщення фрагментів щито-язикового тяжа (додаткові частки і пірамідний відросток) характеризується індивідуальними особливостями. Вони можуть розміщуватися не тільки спереду під'язикової кістки, але і під, і над під'язиковою кісткою, всередині її, на дузі перснеподібного хряща, на зовнішній поверхні пластинки щитоподібного хряща по серединній лінії, а також зліва і справа від неї. Все це, у випадку розвитку патологічного процесу, буде, безсумнівно, визначати строго індивідуальну клінічну картину.

Описані нами в підрозділах 3.1 і 3.2 тісні взаємодії ЩЗ у процесі органогенезу з вентральною аортою, примітивною дугою аорти, внутрішніми поверхнями спільних сонних артерій пояснюють виникнення рідкісних випадків загруднинних зобів та інших зобів ектопічної локалізації.

Проведене дослідження утвердило нас у правильності поглядів T.W.Sadler [22] на морфологічні передумови та можливість розвитку природжених вад ЗЗ та вад ПЩЗ. Очевидно правильним, на нашу думку, є проведення клінічних паралелей природжених вад глоткової ділянки з акцентуванням уваги на зміщення тканини ЗЗ і ПЩЗ. Оскільки залозиста тканина, що походить із глоткових кишень, мігрує упродовж ембріогенезу, додаткові залози чи залишки залозистих тканин часто можуть затримуватися на шляху свого переміщення. Це особливо характерно для ЗЗ, що може зберегти шийну локалізацію, а також для ПЩЗ. Окрему групу складає „синдром III та IV глоткових кишень” (синдром Ді Джордже), який включає гіпоплазію або відсутність ЗЗ та ПЩЗ.

Під час вивчення серії гістологічних зрізів ЗЗ Пп 48,0 мм ТКД у периферичних відділах паренхіми її часток нами виявлено поодинокі (3 у правій і 2 у лівій) скупчення клітин (по 6-10 у кожному) округлої форми, зі світлими ядрами, оточені по периферії 1-2 рядами клітин мезенхіми. Ці скупчення віддалено нагадують фолікули. Оскільки в жодній з інших досліджених серій гістологічних препаратів подібних утворень ми не виявили, то є можливим припустити, що ці скупчення надалі могли б призвести до аномалії розвитку ЗЗ і послужити субстратом для виникнення аденоматозних утворень, які іноді трапляються в дорослих.

Ділянка розміщення ПЩЗ IV обмежена їх коротким шляхом міграції. Тому і природжені ектопії ПЩЗ IV є рідкісними. У проведеному нами дослідженні ПЩЗ IV трапляються на задній поверхні верхнього полюса частки ЩЗ у латеро-крикоїдній, латеро-фарингеальній або інтер-крико-тиреоїдній позиції. Ми не виявили випадків ектопії ПЩЗ IV, але, згідно з [148], у виняткових випадках (менше 1%) вони локалізуються над верхнім полюсом частки ЩЗ та в 1-4% спостережень виявляються більш дорсальніше, за глоткою або стравоходом.

Високі і низькі ектопії ПЩЗ III, зв'язані з ходом міграції зачатка ЗЗ і ПЩЗ, протяжністю від кута нижньої щелепи до перикарда. До

морфологічних передумов розвитку їх патології, на наш погляд, можуть бути віднесеними всі чинники, які сприяють сповільненню опускання нижніх ПЩЗ та призводять до високих ектопій по ходу каротидного футляра, від кута нижньої щелепи до нижнього полюса частки ЩЗ. Частота високих ектопій, зумовлених недостатньою міграцією зачатка, не перевищує, згідно з даними [486], 1-2%. На противагу цьому, якщо відділення ПЩЗ від ЗЗ затримується, нижні ПЩЗ можуть дислокуватися в передньому середостінні на різній глибині. Інші варіанти шийних або медіастинальних ектопій ПЩЗ є ще більш рідкісними [148] і зазвичай стосуються додаткових ПЩЗ.

У ході дослідження для нижньої пари ПЩЗ нами встановлено випадки як однобічного, так і двобічного залягання ПЩЗ III у плодів прямо під нижніми полюсами часток ЩЗ. Морфологічну передумову такої локалізації ми бачимо в дещо пізнішому роз'єднанні зачатків ПЩЗ III із зачатками ЗЗ, а критичним періодом у розвитку ПЩЗ III вважаємо момент втрати її зв'язку з верхнім полюсом ЗЗ у Пп 14,0-17,0 мм ТКД (43-46-та доби ВУР).

Окрім виявлення ембріотопографічних передумов патології бронхіогенних залоз, у ході дослідження нами вперше був оцінений на основі каріометричних методів темп диференціювання епітеліальних і мезенхімних похідних всіх вивчених органів, який не є однаковим і проходить асинхронно. Існують періоди часу більш швидкого і менш інтенсивного диференціювання.

До віку 43 діб (Пп 14,0 мм ТКД) у бронхіогенних (щитоподібній, загруднинній, прищитоподібних) залозах темп диференціювання ЕЗ випереджає аналогічні мезенхімні. Після 46 діб (Пп 17,0 мм ТКД) у бронхіогенних залозах темп диференціювання МЗ переважає над епітеліальними. Динаміка диференціювання ЕЗ бронхіогенної групи залоз схожа до динаміки диференціювання ЕЗ ротової порожнини з її похідними, органів дихання та епідермісу шкіри об'єктів дослідження, які мають ектодермальне походження. Вік 50-57 діб та 10-11 тижнів для розвитку бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз –

критичний за результатами двофакторного дисперсійного аналізу, оскільки в ці відрізки часу відмінності суттєві за обома чинниками.

## **5.2. Розвиток анатомічних варіантів бранхіогенних залоз**

Вивчення макроскопічної будови органів у сучасній анатомії залишається актуальним і перспективним, оскільки мікро- й ультра-мікроскопічна анатомія повністю не розкривають багатогранності анатомічної мінливості. Мінливість структур тіла – явище біологічне, яке склалося в процесі еволюції. Вивчення форм і факторів мінливості організму – комплексне завдання сучасної анатомії та антропології, а макроскопічні методи дослідження не тільки не вичерпали своїх можливостей, але і не втратили дослідницьких пріоритетів у зв'язку з тим, що межують із хірургією та іншими галузями клініки.

Значне зростання захворювань ЩЗ, ЗЗ особливо після Чорнобильської катастрофи, визначає підвищену зацікавленість дослідників до подальшого вивчення її структури і функції за умов норми та патології, а відомі наукові дані з анатомії, гістології та ембріології бранхіогенних залоз, незважаючи на їх велике прикладне значення, у даний час не задовольняють запити практичної хірургії. Різноманітність топографо-анатомічних взаємовідношень органів і тканин шиї потребують нових даних про їх анатомію.

Матеріалом для даного фрагменту дослідження послужили 199 препаратів Пп та Пл людини. Органок комплекси ділянок шиї були взяті для виготовлення серій гістологічних препаратів (Пп) та макроскопічного дослідження (Пл). Дослідження проведено на базі Чернівецького обласного дитячого патолого-анатомічного бюро і кафедри патологічної анатомії та судової медицини Буковинського державного медичного університету. Вивчали тільки ті випадки, коли причина смерті не була пов'язана з патологією групи бранхіогенних (ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ) залоз. Застосовували методи звичайного і тонкого препарування під контролем бінокулярної лупи,

мікроскопії, морфометрії та графічного замальовуванням варіантної анатомії досліджуваних органів [568]. Проведене дослідження закономірностей ембріонального морфогенезу бронхіогенної групи залоз людини послужило поштовхом до спроби вивчити і показати можливі варіанти форми ЩЗ, ЗЗ і ПЩЗ у пренатальному онтогенезі.

**Вивчення ходу пренатального ембріогенезу ЩЗ дозволяє сказати, що багатогранність її варіантів форми значною мірою зумовлюється характером формування та редукції щито-язикової протоки. Остання, розміщуючись позаду непарного горбика язика, виявлена у Зр 7,0-8,0 мм ТКД. Вже в цьому періоді ВУР щито-язикова протока переходить у тяж, який у каудальному кінці втрачає зв'язок і відділяється шаром Мх від пірамідного відростка зачатка ЩЗ. Останній широкою основою переходить безпосередньо у власне зачаток закладки ЩЗ.**

**Надалі у створенні варіантів форми ЩЗ беруть участь сусідні зачатки органів даної топографо-анатомічної ділянки. Власне, одну із важливих ролей у формоутворенні ЩЗ відіграє під'язикова кістка, зачаток якої появляється вже у Зр 12,0 мм ТКД позаду щито-язикового тяжа та переходить з ним до тісного взаємозв'язку.**

**У подальшому під'язикова кістка росте у двох напрямках – вентрально і вниз (каудально), що дозволяє їй заглиблюватись у щито-язиковий тяж (чи протоку) і розділяти його на дві частини: верхню – майбутній щито-язиковий канал і нижню – майбутній пірамідний відросток ЩЗ.**

**Вже у Зр 13,0 мм ТКД ми виявляли дещо виступаючий у порожнину ротоглотки, щільний щито-язиковий тяж, що зберігся у своєму краніальному відділі. У каудальному відділі пройшла настільки сильна редукція тяжа, що захопила і центральний відділ зачатка ЩЗ, який зв'язував частки. Як наслідок – зачатки правої та лівої часток ЩЗ виявилися повністю роз'єднаними. Щито-язиковий тяж розміщувався попереду зачатка під'язикової кістки. Темп розвитку ЩЗ наприкінці**

зародкового періоду різко зростає. Розпізнаними стають основні варіанти форми ЩЗ (з перешийком і без перешийка).

Початок Пп періоду характеризується не тільки інтенсивністю розвитку ЩЗ, але й появою деяких особливостей. ЩЗ тісно прилягає до хрящів гортані і трахеї; своєю зовнішньою поверхнею зліва тісно стикається з блукаючим нервом, межує зі спільною сонною артерією та ПЩЗ [569]; нижній полюс ЩЗ прилягає до відповідних правої і лівої часток ЗЗ; перешийок своєю ввігнутою поверхнею щільно прилягає до перснеподібного хряща і хрящів трахеї.

На сагітальних серійних зрізах Пп 23,0 мм ТКД ми зустріли випадок редукції і фрагментації щито-язикового тяжа. Його фрагменти були розміщені вентрально відносно тіла під'язикової кістки. Над під'язиковою кісткою, поперед неї і під нею виявили додаткові Еп зачатки, що нагадували тканину ЩЗ і були з'єднані між собою та з пірамідним відростком ЩЗ сполучною тканиною. Сліпа ямка своїм нижнім кінцем впиралась у тяж Еп клітин, що теж нагадував тканину ЩЗ. Цей тяж при допомозі волокон ЕСТ з'єднувався із додатковою часткою, розміщеною над тілом під'язикової кістки. Сама під'язикова кістка, маючи відносно великі розміри, значно виступала вперед і тіснила собою щито-язиковий тяж.

Із збільшенням віку Пп (27,0 мм ТКД і більше) окрім під'язикової кістки на формотворення ЩЗ здійснює впливи і дуга перснеподібного хряща, яка вже у Пп 30,0 мм ТКД починає відтісняти щито-язиковий тяж вперед у його каудальному відділі.

Вже в Пп 36,0 мм ТКД ми виявили пірамідний відросток, який складався ніби з двох частин: перша – відходила від правої частки ЩЗ, на межі між нею і перешийком, піднімалася вгору під дугою перснеподібного хряща і розміщувалася зовні від серединної лінії; друга – була продовженням пірамідного відростка, який переривався в ділянці перснеподібного хряща і знову з'являвся на передній поверхні

щитоподібного хряща, не доходячи до його вирізки. У цілому складається враження, що дуга перснєподібного хряща, виступаючи вперед над перешийком ЩЗ, ніби розриває цей тяж, внаслідок чого фрагменти каудального відділу щито-язикового тяжа зміщуються латерально (і вправо, і вліво).

В одного із Пп 40,0 мм ТКД нами виявлено інкорпорацію тканини щито-язикового тяжа між охрястям і хрящем під'язикової кістки, додаткові частки і пірамідний відросток на пластинці щитоподібного хряща. Пірамідний відросток з'єднувався з лівою часткою ЩЗ.

У передплодовому періоді ми не виявили жодного випадку необлітерованої щито-язикової протоки, а знаходили щито-язиковий тяж різного ступеня фрагментації. Розміщення фрагментів щито-язикового тяжа (додаткові частки і пірамідний відросток) характеризується індивідуальними особливостями. Вони можуть розміщуватися не тільки спереду під'язикової кістки, але і під, і над під'язиковою кісткою, всередині її, на дузі перснєподібного хряща, на зовнішній поверхні пластинки щитоподібного хряща по серединній лінії, а також зліва і справа від неї.

Наприкінці передплодового періоду ВУР ЩЗ приймає метеликоподібну чи підковоподібну форми або може розміщуватись у вигляді півкільця з добре вираженими частками, які в кожному випадку без різких меж переходять у перешийок.

У плодовому періоді щито-язиковий тяж ми не виявили жодного разу. Швидше за все, багатогранність варіантів форми ЩЗ плодового періоду зумовлюється, на наш погляд, його безпосередньою участю. Ще на початку плодового періоду ЩЗ з одночасним зростанням її лінійних розмірів за формою схожа на "метелика" або літеру "Н" (рис. 5.1 і 5.2).



Рис. 5.1. Метеликоподібна форма щитоподібної залози плода 320,0 мм ТКД.  
Макропрепарат. Зб. 4,5<sup>x</sup>:

1 – частки щитоподібної залози; 2 – щитоподібний хрящ; 3 – трахея;  
4 – спільна сонна артерія; 5 – внутрішня яремна вена.

Рис. 5.2. Щитоподібна залоза у формі літери „Н” плода 248,0 мм ТКД.  
Макропрепарат. Зб. 4,5<sup>x</sup>:

1 – частки щитоподібної залози; 2 – перешийок; 3 – щитоподібний хрящ;  
4 – трахея; 5 – спільна сонна артерія; 6 – внутрішня яремна вена.

Рис. 5.3. Підковоподібна форма щитоподібної залози плода 295,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 3,5<sup>x</sup>:

1 – щитоподібна залоза; 2 – нижня прищитоподібна залоза (права); 3 – щитоподібний хрящ; 4 – трахея; 5 – спільні сонні артерії; 6 – внутрішні яремні вени.

Під впливом внутрішньоорганного диференціювання і прилеглих структур ЩЗ набуває дефінітивної форми. Зростаюча васкуляризація органа передуює формуванню фолікулів. Лінійні розміри ЩЗ швидко зростають, виділяються бокові частки та перешийок. До попередніх форм ЩЗ прибавляється ще підковоподібна форма (рис. 5.3).

**Майже в п'ятій частині спостережень ЩЗ має вигляд півкільця (поперечного тяжа) майже без диференціювання на праву і ліву частки (рис. 5.9).**

**Інтенсивність розвитку ЩЗ у плодовому періоді відносно висока завдяки зростанню, в основному, маси її бокових часток [570].**

**У другій половині плодового періоду в 11% об'єктів спостерігається наявність пірамідного відростка як з право-, так і лівобічним розміщенням (рис. 5.4). Форма пірамідного відростка досить різноманітна.**

**Найчастіше вона**

відповідає своїй назві та має більш широку основу, яка поступово звужується і переходить у тоненький сполучнотканинний тяж, яким і фіксується залежно

Рис. 5.4. Пірамідальна форма часток і перешийка щитоподібної залози плода 150,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 3,5<sup>х</sup>:

1 – права і ліва пірамідальні частки щитоподібної залози; 2 – пірамідальна форма перешийка; 3 – щитоподібний хрящ; 4 – трахея; 5 – спільні сонні артерії; 6 – внутрішні яремні вени.

**від місця локалізації. Пірамідний відросток переважно складається із тканини ЩЗ із виповненими колоїдом типовими фолікулами різної форми та розмірів. Зрідка тканину ЩЗ можна визначити тільки порівняно з навколишніми утвореннями за посиленням забарвленням клітин ЩЗ карміном. У пірамідних відростках ЩЗ окрім залозистої і сполучної тканини іноді трапляються і м'язові пучки. Часточки ЩЗ різноманітні за величиною та формою. Фолікули в часточках розділені ще незрілою сполучною тканиною. По периферії ЩЗ виявляється велика кількість судин великого і середнього калібру. Кровоносні судини, проникаючи в товщу органа, зумовлюють відносно швидкий ріст бокових часток ЩЗ.**

**Таким чином, у плодовому періоді на фоні специфічного диференціювання ЩЗ і всіх прилеглих органів виявлені чотири основні форми ЩЗ: а) метеликоподібна; б) у вигляді літери „Н”; в) підковоподібна; г) пірамідальна. Індивідуальні варіації форми ЩЗ наприкінці пренатального періоду онтогенезу людини, по суті, вже**

**закладені в попередніх (зародковому і передплодовому) періодах ВУР, а процеси формотворення ЩЗ мають своє продовження і в постнатальному періоді онтогенезу людини з виникненням численних варіантів зовнішньої будови [571], що необхідно враховувати при виборі методів оперативних втручань.**

У зародковому періоді ВУР ЗЗ втрачає зв'язок із ротоглоткою і вступає в тісну топографо-анатомічну взаємодію із судинно-нервовим пучком шиї. Вона розміщується спереду від могутніх стовбурів блукаючих нервів, йде по зовнішній поверхні загальних сонних артерій у каудальному напрямі, і, ніби змінюючи вертикальний напрям на горизонтальний, переходить на передню поверхню спільних сонних артерій, потовщуючись у верхньому та нижньому кінцях часток. Частки ЗЗ набувають форми неправильного овалу з розширеним верхнім полюсом і звуженим нижнім. Нижніми полюсами обидва зачатки (частки) ЗЗ наближені один до одного значно більше, ніж верхніми, що надає загальній формі ЗЗ збіжний характер [572].

Упродовж зародкового періоду ЗЗ зміщується в переднє середостіння зачатками магістральних судин каудально, тоді як ЩЗ росте і переміщується уверх – внутрішньою поверхнею спільних сонних артерій. Верхня ж межа для них є спільна – місце відходження верхньої щитоподібної артерії і верхнього гортанного нерва. Зміщення часток ЗЗ у вентро-каудальному і медіальному напрямках відбувається асинхронно [572]. Виражене зближення правої і лівої часток ЗЗ наприкінці зародкового періоду призводить до того, що вони розділені лише нешироким прошарком ПЕМ. Процес опускання часток ЗЗ знаходиться в кореляційній залежності з формуванням великих судин і нервових стовбурів шиї.

Передплодовий період характеризується продовженням процесу зміщення обох часток (закладок) ЗЗ по передньо-латеральній поверхні спільних сонних артерій і внутрішніх яремних вен у каудальному напрямі, досягаючи верхнього краю перикарда та заходячи на нього. Форма зачатків витягнута в краніо-каудальному напрямку із заокругленими полюсами. На

цьому етапі розвитку можна чітко виділяти шийну (1/3) та грудну (2/3) частини ЗЗ. Передня поверхня грудної частини ЗЗ прилягає до зачатка груднини; позаду зачатків залози розміщуються перикард, дуга аорти, трахея. Диференціювання та становлення капсули ЗЗ призводить до того, що лівий і правий зачатки ЗЗ зближуються максимально і набувають істинного характеру правої і лівої часток залози, розділених сполучнотканинною капсулою. У фронтальній площині частки ЗЗ нагадують овал.

Упродовж передплодового періоду розвитку орган зберігає парну будову. Зміна зовнішньої форми часток ЗЗ відбувається одночасно з процесом перебудови внутрішньої структури. Залоза із епітеліального органа, що характерно для зародкового періоду онтогенезу, перетворюється послідовно в ретикулоепітеліальний, а потім – у лімфоепітеліальний. На цьому етапі розвитку змінюється зовнішня поверхня залози: стає нерівною, горбкуватою. На цій же стадії розвитку відбувається вrostання мезенхіми з кровоносними судинами в паренхіму органа, що сприяє подальшому інтенсивному розвитку ЗЗ. Утворюються її первинні часточки, чітко розмежовуються мозкова і кіркова речовина. Йде формування капсули залози.

Під час вивчення серії гістологічних зрізів ЗЗ Пп 48,0 мм ТКД у периферичних відділах паренхіми її часток нами виявлено поодинокі (3 у правій і 2 у лівій) скупчення клітин (по 6-10 у кожному) округлої форми, зі світлими ядрами, оточені по периферії 1-2 рядами клітин Мх. Ці скупчення віддалено нагадують фолікули. Оскільки в жодній з інших досліджених серій гістологічних препаратів подібних утворень ми не виявили, то є можливим припустити, що ці скупчення надалі могли б призвести до аномалії розвитку ЗЗ і послужити субстратом для виникнення аденоматозних утворень, які іноді трапляються в дорослих.

У плодовому періоді ЗЗ, як і на попередніх стадіях онтогенезу, представлена двома частками [572], лінійні розміри яких протягом четвертого місяця ВУР різко збільшуються. Обидві частки залози в цей період розвитку розташовані в передньому середостінні. Ліва частка своєю задньою

Рис. 5.5. Неправильно-овальна форма часток загруднинної залози плода 115,0 мм ТКД . Макропрепарат. Зб. 5<sup>х</sup>:

1 – частки загруднинної залози; 2 – шийна частина часток загруднинної залози; 3 – грудна частина часток загруднинної залози; 4 – серце; 5 – легені; 6 – судинно-нервовий пучок ший.

поверхнею прилягає до перикарда в ділянці передньої поверхні лівого шлуночка серця, висхідної аорти та легеневого стовбура, а права – прилягає задньою поверхнею до перикарда в ділянці правого передсердя. Частки ЗЗ мають неправильно овальну форму (рис. 5.5), зовні вкриті капсулою, яка представлена ніжними сполучнотканинними волокнами та клітинами витягнутої форми. У гістологічних зрізах ЗЗ плодів кінця четвертого місяця внутрішньоутробного розвитку можна виявити формування морфологічних структур – тілець Гассаля (тимусні тільця). Кровопостачання ЗЗ здійснюють артеріальні гілки від дуги аорти і внутрішньої грудної артерії.

Кінець п'ятого – початок шостого місяця внутрішньоутробного розвитку ЗЗ проявляється зміною топографо-анатомічних взаємовідношень залози із суміжними структурами. У цей період розвитку ЗЗ не тільки залягає в передньо-верхньому середостінні, але й знову виходить своїми верхніми полюсами часток у шийну ділянку, що, на наш погляд, зумовлено швидким

поздовжнім ростом часток залози. Умовно можна виділити її шийну (1/4) та грудну (3/4) частини.

Топографо-анатомічні взаємовідносини передньої і задньої поверхні ЗЗ шостого-сьомого місяців ВУР не відрізняються від таких у плодів п'ятого місяця розвитку. Частки ЗЗ, подовжуючись, приймають форму дещо витягнутого в краніо-каудальному напрямку овалу, щільно прилягають одна до одної своїми медіальними поверхнями (рис. 4.6). Об'єднання їх не відбувається. Кожна з часток має окрему капсулу.

Протягом восьмого місяця ВУР спостерігали подальше збільшення розмірів часток залози. Зростає значно площа дотику зачатків легень із передньою поверхнею ЗЗ.

Завершення плодового періоду (дев'ятий – десятий місяці ВУР) характеризується зростанням розмірів ЗЗ. Залоза зберігає парну будову і складається із двох часток, розміщених як симетрично (рис. 5.6) – метеликоподібна форма, так і асиметрично (рис. 5.7). Форма часток – овальна або нагадує трапецію. Передня поверхня ЗЗ прилягає до груднини, хрящів ребер і легень.

Рис. 5.6. Овальна форма часток загруднинної залози плода 210,0 мм ТКД..  
Макропрепарат. Зб. 5<sup>x</sup>:

1 – загруднинна залоза; 2 – шийна частина загруднинної залози; 3 – грудна частина загруднинної залози; 4 – легені; 5 – судинно-нервовий пучок шії.

Рис. 5.7. Тричасткова форма загруднинної залози плода 320,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 5<sup>х</sup>:

1 – частки загруднинної залози; 2 – серце; 3 – легені; 4 – судинно-нервовий пучок шії.

Площа дотику закладки легень з передньою поверхнею ЗЗ ще більше зростає. Поверхня залози нерівна, заглибини відповідають межі між часточками. Капсула щільно зрощена з паренхімою органа. Досліджуючи пренатальний онтогенез ЗЗ, у поодиноких випадках виявляли тричасткову (3 випадки) та чотиричасткову (1 випадок) будову залози (рис. 5.7).

Отже, упродовж пренатального періоду ЗЗ людини, як правило, має двочасткову будову. Формотворчі процеси загруднинної залози проходять у тісній взаємодії з розвитком і формуванням прилеглих структур. Переміщення правої і лівої часток (закладок) ЗЗ у пренатальному періоді онтогенезу людини відбувається асинхронно; спостерігаються при цьому як симетрична (метеликоподібна), так і асиметрична (ліво- чи правостороння) форми. Упродовж всього пренатального періоду онтогенезу спостерігається асиметрія розмірів правої і лівої часток: поперечний та поздовжній розміри



лівої частки переважають над такими правої [572]. Як поодинокі варіанти будови ЗЗ трапляється три- і чотиричасткова її будова.

Диференціювання тканини ПЩЗ, які розвиваються із III та IV глоткових кишень, починається в зародковому періоді ВУР на стадії 8,0-10,0 мм ТКД. Нижні ПЩЗ виникають із дорсальної частини III глоткових кишень. Верхні ПЩЗ в ембріогенезі з'являються із дорсальної частини IV глоткових кишень.

Початок передплодового періоду характеризується інтенсивністю розвитку ПЩЗ. Зачатки обох пар ПЩЗ назавжди втрачають свій зв'язок зі стінкою горла і нижня ПЩЗ мігрує в каудальному та медіальному напрямках вслід за мігруючою закладкою ЗЗ (рис. 5.8).

Надалі прищитоподібна тканина (нижня ПЩЗ) III глоткової кишені остаточно локалізується на дорсальній поверхні ЩЗ, власне формуючи нижню ПЩЗ. Епітелій дорсального розростання IV глоткової кишені утворює ПЩЗ IV. Коли верхня ПЩЗ втрачає контакт зі стінкою горла, вона прикріплюється до мігруючої в каудальному напрямі ЩЗ і, врешті, локалізується на дорсальній поверхні цієї залози як верхня ПЩЗ.

Рис. 5.8. Горизонтальний зріз передплода 36,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $10^x$ , об.  $20^x$ :

1 – загруднинна залоза; 2 – прищитоподібна залоза; 3 – сполучнотканинна капсула залоз; 4 – артеріальна судина; 5 – перивазальна мезенхіма.

До кінця третього місяця пренатального ембріогенезу чітко виявляється відносна масивність ПЩЗ. Вони округлої форми і зв'язані з капсулою зачатка ЩЗ. У сполучнотканинних прошарках виявляються кровоносні судини.

Найбільш інтенсивні процеси формування ПЩЗ спостерігається на четвертому – п'ятому місяцях ВУР. Наприкінці п'ятого місяця ембріогенезу топографія і форма ПЩЗ наближена до дефінітивної. ПЩЗ мають овальну або дещо подовгувату форму і розташовані по задній поверхні часток ЩЗ. У сполучній тканині між ПЩЗ і ЩЗ визначаються артеріальні і венозні судини.

У плодів шостого – дев'ятого місяців ембріогенезу ПЩЗ набувають більш витягнутої овальної форми. Паренхіма органа розділена різними за товщиною прошарками сполучної тканини на відділи, які не мають чітких меж. У 89,37% (84 випадки із 97) виявлено по дві пари ПЩЗ; у 7,45% (7 випадків) – три ПЩЗ; і в 3,20% (3 випадки) – п'ять залоз. У 43 випадках (45,75%) ПЩЗ макроскопічно добре визначалися на дорсальній поверхні ЩЗ, решту випадків вимагали мікроскопічного дослідження. У 2/3 випадків верхні ПЩЗ розміщувалися на межі верхньої і середньої третин ЩЗ, на рівні переходу глотки в стравохід.

Рис. 5.9. Двобічне піднижньополуосьне розташування нижніх прищитоподібних залоз у плода 185,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 5<sup>х</sup>:

1 – нижні прищитоподібні залози; 2 – щитоподібна залоза; 3 – щитоподібний хрящ; 4 – перснеподібний хрящ; 5 – трахея; 6 – судинно-нервовий пучок шиї.

Для нижньої пари ПЩЗ встановлено випадки як однобічного (рис. 5.3), так і двобічного (рис. 5.9) залягання ПЩЗ прямо під нижніми полюсами часток ЩЗ. Встановлено, що наприкінці 10-го місяця ВУР кількість ПЩЗ може зростати до п'яти з переважанням їх округлої або овальної форми та нетиповим розміщення за грудниною чи в зоні судинно-нервового пучка шиї.

### Підсумок

Сьогодні існуюча систематика вад розвитку бронхіогенних залоз ще не задовольняє як теоретичну, так і практичну медицину. Проведені дослідження доповнюють дані літератури, а також з нових позицій розкривають морфологічні передумови виникнення деяких вад бронхіогенної групи залоз. Оскільки природжені вади бронхіогенних залоз, на основі анатомо-фізіологічного принципу класифікації, віднесені до групи вад обличчя і шиї [469], то результати наших досліджень можуть бути використані при визначенні нової загальної систематики природжених вад зазначеної ділянки.

Визначальний синтопічний вплив на формоутворення ЩЗ виявляють під'язикова кістка – наприкінці Зр періоду і дуга перснеподібного хряща – на 8-му тижні ембріогенезу, що виражається анатомічною мінливістю її пренатальної форми. Критичними періодами в розвитку ЩЗ є 40-42 доби (Зр 12,0-13,0 мм ТКД) та 57-63 доби (Пп 27,0-36,0 мм ТКД) ембріогенезу, коли відбувається редукція щито-язикового тяжа з високою ймовірністю варіантів його фрагментації.

Найбільш частими варіантами форми ЩЗ наприкінці плодового періоду розвитку є: форма у вигляді літери „Н”, пірамідальна форма, симетрична (метеликоподібна) форма, підковоподібна форма. Анатомічна варіабельність ЗЗ наприкінці плодового періоду розвитку виражається двочастковою симетричною, двочастковою асиметричною, тричастковою та чотиричастковою формами. Очевидно правильним, на нашу думку, є проведення клінічних паралелей природжених вад глоткової ділянки з акцентуванням уваги на зміщення тканини ЗЗ і ПЩЗ. Оскільки залозиста тканина, що походить із глоткових кишень, мігрує упродовж ембріогенезу, додаткові залози чи залишки залозистих тканин часто можуть затримуватися на шляху свого переміщення. Це особливо характерно для ЗЗ, що може зберегти шийну локалізацію, а також для ПЩЗ. У ході дослідження для нижньої пари ПЩЗ III нами встановлено випадки як однобічного, так і двобічного залягання ПЩЗ III у плодів прямо під нижніми полюсами часток ЩЗ. Морфологічну передумову такої локалізації ми бачимо в дещо пізнішому роз'єднанні зачатків ПЩЗ III із зачатками ЗЗ, а критичним періодом у розвитку ПЩЗ III вважаємо момент втрати її зв'язку з верхнім полюсом ЗЗ у Пп 14,0-17,0 мм ТКД (43-46-та доби ВУР).

Різноманітність варіантної анатомії бронхіогенних залоз у ранньому періоді онтогенезу людини вимагає індивідуального врахування топографо-анатомічних взаємовідношень органів і тканин та аналогічного коригування хірургічної тактики.

### Список авторських праць

34. Олійник І.Ю. Варіантна анатомія щитоподібної залози людини / І.Ю.Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 19-22.
35. Олійник І.Ю. Варіантна анатомія загруднинної залози в пренатальному періоді онтогенезу людини / І.Ю.Олійник, Ю.Т. Ахтемійчук // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 90-93.

36. Олійник І.Ю. Характеристика біометричних показників епітеліо-мезенхімних відношень у ранньому гістогенезі похідних різних зародкових листків людини / І.Ю.Олійник // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 3-4. – С. 266-270.
37. Олійник І.Ю. Варіантна анатомія щитоподібної залози у передплодів та плодів людини / І.Ю.Олійник // Зб. матер. 85-ї підсумк. конф. викл. БДМА “Акт. пит. клін. та експерим. медицини”. – Чернівці, 2004. – С. 311-315.
38. Олійник І.Ю. Ідеї інтеграції у вивченні раннього пренатального онтогенезу щитоподібної залози людини / І.Ю.Олійник // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народж. проф. Н.М.Шінкермана „Патологоанатом. діагност. хвороб людини: здоб., пробл., перспективи”. – Чернівці, 2007. – С. 130-135.
39. Могілевцева І.В. Варіантна анатомія щитоподібної залози у передплодів, плодів, новонароджених та дітей / І.В.Могілевцева, І.Ю.Олійник, Ю.І.Коваль // Матер. до наук. конфер. з міжнарод. участю (25-26 березня 2004 р.). – Вінниця, 2004. – С. 66.
40. Олійник І.Ю. Динаміка мінливості щитоподібної залози у плодному періоді онтогенезу людини / І.Ю.Олійник // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – P. 63-64.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення закономірностей пренатального морфогенезу і становлення будови бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, на відміну від багатьох досліджень інших авторів, проводилося не ізольовано, а з урахуванням їх взаємовідношень між собою та із суміжними структурами.

Дане дослідження відрізняється від відомих [20-22, 109, 148, 317, 367, 402] тим, що нами простежена послідовність процесу становлення форми, структурної організації бронхіогенних залоз, їх просторово-часові, топографоанатомічні взаємовідношення впродовж пренатального періоду онтогенезу людини, що дало змогу одержати нові науково обґрунтовані дані, які суттєво доповнюють сучасні уявлення про закономірності онтогенетичної хронології ембріонального розвитку людини. Визначені індивідуальна і вікова анатомічна мінливість, періоди інтенсивного та уповільненого росту.

Найсуттєвіші результати даного дослідження полягають в тому, що у роботі вперше використано порівняльний комплексний підхід до проблеми походження епітелію бронхіогенних залоз із використанням сучасних методів гістоморфологічних досліджень, цито-, гісто- і лектиногістохімії, біометрії з різними видами статистичного аналізу, що дозволило визначити тканинну природу епітелію бронхіогенних залоз як ектодермальну. При цьому проаналізовані взаємовідношення, які розгортаються між епітелієм і мезенхімою та ембріональною сполучною тканиною. Уперше представлена порівняльна характеристика їх послідовних гетерохронних гістогенетичних перетворень у ранні терміни пренатального розвитку.

Пріоритет даного дослідження полягає в тому, що вперше описано розташування і доказаний ефект послідовного перерозподілу глікополімерів – рецепторів лектинів у клітинах, на їх поверхні та в позаклітинних тканинних структурах у ході органоспецифічного диференціювання епітеліальних і мезенхімних закладок досліджених органів, участь цих

молекул в епітеліо-мезенхімних взаємодіях, які залежать від гетерогенного походження закладок. Доказано, що становлення фібрилогенезу в ембріональній сполучній тканині зв'язано з експресією і редукцією рецепторів різних лектинів. Органоспецифічне диференціювання клітин мезенхіми у фібробласти теж супроводжується перерозподілом лектин-реактивних глікокон'югатів. Вивчено послідовність біосинтезу й активність комплексів полісахаридної природи та підтверджено їх роль у темпах диференціювання і структурних перетвореннях бронхіогенних залоз, ротової порожнини з її похідними і органів дихання в ранньому пренатальному онтогенезі.

Застосування каріометричного аналізу з багатоплановою статистичною обробкою, які раніше для аналізу ембріонального гістогенезу бронхіогенних залоз не застосовувались, підтвердило специфіку характеру корелятивних епітеліо-мезенхімних взаємовідношень на етапах раннього розвитку структур. Співвідношенням даних каріометричного і гістохімічного аналізу вперше встановлено чіткі періоди прискореного диференціювання закладок і періоди сповільнення темпів диференціювання. Виявлені загальні закономірності ембріонального гістогенезу, що виражаються наявністю в диференційованих тканин клітин із найменшими розмірами ядер. Дано нове трактування регіональної близькості взаємодіючих тканин на етапах раннього ембріогенезу.

У даному розділі ми не тільки узагальнюємо результати виконаного наукового дослідження, але й порівнюємо їх із даними інших авторів.

Гістологічні структури, зміну розмірів ядер клітин Еп, Мх й ЕСТ, деякі особливості обмінних процесів, динаміка перерозподілу РЛ і епітеліо-мезенхімне взаємовідношення вивчені нами, починаючи з однієї із ранніх стадій закладки ротової порожнини і передньої кишки в зародка 1,4 мм ТКД (21-ша доба).

У зародка 3,2 мм ТКД (вік 24 доби) краніальний відділ передньої кишки ще відділений від первинної ротової порожнини ротовою пластинкою, яка є тонкою двошаровою ділянкою тканини, що представлена зовні ектодермою, а з середини – ентодермою. На початку 4-го тижня ВУР ротова

пластинка проривається й утворює ротовий отвір, що відкривається в передню кишку. Вхід у ротову порожнину обмежений трьома парами глоткових дуг. Оскільки ротова пластинка прорвана, то в препаратах видно тільки її залишки, які складаються з 6-7 рядів клітин. Ротова порожнина встелена багаторядним кубічним Еп зі слабо оксифільною Цп клітин.

Питання джерел та часу появи зачатків щитоподібної, загруднинної та прищитоподібних залоз цікавило багатьох дослідників різного фаху. Вчені користувалися різними способами досліджень, чим можна пояснити таку розбіжність, особливо в характеристиці віку (часу) появи закладок бранхіогенної групи залоз та походження (екто- чи ентодермального) їх закладок [20-22, 109].

Нашим дослідженням встановлено, що хронологія появи закладок бранхіогенних залоз людини в зародковому періоді ВУР відбувається в послідовності: ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ (рис. 6.1).

Рис. 6.1. Схема локалізації епітеліальних зачатків бранхіогенної групи залоз у зародків 24-35 діб (4,0-6,5 мм ТКД):

I-V – глоткові кишені; 1 – щитоподібна залоза; 2 – щито-язиковий тяж; 3 – загруднинна залоза; 4 – нижні прищитоподібні залози; 5 – верхні прищитоподібні залози.



Першим в ембріогенезі бронхіогенної групи залоз з'являється зачаток ЩЗ. Його появу ми змогли констатувати наприкінці 4-го тижня ВУР як випин клітин Еп (за рахунок його потовщення) у прилеглу Мх по серединній лінії в межах вентральної стінки, між I і II глотковими кишнями, у Зр 4,0 мм ТКД (див. рис. 6.1). Характерне розташування випину Еп на вентральній стінці ротоглоткової порожнини в тому місці, яке надалі відповідатиме так званому сліпому отвору язика, тісний зв'язок із розгалуженням артеріального стовбура на рівні першої мандибулярної дуги – все це дає підґрунтя говорити про закладку ЩЗ. Дистальний край Еп зачатка розміщений на відстані 10-12 мкм від місця поділу вентральної аорти, стінки якої є ще не зовсім сформованими. Розділяє зачаток ЩЗ і первинну аорту прошарок Мх.

У цей час первинна ротоглоткова порожнина має форму поперечної щілини, добре розвинена і захоплює майже всю ширину зародка. Для Зр 5,0-6,0 мм ТКД (31-34 доби) вхід у ротову порожнину обмежений із кожного боку чотирма парами глоткових дуг. Три перші – виражені чітко, а четверта – значно редукована. Первинна ротова порожнина широко з'єднана з порожниною глотки. Еп клітини в різних відділах первинної глотки при забарвленні гематоксилін-еозином неоднаково сприймають барвник. Наприкінці 4-го тижня ВУР найбільш інтенсивно забарвленою виявляється частина клітин Еп ділянки вентральної стінки III і IV глоткових кишень (див. рис. 6.1). Відбуваються зміни і в структурі Еп вистілки: початково одношаровий циліндричний Еп глотки з рівня II глоткової кишені перетворюється у дворядний; у початковому відділі III глоткової кишені – у трирядний, а в глибині кишені – багаторядний. Товщина Еп в межах вентральної стінки досягає 22 мкм. Аналогічну картину спостерігаємо і в межах IV глоткової кишені. Частина клітин Еп цієї ділянки має великі розміри, світлу цитоплазму і витягнуту форму Яд. Інші – забарвлені більш інтенсивніше, а Яд, як правило, округлої форми. Власне, вказані потовщення Еп вентральної стінки III і IV глоткових кишень і є початком закладки ЗЗ із його вростанням у прилеглу Мх.

У Зр 7-10 мм ТКД ротова порожнина широко з'єднана з глоткою, просвіт якої є сильно сплющеним у дорсальному напрямі. Вп'ячування клітин Еп дорсальної стінки III і IV глоткових кишень (за рахунок його потовщення) у прилеглу Мх в Зр 6,5-9,0 мм ТКД (5-6 тижнів ВУР) відповідає початку формування ПЩЗ. Їх закладка і розвиток має стійко виражений зв'язок із ходом пренатального ембріогенезу ЗЗ та ЩЗ (див. рис. 6.1; рис. 6.2).

Рис. 6.2. Схема будови глотки зародків 8,0-10,0 мм ТКД (36-38-ма доби):

III-V – глоткові кишень; 1 – зачаток щитоподібної залози; 2 – щито-язикова протока; 3 – сліпий отвір язика; 4 – зачаток загруднинної залози; 5 – зачатки нижніх прищитоподібних залоз; 6 – зачатки верхніх прищитоподібних залоз; 7 – ультимобронхіальні тільця; 8 – трахея; 9 – стравохід.

Нижні ПЩЗ виникають із дорсальної частини III глоткової кишень. Тому їх логічно позначити ПЩЗ III. Оскільки ЗЗ розвивається із вентральної частини цієї ж глоткової кишень, то нижні ПЩЗ ще називають „тимічними” ПЩЗ, або паратимусом. Верхні ПЩЗ в ембріогенезі з'являються із дорсальної частини IV глоткових кишень. Тому їх логічно позначити ПЩЗ IV.

Об'єднання п'ятої глоткової кишені з четвертою веде до формування „каудального фарингеального комплексу”, який включає в себе не тільки ПЩЗ IV, але й ультимобранхіальні тільця (латеральні зачатки ЩЗ) і вентральний дивертикул. Тому ПЩЗ IV ще називають „щитоподібними” ПЩЗ.

Наші дослідження розширюють і уточнюють місця локалізації, хронологію та просторово-часові взаємовідношення зачатків бронхіогенних залоз, тоді як автори [22, 109, 148, 192] дають фрагментарне, без деталізації часу ембріогенезу та пренатального віку об'єктів дослідження, уявлення про закладку та хід раннього пренатального ембріогенезу ЩЗ, ЗЗ та ПЩЗ людини. Згідно з твердженнями Т. W. Sadler [22] і J. Langman [109], ЩЗ з'являється як епітеліальний виріст нижньої частини глотки між непарним горбиком і скобою в точці, що відповідатиме сліпому отвору. У роботі Ж. Ф. Анри і Ф. Себаг [148] дано фрагментарне описання ембріогенезу ЩЗ при характеристиці розвитку ПЩЗ. Цими ж авторами [22, 148] фрагментарне описання закладки та раннього ембріогенезу ЗЗ дається порівняно з описанням закладки та раннього ембріогенезу ПЩЗ.

Дослідженням встановлено, що вже в Зр людини 6,0-10,0 мм ТКД (35-38-ма доби ВУР), зябровий апарат і ротоглоткова порожнина досягають високого розвитку. Добре видно верхньощелепний відросток, мандибулярну і гіоїдну (III і IV глоткові) дуги, бруньки рук, серцевий і печінковий виступи, хвіст, носова ямка і очі. Рельєфно виступають контури зачатка язика. З боку глотки добре відстежуються I, II, III і IV глоткові кишені.

У Зр 10,0 мм ТКД зачатки ЩЗ ще дифузно живляться через стінку примітивної аорти, але навколо зачатків вже появляється судинна Мх, яка, на наш погляд, теж посилює процеси живлення органа. Зачаток ЩЗ зазнає більш швидкого й активного розвитку, його Еп пластинка зростає в даний віковий період більше, ніж у два рази (із 280 до 705 мкм). Водночас більш потужний розвиток набули серце, печінка, легені, гортань і трахея.

Форма і розміри зачатків ПЩЗ цього вікового періоду певною мірою змінюються залежно від зміни ЩЗ і ЗЗ. Процес опускання зачатків ЩЗ, ЗЗ і

ЩЗ знаходиться в корелятивній залежності з формуванням великих судин і нервових стовбурів шиї. Так, зміщення ЗЗ відбувається латеральними стінками зачатків спільних сонних артерій та медіальними поверхніми блукаючих нервів. Спостерігається асинхронність опускання часток ЗЗ – ліва своїм зміщенням випереджає праву.

У Зр 11,0-12,0 мм ТКД (40-41-ша доби ВУР) процес зміщення часток ЗЗ у вентрокаудальному напрямі продовжується. Відстань від нижніх полюсів часток ЗЗ до перикарда зменшується. У краніальній ділянці до правої і лівої часток ЗЗ прилягають зачатки нижніх вузлів блукаючого нерва. Своєю медіальною поверхнею частки ЗЗ майже дотикаються зачатків спільних сонних артерій, а латеральною – зачатків блукаючих нервів. Відбувається зближення правої і лівої часток ЗЗ між собою.

У Зр 11,0-13,0 мм ТКД (40-43-тя доби ВУР) зачаток ЩЗ втрачає свій зв'язок з дугою аорти, але зберігає його із спільними сонними артеріями. Сама аорта розміщена тепер більш каудально. Вперше формується судинно-нервовий пучок шиї. Спільні сонні артерії розходяться в краніальному напрямі. На фоні диференціювання дихальної трубки відбувається зміна форми ЩЗ.

**Важливу роль у формоутворенні ЩЗ відіграє під'язикова кістка, зачаток якої появляється у ЗР 12,0 мм ТКД позаду щито-язикового тяжа та переходить з ним до тісного взаємозв'язку. У подальшому під'язикова кістка росте у двох напрямках – вентрально і вниз (каудально), що дозволяє їй заглиблюватись у щито-язиковий тяж (чи протоку) і розділяти його на дві частини: верхню – майбутній щито-язиковий канал і нижню – майбутній пірамідний відросток ЩЗ. Тому в Зр 12,0 мм ТКД залоза набуває дугоподібної форми і в ній вже можна розрізнити центральний відділ, який моделюється не по судині, а по мезенхімному каркасу гортані, та бокові відділи, ріст яких відбувається вздовж спільних сонних артерій. Зачаток ЩЗ все глибше і каудальніше відходить від**

**ротоглотки, із ділянки голови – у нижньо-шийну ділянку. Зачатки верхніх ПЩЗ у Зр 12,0 мм ТКД прилягають до дорсальної поверхні бокових ділянок зачатка ЩЗ і переміщуються (мігрують) аналогічно останній.**

Зачатки ЗЗ зародків 13,0 мм ТКД зміщуються ще більш каудально і вперед, у результаті чого вони прилягають до спільних сонних артерій не медіальними поверхнями часток, як у Зр вищеописаних стадій розвитку, а дорсолатеральними.

Темп розвитку ЩЗ наприкінці зародкового періоду різко зростає і розпізнаними в ній вже є дві бокові частки і потоншена Еп ділянка перешийка ЩЗ. У Зр 13,0 мм ТКД можна виділити як основні варіанти форми ЩЗ – з перешийком і без перешийка. Гістологічне ж її диференціювання дещо відстає у своєму розвитку і ще немає специфічної тканинної структури. Латеральні частки ЩЗ подовгувато-овальної форми з нерівною поверхнею. Змінилися співвідношення зачатка ЩЗ із вузлами нервових сплетьень блукаючих нервів. Якщо в Зр 9,0 мм ТКД останні розміщувалися по обидва боки від глотки на всьому її протязі, то в Зр 13,0 мм ТКД вузли нервових сплетьень блукаючих нервів розміщені вже більш краніально, а розміри їх відносно зачатків бранхіогенних залоз є значно меншими.

Отримані нами дані про взаємодію зачатків бранхіогенних залоз із судинно-нервовим пучком шії наприкінці зародкового періоду ВУР доповнюють дослідження С.М.Калашнікової [151, 152, 156] та корелюють із роботою С. М. Калашникової і Д. М. Шиян [206].

Нами встановлено, що для всіх бранхіогенних залоз упродовж зародкового періоду є характерною втрата зв'язків із глоткою, тісне взаємовідношення між собою та із судинно-нервовими утвореннями цієї ділянки (аорта, сонні артерії, стовбури блукаючих нервів, нижньо- і верхньогортанні нерви). Наші дані про терміни втрати зв'язків зачатків ЩЗ, ЗЗ і ПЩЗ із глоткою узгоджуються з такими Б. М. Пэттена (1959), Л. И. Фалина (1976). Слід зазначити, що безпосередньо близько до спільних

сонних артерій залягають великі стовбури блукаючих нервів, які віддають гілки верхньо- і нижньогортанних нервів. Між цими утвореннями (краніально – верхня щитоподібна артерія та верхньогортанний нерв; каудально – нижньогортанні нерви; латерально – судинно-нервові пучки шиї, що формуються) знаходиться наприкінці зародкового періоду ВУР вся бронхіогенна група залоз.

Упродовж зародкового періоду ЗЗ зміщується в переднє середостіння закладками магістральних судин каудально, тоді як ЩЗ росте і переміщується уверх внутрішньою поверхнею спільних сонних артерій. Верхня ж межа для них є спільна – місце відгалуження верхньої щитоподібної артерії і верхнього гортанного нерва.

Щитоподібна залоза прогресивно росте і розвивається вздовж спільних сонних артерій, втрачаючи зв'язок з дугою аорти, у той час коли навколо ЩЗ, проникаючи в глибину, формується дифузна судинна сітка. Простежується формування верхніх щитоподібних артерій, що узгоджується з дослідженнями С. М. Калашнікової [154]. Наприкінці зародкового періоду ЩЗ моделюється по внутрішніх поверхнях спільних сонних артерій, розростаючись уверх і в бік по ходу судин.

Зміщення часток ЗЗ у вентрокаудальному і медіальному напрямках відбувається асинхронно. Виражене зближення правої і лівої часток ЗЗ наприкінці зародкового періоду призводить до того, що вони розділені лише прошарком ПЕМ. Процес опускання часток ЗЗ теж знаходиться в кореляційній залежності з формуванням великих судин і нервових стовбурів шиї. Упродовж усього зародкового періоду ВУР закладка ЗЗ має однорідну будову, як епітеліальний орган.

Наприкінці зародкового періоду ПЩЗ III (Зр 13,0 мм ТКД) прилягають до задньої поверхні верхнього полюса ЗЗ, а ПЩЗ IV (Зр 13,0 мм ТКД) залягають дорсо-латеро-каудальніше від нижнього полюса часток ЩЗ. Паренхіма ПЩЗ гістологічно представлена Еп клітинами з дрібними Яд округлої форми.

Органогенез бронхіогенних залоз у передплодовому періоді ВУР відрізняється від перебігу органогенезу в зародковому періоді. Він характеризується не тільки інтенсивністю, але і появою властивих виду особливостей і закінчується формуванням плода. Для загального вигляду передплода є характерним розгинання голови, формування шиї, подовшення кінцівок, зникнення пупкової грижі.

Із початком передплодового періоду розвитку спостерігається інтенсифікація процесів розвитку ЩЗ. У Пп 14,0-18,0 мм ТКД ЩЗ тісно прилягає до хрящів гортані і трахеї. Для даних стадій розвитку ЩЗ важливим у органогенезі є наближення її форми до дефінітивної, хоча й структура її ще не має фолікулярної будови. Змінюється внутрішня структура органа. Судинна Мх проникає в глибину Еп пластинки ЩЗ, роз'єднуючи її на окремі тяжі та острівці. Тканина ЩЗ Пп 14,0-18,0 мм ТКД представлена великою кількістю переплетених між собою Еп тяжів та острівців. Форма їх дуже різноманітна – кругла, овальна, видовжена тощо.

Водночас спостерігається і процес інтенсивного розвитку навколишніх структур. Диференціюється хрящовий каркас гортані та трахеї. Щитоподібний хрящ вже представлений бічними пластинками, які посередині розділені Мх. Між верхніми рогами і задніми краями пластинок щитоподібного хряща через вирізки проходять верхньогортанні нерви. Дуга перснєподібного хряща невеликих розмірів, пластинка її невисока і дорсально зімкнена у вигляді кільця. Значно збільшується передньо-задній розмір гортані. Розростається судинно-нервовий пучок шиї. Спереду обох спільних сонних артерій розташовані могутні стовбури блукаючих нервів. Блукаючі нерви разом із клітинними елементами Мх прилягають з обох боків до зовнішніх поверхонь бокових часток ЩЗ. Від них відходять нижньогортанний та верхньогортанний нерви.

Нижче ЩЗ, між блукаючими нервами і спереду від спільних сонних артерій, трахеї і дуги аорти залягає ЗЗ. Закладки її часток у Пп 14,0-16,0 мм ТКД, порівняно із завершенням зародкового періоду, змістились каудально і дещо медіовентрально. Нижні полюси майже об'єдналися, тоді як верхні

полюси значно розходяться. У верхньому відділі до латеральних країв часток ЗЗ тісно прилягають закладки правого і лівого блукаючих нервів, від котрих відходить ряд дрібних гілок, що вступають у речовину часток ЗЗ. Паренхіма закладки ЗЗ представлена епітеліальними клітинами.

На даній стадії розвитку (Пп 16,0-17,0 мм ТКД) більша частина ЗЗ (3/4) знаходиться в ділянці переднього середостіння, виступаючи над верхнім краєм закладки груднини. Таким чином, у закладці ЗЗ на даній стадії розвитку вже можна виділити грудну (більшу) і шийну (меншу) частини. На цьому етапі ВУР зростає кількість клітин із протоплазматичними відростками, внаслідок чого відбувається утворення ретикулоепітелію.

У Пп 14,0-17,0 мм ТКД ПЩЗ III частково втрачає зв'язок із верхнім полюсом ЗЗ та розміщується між зовнішньою поверхнею ЩЗ, блукаючим нервом і спільною сонною артерією. Від верхніх полюсів ЗЗ вона віддалена на 105 мкм. Дещо краніальніше від ПЩЗ III розміщена ПЩЗ IV, яка прилягає до внутрішньої поверхні латеральних часток ЩЗ. Розміри ПЩЗ майже однакові: поперечник 110 мкм, вертикальний розмір 155 мкм і передньо-задній розмір 105 мкм. Прилегла до Еп зачатка ПЩЗ мезенхіма багата новостворюваними кровоносними судинами.

У Пп 17,0-18,0 мм ТКД нижні полюси зачатків ЗЗ ще не досягають верхнього краю перикарда. Ліва частка ЗЗ залягає дещо нижче правої, а остання верхнім полюсом виступає над рукояткою груднини. Своєю дорсальною поверхнею ЗЗ прилягає до зачатка гортані. Ріст ЗЗ у поперечному напрямі починає переважати над поздовжнім. У зв'язку з цим змінюється форма часток ЗЗ – замість витягнутої форми вона набуває форму майже правильного еліпса. Зростає кількість ретикулоепітеліальних клітин.

По периферії часток ЗЗ визначаються окремі „кров'яні острівці”, які представлені 5-6 еритроцитами. Де-не-де вони відокремлюються від навколишньої Мх одним рядом клітин витягнутої форми, типу ендотеліальних, що слід розглядати як початкову стадію формування стінки внутрішньоорганних



кровоносних судин. Наші дані узгоджуються з описаними В. Г. Черкасовим [203] топологічними аспектами клітинних взаємодій при ангиогенезі гемомікроциркуляторного русла за груднинної залози та брижових лімфатичних вузлів.

Пп 17,0-18,0 мм ТКД суттєво відрізняються від Пп 14,0-16,0 мм ТКД формуванням і розмірами прилеглих до бронхіогенних залоз органів і структур. Язик розрісся і має вже виражені м'язові волокна, що спрямовані від хрящів нижньої щелепи. Значно збільшився зачаток під'язикової кістки. Навколо нього формується перихондральна тканина. Розрослися зачатки хрящів гортані. Особливо збільшується перснєподібний хрящ. Його дуга виступає спереду над трахеєю.

Якщо на попередніх стадіях розвитку під впливом диференціювання внутрішньої структури ЩЗ і впливами суміжних структурно зв'язаних утворень форма ЩЗ була у вигляді півкільця, то у Пп 19,0-20,0 мм ТКД (рис. 6.3) перешийок ЩЗ починає відмежовуватися від бокових часток дугою перснєподібного хряща, у зв'язку з чим ЩЗ набуває форми літери „Н”.

Рис. 6.3. Схема топографоанатомічних взаємовідношень бронхіогенних залоз у передплідів 14,0-20,0 мм ТКД (7-й тиждень)

I-V – глоткові кишені; 1 – щитоподібна залоза; 2 – загруднинна залоза; 3 – прищитоподібні залози (а – нижня; б – верхня); 4 – слухова труба; 5 – аорта; 6 – спільна сонна артерія; 7 – підключична артерія; 8 – трахея .

Частки ЩЗ прогресивно ростуть не тільки в краніокаудальному напрямі, але і у вентродорсальному. Гістологічна картина ЩЗ характеризується утворенням острівців і трабекул, між якими формується капілярна сітка.

У Пп 19,0-20,0 мм ТКД зачатки верхніх і нижніх ПЩЗ активно збільшуються і прилягають до паренхіми часток ЩЗ. Періепітеліальна Мх багата новоутвореними кровоносними судинами.

Ріст часток ЗЗ у Пп 19,0-20,0 мм ТКД, як і раніше, переважає в поперечному напрямі. Розмір у поперечнику правої частки досягає такого лівої. Обидві частки ЗЗ майже повністю розташовані в передньому середостінні, своїми верхніми полюсами лише виступаючи над верхнім краєм груднини. Вентральною поверхнею ЗЗ прилягає до зачатка груднини, дорсально від зачатка ЗЗ розміщуються: трахея, дуга аорти, перикард.

У Пп 21,0-30,0 мм ТКД у частках ЩЗ триває процес формування острівців, який, на нашу думку, йде за рахунок подальшого видовження та потоншення трабекул. Цей процес завершується в Пп 25,0 мм ТКД (8-й тиждень ВУР) формуванням перших поодиноких фолікулів. У зв'язку з останнім ми не погоджуємося з думкою О. В. Волкової та співавт. [20] про те, що паренхіма ЩЗ набуває фолікулярної будови наприкінці 12-го тижня ембріогенезу.

У Пп 23,0-25,0 мм ТКД ЩЗ із ділянки гортані ще більше зміщується в каудальному напрямі і прилягає до трахеї. Значно збільшується маса самої залози. Частки ЩЗ розростаються, огинаючи трахею, а перешийок більш різко відмежовується від часток. Паренхіма ЩЗ містить велику кількість заповнених кров'ю капілярів. Велика кількість більших кровоносних судин лежить по периферії ЩЗ. Залоза асиметрична. Верхній полюс правої частки ЩЗ лежить каудальніше лівого. У частках ЩЗ можна виділити дві поверхні – опуклу

передньо-зовнішню й увігнуту задньо-внутрішню. За своєю формою ЩЗ у цей віковий період продовжує нагадувати літеру „Н”.

У Пп 25,0 мм ТКД змінюється співвідношення судинно-нервового пучка до зовнішньої поверхні ЩЗ. Спільні сонні артерії щільно прилягають до зовнішньої поверхні часток ЩЗ та розташовані спереду по відношенню до блукаючого нерва. Складається враження, що сонні артерії і блукаючі нерви помінялися місцями.

У Пп 21,0-30,0 мм ТКД значного розростання зазнає каркас хрящів гортані за рахунок збільшення вертикальних розмірів щитоподібного і перснеподібного хрящів. У Пп 30,0 мм ТКД ЩЗ щільним півкільцем охоплює передні і бокові поверхні двох верхніх кілець трахеї і складається з вузького перешийка та більш товстих двох часток. Верхній край гортані знаходиться на рівні першого шийного хребця. Нижній її край розміщений на рівні III і IV шийних хребців. Дуга перснеподібного хряща виступає вперед над перешийком ЩЗ.

На цій стадії ВУР 33 майже не контактує із ЩЗ, а ПЩЗ збільшуються в об'ємі майже в два рази, відділяються від ЩЗ і 33 незначним прошарком Мх, або прилягають до поверхні ЩЗ чи повністю занурюються в паренхіму часток ЩЗ.

У Пп 21,0-30,0 мм ТКД частки 33 мають овальну форму. Розміри лівої частки залози дещо переважають над такими правої. Нижній полюс лівої частки розташований нижче однойменного полюса правої. Частки 33 нижніми полюсами зблизились одна з одною і розділені тонким прошарком Мх. Задньо-нижні поверхні 33 прилягають до зачатків перикарда й аорти. З обох боків від зачатка 33 знаходиться зачаток легень. Паренхіма 33 у Пп 25,0-27,0 мм ТКД представлена ретикулоепітелієм. У паренхіму врастають дрібні кровоносні судини, які формуються в навколишній Мх та зливаються з такими, що утворилися внаслідок місцевого кровотворення в 33. Таким чином, розвиток кровоносних судин 33 йде у двох напрямках: з одного боку вони формуються із „кров'яних острівців” у частках 33, з іншого – врастають у зачаток 33 із зовні.

У Пп 28,0-30,0 мм ТКД серед ретикулоепітеліальних клітин, у місці з'єднання їх своїми відростками, виявляються нечисленні дрібні клітини з великим, округлої форми, інтенсивно забарвленим Яд і вузьким обідком цитоплазми – лімфоцити. Таким чином, до кінця 8-го тижня ВУР 33 із ретикулоепітеліального органа перетворюється в лімфоепітеліальний, що підтверджує дослідження З. С. Хлыстовой и соавт. [207, 208].

Прилегли до Еп зачатка 33 клітини Мх, які раніше були розміщені хаотично, починають приймати певну орієнтацію, розміщуючись концентрично навколо органа, що можна розцінювати як початок формування капсули 33.

Розвиток бронхіогенних залоз упродовж дев'ятого тижня ВУР вивчали на серіях гістологічних препаратів Пп 32,0-40,0 мм ТКД.

На даній стадії ВУР ЩЗ вже відносно велика, асиметрична і у вигляді незамкненого півкола охоплює перснеподібний хрящ і хрящі трахеї. Частки чітко виражені та під дугою виступаючого вперед перснеподібного хряща майже під прямим кутом переходять у перешийок. Верхні полюси часток ЩЗ прилягають до нижнього краю щитоподібного хряща, а нижні полюси доходять до рівня третього хряща трахеї. Порожнини первинних фолікулів вже виповнені речовиною, схожою на колоїд. Капсула ЩЗ ще не сформована.

Голова підборіддям близько приведена до грудної клітки. Топографо-анатомічні співвідношення такі, що перснеподібний хрящ, хрящі трахеї, перешийок ЩЗ, ПЩЗ і 33 розміщені дорсальніше ключиць і груднини.

У цей віковий період 33, як і раніше, представлена двома частками овальної форми, із яких ліва розміщена нижче правої. Верхній полюс правої частки знаходиться на рівні однойменного краю рукоятки груднини, лівий – розміщений нижче. Тому в даний віковий період шийна частина 33 не визначається. Латеральніше часток 33 знаходяться зачатки легень. Своєю нижньою поверхнею частки 33 безпосередньо прилягають до перикарда, дорсальною – до зачатка дуги аорти. На цій стадії паренхіма 33 представлена ретикулоендотеліальними клітинами і великою кількістю лімфоцитів, котрі

на початку 9-го тижня ВУР рівномірно розподіляються по всій паренхімі залози. Наприкінці 9-го тижня ВУР у центральній частині ЩЗ лімфоцити розміщені менш компактно, ніж на периферії. Простежується диференціювання на кіркову та мозкову зони. Відбувається подальший розвиток капсули ЩЗ. Навколо зачатка залози є вже зорієнтованими 3-4 шари клітин Мх із Яд овальної або витягнутої форми.

Наприкінці досліджуваного періоду ВУР ЩЗ близько підходить до перешийка ЩЗ. Поверхня її часток нерівна, горбкувата.

Упродовж досліджуваного періоду ВУР (Пп 32,0-40,0 мм ТКД) ПЩЗ прилягають до задньолатеральних поверхонь ЩЗ або дещо занурюються в них. За формою ПЩЗ овальні або округлі, мають добре виражену капілярну сітку судин.

Розвиток бронхіогенної групи залоз упродовж 10-12-го тижнів ВУР вивчено на серіях гістологічних препаратів Пп від 42,0-79,0 мм ТКД.

На даному етапі дослідження ЩЗ має підковоподібну форму з добре вираженими частками, які без різких меж переходять у перешийок. Останній, у вигляді пластинки з майже однаковими поперечним та вертикальним розмірами, з'єднує частки ЩЗ. Частки ЩЗ асиметричні. Ліва частка своїм верхнім полюсом не заходить на пластинку щитоподібного хряща, а права – прилягає до неї. У цілому, форма ЩЗ наближена до дефінітивної. Слід зазначити, що наприкінці передплодового періоду онтогенезу топографо-анатомічні співвідношення значно змінюються, оскільки це зв'язано, у першу чергу, із розгинанням голови і візуалізацією шиї. ЩЗ з цього періоду знаходиться в нижньо-шийній ділянці. Збільшилися розміри прилеглих до бронхіогенних залоз структур. Каркас гортані утворюють хрящі, які за своєю формою дуже близькі до дефінітивних. Перснеподібний хрящ нависає зі всіх боків над трахеєю та відрізняється великими розмірами. Його дуга далеко вперед виступає над перешийком ЩЗ, здійснюючи вплив на формоутворення і топографію останнього. Щитоподібний хрящ складається із асиметричних чотирикутних пластинок, які вентрально по серединній лінії плавно

переходять одна в одну та широко розходяться в дорсальному напрямі, не прикриваючи собою виступаючу пластинку перснеподібного хряща. Трахея має овальну форму, дещо стиснута в передньо-задньому напрямі. Кільця її представлені окремими прохондральними фрагментами із слабо вираженою проміжною тканиною. Хрящові пластинки щільно наближені одна до одної, а перша хрящова пластинка міцно з'єднана з нижнім краєм перснеподібного хряща. Загальні сонні артерії спрямовані паралельно зовнішнім поверхням часток залози, дещо подалік від останньої. Частки ЩЗ своїм фрагментом заходять за спільні сонні артерії. Як наслідок – 3/4 паренхіми ЩЗ залягає попереду спільних сонних артерій, а 1/4 – позаду них.

Біля нижніх полюсів ЩЗ розміщені округлої форми нижні ПЩЗ. Верхні ПЩЗ залягають субкапсулярно або в паренхімі краніо-дорсолатеральних ділянок часток ЩЗ.

Вивченням позаорганих судин ЗЗ Пп 10-12 тижнів ВУР встановлено, що найбільш постійною судиною в цей віковий період є артеріальна гілка, яка відходить від дуги аорти, виявленої практично у всіх препаратах. Артеріальна гілка підходить до ЗЗ у задньокраніальному відділі і, проходячи між частками ЗЗ, посилає по 3-5 гілочок, які заходять у речовину обох часток ЗЗ. У трьох серіях гістопрепаратів (Пп 42,0; 44,0 і 45,0 мм ТКД), окрім описаної вище гілки дуги аорти, у речовину кожної із часток ЗЗ у ділянці їх латеральної поверхні вступала майже під прямим кутом одна гілка, що відходила від однойменної внутрішньої грудної артерії.

Отже, протягом передплодового періоду розвитку ЗЗ зберігає парну будову. Змінюється зовнішня форма часток ЗЗ і одночасно з цим відбувається процес перебудови внутрішньої структури: ЗЗ із епітеліального (зародковий період ВУР) перетворюється в ретикулоепітеліальний (Пп 16,0-18,0 мм ТКД), а відтак – у лімфоепітеліальний (починаючи з Пп 30,0 мм ТКД). Зміні піддається і зовнішній рельєф ЗЗ: стає нерівним, горбкуватим. На цьому етапі ВУР відбувається вростання кровоносних судин із зовні в паренхіму органа та об'єднання їх із внутрішньоорганими кровоносними судинами. Таке

об'єднання судин веде до подальшого інтенсивного розвитку ЗЗ: утворюються первинні часточки ЗЗ, чітко відмежовується кіркова і мозкова речовина, формується капсула органа.

Роблячи підсумок морфогенезу ЩЗ, у передплодовому періоді ВУР можна виділити декілька етапів (стадій) розвитку.

Перший – це формування перешийка ЩЗ з відокремленням її часток. Триває близько двох третин перебігу 7-го тижня ВУР (Пп 14,0-18,0 мм ТКД). На цьому етапі ЩЗ вступає в тісний контакт із могутніми стовбурами правого і лівого блукаючих нервів та прохондральною гортанню. Тканина залози представлена Еп тяжами й острівцями різноманітної форми з клітинами, розміщеними в кілька рядів. ЩЗ за формою нагадує півкільце.

Другий етап – відмежування перешийка ЩЗ, який займає відрізок часу з кінця 7-го тижня ВУР і початок 8-го тижня (Пп 18,0-25,0 мм ТКД). На цьому етапі перешийок відмежовується від часток ЩЗ за рахунок вентрального розростання дуги перснеподібного хряща. Вся ЩЗ набуває форму літери „Н” та наповнюється судинною Мх. У паренхімі йде процес утворення більш дрібних Еп острівців за рахунок видовження та потоншення трабекул. Вся тканина ЩЗ складається на цьому етапі з великої кількості переплетених між собою щільних Еп тяжів.

Поява первинних фолікулів у Еп зачатку ЩЗ – це третій етап передплодового періоду розвитку залози. Він бере свій початок наприкінці 8-го тижня ВУР і триває весь 9-й тиждень (Пп 27,0-45,0 мм ТКД). На цьому етапі ЩЗ інтенсивно піддана васкуляризації і має густу розгалужену капілярну сітку, що пронизує орган у всіх напрямках. Формування фолікулів відбувається за рахунок Еп трабекул та острівців, які теж оточені густою сіткою капілярів. Добре вираженими є приносні та великі виносні судини ЩЗ. Первинні фолікули формуються на периферії органа, особливо в нижніх полюсах латеральних часток ЩЗ і перешийка. Відбувається процес подальшого диференціювання форми залози під впливами диференціювання

її внутрішньої структури і різко виступаючого вентрально над перешийком перснеподібного хряща.

Четвертий етап – утворення мікрофолікулів у паренхімі ЩЗ. Триває упродовж 10-12 тижнів ВУР (Пп 50,0-79,0 мм ТКД). Паренхіма ЩЗ переповнена мікрофолікулами, кількість яких збільшується наприкінці етапу розвитку. Навколо залози формується сполучнотканинна капсула, яка утворена кількома шарами пухкої ЕСТ із великою кількістю кровоносних судин. За розмірами ЩЗ збільшується вдвічі, а формою нагадує дефінітивний орган.

З моменту розділення від краніальних ділянок часток ЗЗ ПЩЗ III, рівнозначно як і ПЩЗ IV, мають округлу чи овальну форму та розвиваються у безпосередній близькості або й прямо в паренхімі ЩЗ.

Отже, упродовж всього передплодового періоду ВУР відбуваються інтенсивні процеси органогенезу бронхіогенних залоз, які ведуть до утворення їх дефінітивної форми. Чітко виявляються топографо-анатомічні взаємовідношення між групою бронхіогенних залоз і хрящами гортані, трахеї, блукаючим нервом, магістральними судинами ділянки шиї і середостіння.

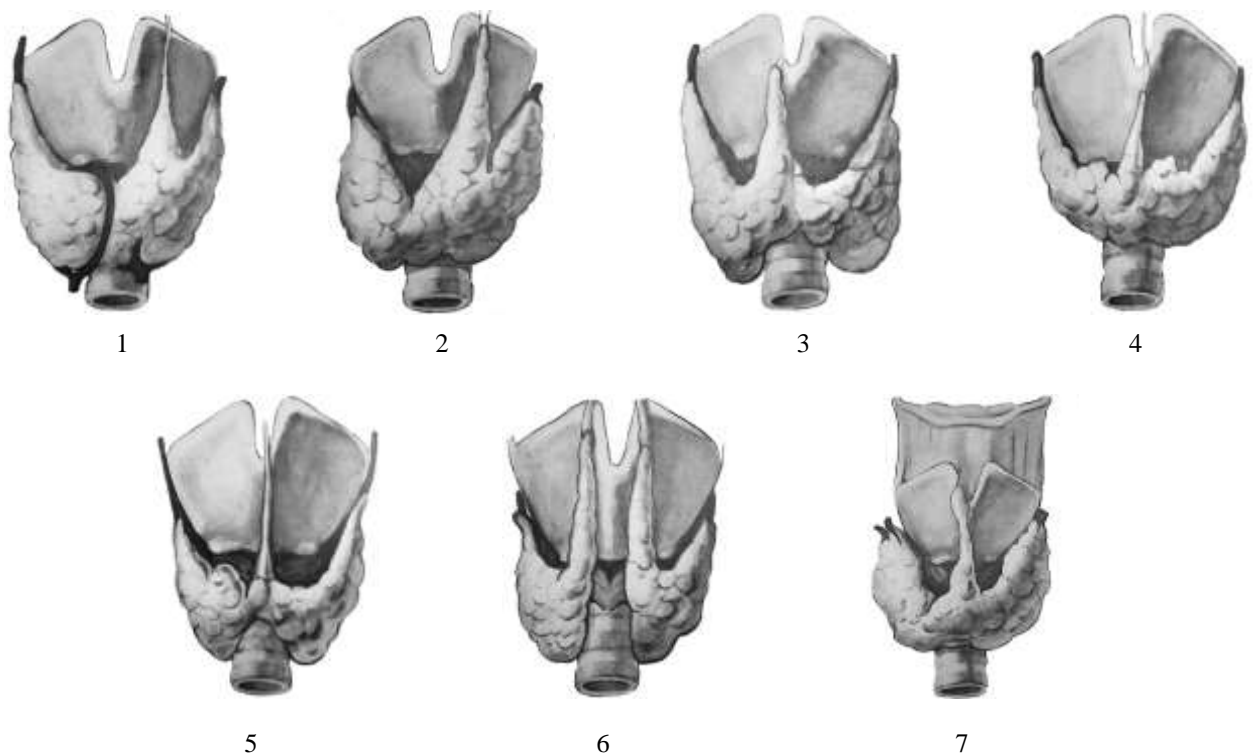
**Інтенсивність розвитку бронхіогенних залоз у плодовому періоді (4-9-й місяці ВУР) відносно висока завдяки зростанню, в основному, їх маси і розмірів та диференціювання паренхіми органів. Основу цьому закладено двома попередніми періодами ВУР: зародковим та передплодовим. Тут наші дослідження стверджують думку N. Potteris [175] та ряду інших авторів [186] про те, що після 25 тижнів ВУР та в новонароджених гестаційний вік не здійснює суттєвого впливу на морфофункціональний стан бронхіогенних залоз. Тому, в клініко-анатомічному плані, цей віковий період ми бачимо значущим у плані мінливості форми ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ та їх варіантної анатомії.**

Ми поділяємо думку Б. А. Никитюк і Д. Б. Никитюк [50], що вивчення форм і факторів мінливості організму – комплексне завдання сучасної анатомії та антропології, а макроскопічні методи дослідження не тільки не вичерпали своїх можливостей, але і не втратили дослідницьких пріоритетів у



зв'язку з тим, що межують із хірургією та іншими галузями клініки. Значне зростання захворювань ЩЗ, зокрема особливо після Чорнобильської катастрофи, визначає підвищену зацікавленість дослідників до подальшого вивчення її структури і функції за умов норми та патології, а відомі наукові дані з анатомії, гістології та ембріології бранхіогенних залоз, незважаючи на їх велике прикладне значення, у даний час не задовольняють запити практичної хірургії (И. Н. Фатеев [211], А. Е. Коваленко [479]). Різноманітність топографо-анатомічних взаємовідношень органів і тканин шиї потребують нових даних про їх анатомію.

Варіантну анатомію ЩЗ у постнатальному періоді розвитку вивчали Р. И. Асфандияров и соавт. [157], А. В. Черных и соавт. [158]. При допомозі регресійного аналізу автори [157] вивели залежність, що дозволяє на базі вивчення морфометричних даних визначити форму часток ЩЗ у дорослих. Описано п'ять варіантів форми часток ЩЗ: правильний еліпсоїд; еліпсоїд, який сплющений у фронтальній площині; еліпсоїд, сплющений у сагітальній

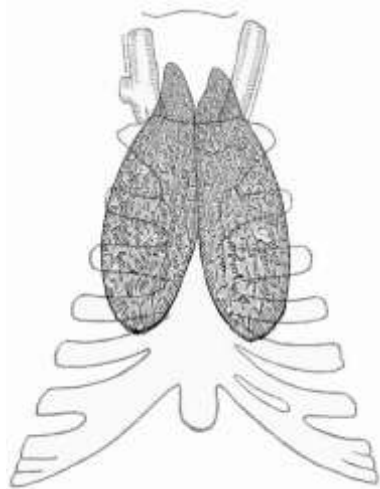


**Рис. 6.4. Основні варіанти щитоподібної залози людини наприкінці пренатального розвитку:**

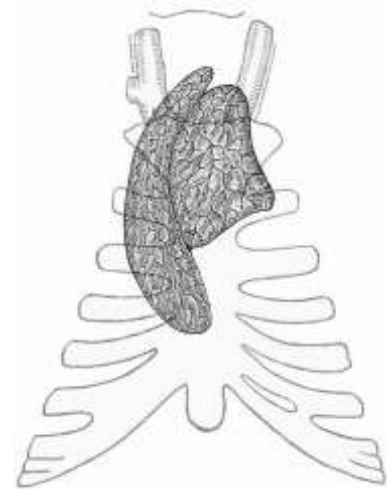
**1 – добре розвинений перешийок з лівобічним пірамідним відростком; 2 – розвинений перешийок із лівобічним пірамідним відростком; 3 – помірно розвинений перешийок із правобічним пірамідним відростком; 4 – добре розвинені бокові частки та перешийок з незначним пірамідним відростком; 5 –слабко розвинений перешийок без пірамідного відростка; 6 – залоза без перешийка; 7 – “низьке” розміщення залози.**

площині; видовжений еліпсоїд; укорочений еліпсоїд. Нами ж, наприкінці пренатального періоду онтогенезу, варіантна анатомія ЩЗ розділена на 7 груп (рис. 6.4).

Під час вивчення джерел літератури, проведеного з глибиною пошуку понад 10 років, ми не виявили описання варіантів форми ЩЗ у пренатальному онтогенезі або посилань на них. Проведене нами дослідження дозволяє узагальнити варіанти форми ЩЗ наприкінці пренатального онтогенезу (рис. 6.5).



1



2

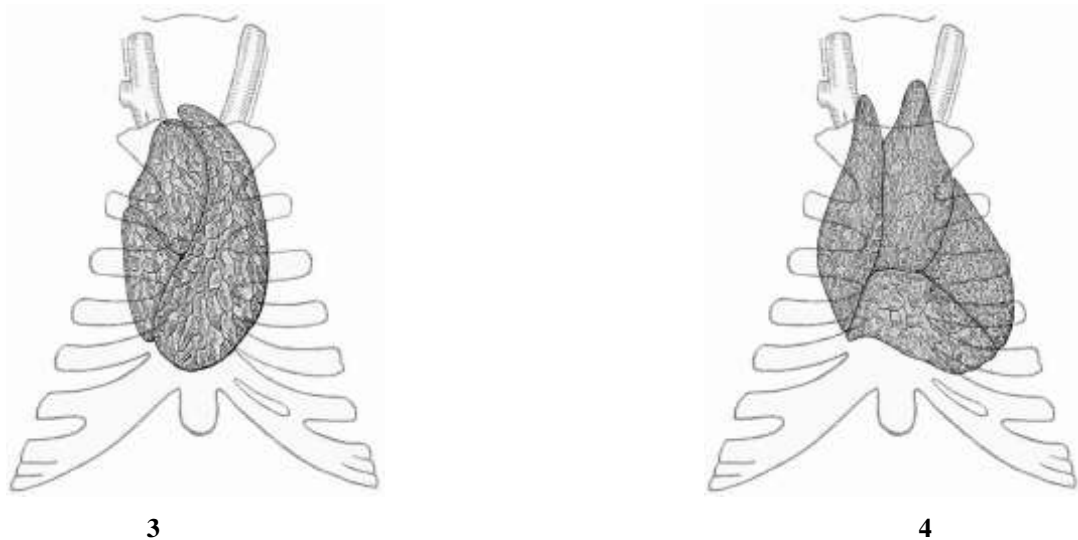


Рис. 6.5. Основні анатомічні варіанти форми і будови загруднинної залози людини:

1 – двочасткова симетрична (метеликоподібна) форма; 2 – двочасткова асиметрична форма; 3 – тричасткова форма; 4 – чотиричасткова форма.

За твердженням А. В. Балахонова [269] теорія критичних періодів є одним із важливих аспектів у дослідженнях ембріогенезу. На основі проведеного нами дослідження й аналізу даних літератури, де описуються випадки різноманітних вад бронхіогенної групи залоз, вважаємо, що аномалії розвитку, вади виникають тоді, коли, згідно з теорією критичних періодів, закладки органів найбільш активно розвиваються при виникненні їх із групи малоспеціалізованих клітин, установлюється їх форма, співвідношення частин. Передумовами і причиною їх виникнення є результат відхилення від нормального органогенезу.

Ми поділяємо думку Н. Э. Козловской [262], що більшість аномалій виникає впродовж перших двох місяців ембріогенезу, оскільки цей період характеризується інтенсивним формуванням всіх органів та систем, і тому ембріон найбільш чутливий до різноманітних шкідливих впливів (Э. К. Айламазян [463]).

На нашу думку, саме взаємодія в цей період щито-язикового тяжа та сусідніх закладок органів даної топографо-анатомічної ділянки і створює декілька морфологічних передумов розвитку патології ЩЗ.

Перш за все, це стосується взаємодії із зачатком під'язикової кістки. Ріст зачатка під'язикової кістки у двох напрямках – вентрально і вниз (каудально), дозволяє їй заглиблюватись у щито-язиковий тяж (чи протоку) і розділяти його на дві частини: верхню – майбутній щито-язиковий канал і нижню – майбутній пірамідний відросток ЩЗ. Водночас під'язикова кістка вступає в тісну взаємодію з щито-язиковим тяжем, занурюється в нього та змінює його напрям, тягнучи за собою фрагменти тяжа. Останні, за умови їх патології, перетворюються в патологічно змінені та розміщені в нетипових місцях аберантні частки ЩЗ.

Ще один приклад такої взаємодії виявлений нами у Зр 13,0 мм ТКД (42-га доба ВУР), коли щільний щито-язиковий тяж зберігся в краніальному відділі, дещо виступаючи в порожнину ротоглотки, а в каудальному відділі пройшла надзвичайно сильна його редукція. Остання захопила, окрім каудального відділу щито-язикового тяжа, і центральний відділ зачатка ЩЗ, який зв'язував частки. Як наслідок, зачатки правої та лівої часток ЩЗ виявилися повністю роз'єднані. На нашу думку, така інтенсивна редукція (атрофія) щито-язикового тяжа нижче зачатка під'язикової кістки може послужити ембріоморфологічною передумовою виникнення природжених гіпоплазії чи аплазії ЩЗ, а завершення зародкового періоду розвитку (Зр 12,0-13,0 мм ТКД; 40-42-га доби ВУР) можна визнати першим критичним періодом ембріогенезу ЩЗ.

Редукція з фрагментацією щито-язикового тяжа виступають, на наш погляд, ще однією з морфологічних передумов виникнення додаткових часточок ЩЗ, які за життя не розпізнаються, а виявляються клінічно тільки під час патологічних змін.

Затримка зачатком під'язикової кістки ембріонального зачатка ЩЗ у ділянці кореня язика, внаслідок чого зачаток ЩЗ не опускається на передню поверхню ший, а залишається в зоні сліпого отвору язика,

служить передумовою розвитку природженого зоба кореня язика. У такому випадку, на нашу думку, можливим є неопущення як частини, так і всього зачатка ЩЗ, а згідно з даними Н. Н. Блохина, Б. Е. Петерсона [474] така дистопія ЩЗ іноді супроводжується і аномалією ембріонального розвитку всього тиреоїдного апарату.

Нами вперше встановлено вплив зачатка перснеподібного хряща на фрагментацію каудальної частини щито-язикового тяжа з прогностично можливим наступним формуванням аберантних часток ЩЗ, їх дистопією або передумовою виникнення природжених гіпоплазії чи аплазії ЩЗ. З огляду на надлишково-інтенсивний розвиток дуги перснеподібного хряща в Пп 27,0-36,0 мм ТКД (57-63-тя доби ВУР) цей період, на нашу думку, можна визначити як ще один критичний період у розвитку ЩЗ з можливістю створення морфологічних передумов розвитку її патології.

До морфологічних передумов виникнення патології ЩЗ, на нашу думку, слід віднести й інкорпорацію тканини щито-язикового тяжа в закладки суміжних із нею органів, що мало місце при дослідженні одного із Пп 40,0 мм ТКД. Нами виявлено інкорпорацію тканини щито-язикового тяжа між охрястям і хрящем під'язикової кістки, додаткові частки і пірамідний відросток на пластинці щитоподібного хряща.

У передплодовому періоді ми не виявили жодного випадку необлітерованої щито-язикової протоки, а знаходили щито-язиковий тяж різного ступеня фрагментації. Розміщення фрагментів щито-язикового тяжа (додаткові частки і пірамідний відросток) характеризується індивідуальними особливостями. Вони можуть розміщуватися не тільки спереду під'язикової кістки, але і під, і над під'язиковою кісткою, всередині її, на дузі перснеподібного хряща, на зовнішній поверхні пластинки щитоподібного хряща по серединній лінії, а також зліва і справа від неї. Все це, у випадку розвитку патологічного

**процесу, буде, безсумнівно, визначати строго індивідуальну клінічну картину та вимагатиме індивідуальної хірургічної тактики.**

**Досліджені й описані нами тісні взаємодії ЩЗ у процесі органогенезу з вентральною аортою, примітивною дугою аорти, внутрішніми поверхнями спільних сонних артерій пояснюють виникнення рідкісних випадків загруднинних зобів та інших зобів ектопічної локалізації.**

Проведене дослідження утвердило нас у правильності поглядів Т. W. Sadler [22] на морфологічні передумови та можливість розвитку природжених вад ЗЗ та вад ПЩЗ. Очевидно правильним, на нашу думку, є проведення клінічних паралелей природжених вад глоткової ділянки з акцентуванням уваги на зміщення тканини ЗЗ і ПЩЗ. Оскільки залозиста тканина, що походить із глоткових кишень, мігрує упродовж ембріогенезу, додаткові залози чи залишки залозистих тканин часто можуть затримуватися на шляху свого переміщення. Це особливо характерно для ЗЗ, що може зберегти шийну локалізацію, а також для ПЩЗ. Окрему групу складає „синдром III та IV глоткових кишень” (синдром Ді Джордже), який включає гіпоплазію або відсутність ЗЗ та ПЩЗ.

Ділянка розміщення ПЩЗ IV у пренатальному онтогенезі обмежена їх коротким шляхом міграції. Тому ми згідні із твердженням Ж. Ф. Анри і Ф. Себаг [148], що природжені ектопії ПЩЗ IV є рідкісними. У проведеному нами дослідженні ПЩЗ IV трапляються на задній поверхні верхнього полюса частки ЩЗ у латеро-крикоїдній, латеро-фарингеальній або інтер-крико-тиреоїдній позиції. Ми не виявили випадків ектопії ПЩЗ IV, але, згідно з [148], у виняткових випадках (менше 1%) вони локалізуються над верхнім полюсом частки ЩЗ та в 1-4% спостережень виявляються більш дорсальніше, за глоткою або стравоходом.

Високі і низькі ектопії ПЩЗ III, зв'язані з ходом міграції зачатка ЗЗ і ПЩЗ, протяжністю від кута нижньої щелепи до перикарда. До морфологічних передумов розвитку їх патології, на наш погляд, можуть бути

віднесеними всі чинники, які сприяють сповільненню опускання нижніх ПЩЗ та призводять до високих ектопій по ходу каротидного футляра, від кута нижньої щелепи до нижнього полюса частки ЩЗ.

Частота високих ектопій, зумовлених недостатньою міграцією зачатка, не перевищує, згідно з даними G. Akerstrom, J. Malmaeus, R. Bergstrom [486], 1-2%. На противагу цьому, якщо відділення ПЩЗ від ЗЗ затримується, нижні ПЩЗ можуть дислокуватися в передньому середостінні на різній глибині. Інші варіанти шийних або медіастинальних ектопій ПЩЗ є ще більш рідкісними [148] і зазвичай стосуються додаткових ПЩЗ.

У ході дослідження для нижньої пари ПЩЗ нами встановлено випадки як однобічного, так і двобічного залягання ПЩЗ III у плодів прямо під нижніми полюсами часток ЩЗ. Морфологічну передумову такої локалізації ми бачимо в дещо пізнішому роз'єднанні закладок ПЩЗ III із закладками ЗЗ, а критичним періодом у розвитку ПЩЗ III вважаємо момент втрати її зв'язку з верхнім полюсом ЗЗ у Пп 14,0-17,0 мм ТКД (43-46-та доби ВУР).

Дослідженнями Н. А. Волошина и соавт. [227] в експерименті на лабораторних тваринах доказано, що в ряді випадків зміну розмірів ЗЗ (її збільшення у потомства ще на момент народження) можна розцінювати як своєрідну відповідь на антигенний стимул матері під час вагітності. Наші дослідження нормального ембріогенезу бранхіогенної групи залоз проводили на ембріональному матеріалі, який отриманий за умови відсутності впливів несприятливих пошкоджувальних чинників на організм жінки під час вагітності. У клініко-теоретичному аспекті ми бачимо перспективність розширення і продовження наших досліджень ембріогенезу бранхіогенної групи залоз (зокрема ЗЗ) з проведенням їх на ембріональному матеріалі, який був би отриманий за умови клінічно фіксованих впливів несприятливих пошкоджувальних чинників на організм жінки під час вагітності. Адже сьогодні вже чітко стверджують, що тимомегалія, як процес, навіть у дітей грудного віку не є критерієм повноцінного розвитку ЗЗ (Б. О. Кравчук [61]), а проведений нами ретроспективний аналіз 9104 протоколів розтину Черні-

вещького обласного патолого-анатомічного бюро за період 1980-2003 рр. з вивченням частоти летальності від патології бронхіогенних залоз [572-576] показав, що у структурі летальності дітей із патологією ЗЗ тимомегалію спостерігали найчастіше саме у віці до 1 року [575].

Проведений нами аналіз літератури показав, що становлення гістогенезу бронхіогенних залоз у пренатальному онтогенезі є проблемою, яка вимагає подальшого вивчення і набуває великого значення у виявленні закономірностей міжтканинних взаємовідношень та механізмів гістоморфологічних перебудов в аналізі джерел походження окремих ембріональних закладок [377]. Наявні і подані в класичній ембріологічній літературі та опубліковані в серйозних виданнях, керівництвах та підручниках погляди [20, 21, 122, 367, 401, 402, 502] ґрунтуються на загальнобіологічному фундаменті. Непорушні у своїй основі, вони в деталях не розкривають ряду спеціальних питань, що дискутуються в літературі та продовжують хвилювати дослідників як у загальнотеоретичному плані, так і в прикладному аспекті. Серед таких питань, перш за все, значну зацікавленість викликає вивчення гістогенетичної специфіки бронхіогенної групи залоз, як похідних передньої кишки.

На основі власних досліджень та даних літератури нами вивчені специфічні особливості та простежено динаміку міжтканинних взаємовідношень Еп і Мх бронхіогенних залоз з Еп (похідним ектодерми), Мх або ЕСТ переднього відділу ротової порожнини та її похідних, органів дихання в першому триместрі пренатального розвитку.

Встановлено, що у всіх вивчених ЕЗ і МЗ бронхіогенних залоз, ротової порожнини з її похідними і органів дихання, впродовж перших 12 тижнів ембріогенезу відбувається зменшення розмірів Яд формуючих їх клітин відповідно до лінійної залежності. Диференціювання Еп і Мх відбувається подібним чином за рахунок появи клітин з Яд великих, середніх і маленьких розмірів.

Ґрунтуючись на каріометричних даних за розмірами Яд клітин Еп і динамікою їх зменшення в даний період ембріогенезу можна віднести Еп



бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз до похідних ектодерми. Регресійний аналіз показує, що Еп клітини похідних ектодерми (ротової порожнини та її похідних, органів дихання) та бранхіогенної групи залоз зменшують розміри своїх Яд майже аналогічно. Контактуючі з ектодермальним за своїм походженням Еп клітини Мх та ЕСТ ротової порожнини, органів дихання та бранхіогенної групи залоз зменшують розміри Яд з однаковою інтенсивністю.

Мх та ЕСТ у всіх досліджених органах розвивається асинхронно. Прилегла Мх та ЕСТ диференціюється швидше від Мх та ЕСТ, що віддалена від Еп. Віддалена від Еп зачатків Мх та ЕСТ зменшує розміри Яд клітин повільніше, ніж будь-яка прилегла Мх. Однаково у всіх досліджених органах об'єкт дослідження повинен вирости на більшу ТКД, щоби розміри Яд клітин прилеглої Мх зменшилися подібно до Яд клітин ЕЗ.

Оцінений на основі каріометричних методів темп диференціювання епітеліальних і мезенхімних похідних всіх вивчених органів не є однаковим і проходить асинхронно. Існують періоди часу більш швидкого і менш інтенсивного диференціювання.

До віку 43 діб (Пп 14,0 мм ТКД) у бранхіогенних (щитоподібній, загруднинній, прищитоподібних) залозах, 62 діб (Пп 32,0 мм ТКД) у ротовій порожнині з її похідними і до 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД) в органах дихання темп диференціювання ЕЗ випереджає аналогічні мезенхімні. Після 46 діб (Пп 17,0 мм ТКД) у бранхіогенних залозах, 62 діб (Пп 32,0 мм ТКД) у ротовій порожнині з її похідними, 57 діб (Пп 27,0 мм ТКД) в органах дихання темп диференціювання МЗ переважає над епітеліальними. Динаміка диференціювання ЕЗ бранхіогенної групи залоз схожа до динаміки диференціювання ЕЗ ротової порожнини з її похідними, органів дихання та епідермісу шкіри об'єктів дослідження, які мають ектодермальне походження.

Вік 50-57 діб та 10-11 тижнів для розвитку бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, 57-62 доби та 11-12 тижнів для розвитку ротової порожнини з її похідними, 43-45 діб і 11-12 тижнів для роз-

витку органів дихання – критичний за результатами двофакторного дисперсійного аналізу, оскільки в ці відрізки часу відмінності суттєві за обома чинниками.

Бранхіогенні залози, ротова порожнина з її похідними й органи дихання розвиваються за тісної взаємодії Еп і Мх та ЕСТ. Застосування ієрархічної класифікації свідчить, що диференціювання ЕЗ і МЗ споріднене з більш глибокою внутрішньою перебудовою Яд клітин порівняно до їх вікових змін.

Відомо, що Еп ентодермального походження і прилегла Мх впродовж перших трьох місяців ембріогенезу зберігають глибокий регіональний зв'язок, який проявляється однаковими розмірами Яд їх клітин. За результатами нашого дослідження – між ектодермальним за своєю природою Еп (ротової порожнини з її похідними, органів дихання, ектодерми шкіри) та прилеглою до нього Мх аналогічний зв'язок втрачається на третьому місяці ембріогенезу, коли проявляється статистична неоднорідність каріометричних параметрів клітин. Наявність подібної закономірності для бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз дозволяє віднести Еп бранхіогенної групи залоз до похідних ектодерми.

Наші дані свідчать, що в процесі розвитку і диференціювання відбувається ускладнення біосинтезу Пс. Початок біосинтезу цих сполук зв'язаний із депонуванням у клітинах ЕЗ і МЗ кожного із досліджених органів гомоглікану Гг, який створює основу для подальшої продукції більш складних полімерів – ГП. Кількість і динаміка накопичення Пс є унікальною для кожного зачатка і залежить від віку об'єкта дослідження та кількості наявних у кожний період часу зачатків. Для порівняння Псу досліджуваних органах ми вираховували загальну середню арифметичну величину середніх цитофотометричних даних кількості Пс у наявних окремо всіх ЕЗ і окремо всіх МЗ бранхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібних) залоз, ротової порожнини з її похідними та органів дихання.

Закономірності ускладнення вуглеводного обміну аналогічні для всіх досліджених органів. Біосинтез Гг, який є енергетичним і пластичним матеріалом, із збільшенням віку об'єктів дослідження зростає, а потім

змінюється біосинтезом більш складних сполук – ГП. Сумарна кількість ШИК-позитивних речовин у бронхіогенних залозах до 47 діб (Пп 18,0 мм ТКД) більша в епітеліоцитах та потім переважає в клітинах ЕСТ, а після 10 тижнів (Пп 33,0-45,0 мм ТКД) знову зменшується в клітинах ЕСТ за рахунок прогресивного зниження біосинтезу Гг і ГП. До 10 тижнів ембріонального розвитку (Пп 33,0-45,0 мм ТКД) загальна кількість ШИК-позитивних речовин ротової порожнини та її похідних більша в клітинах епітеліальних, ніж мезенхімних зачатків за рахунок посиленого біосинтезу гомоглікану Гг. Після цього віку кількість ШИК-позитивних сполук зростає в клітинах Мх та ЕСТ, переважаючи над епітеліоцитами, за рахунок більш активного біосинтезу ГП і зниження продукції гомоглікану, хоча кількість останнього в клітинах ЕСТ більша, ніж в епітеліоцитах. У зачатках органів дихання кількість Гг поступово збільшується і досягає максимуму в епітеліоцитах на 42-гу добу (Пп 13,0 мм ТКД), а в клітинах ЕСТ бронхів – до 47-ї доби (Пп 18,0 мм ТКД). Після цього віку концентрація Гг знижується, змінюючись накопиченням ГП, кількість яких в епітеліоцитах неухильно повільно зростає. У клітинах ЕСТ депонування (накопичення) ГП до відносно високих цифр відбувається у віці від 47 до 62 діб (Пп 18,0-32,0 мм ТКД), випереджаючи накопичення в епітеліоцитах, але надалі знову зменшується, відстаючи кількісно від рівня ГП у клітинах ЕЗ. У віці від 47 до 62 діб (Пп 18,0-32,0 мм ТКД) загальна кількість ШИК-позитивних речовин теж вища в клітинах ЕСТ.

Кількість синтезованого Гг і ГП та динаміка їх перерозподілу із збільшенням віку об'єктів дослідження в зачатках ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ прирівнювана до аналогічних параметрів зачатків ротової порожнини з її похідними, органів дихання та епідермісу шкіри голови, які однозначно розвиваються із ектодерми.

Таким чином, на основі вивченої динаміки міжтканинних взаємовідношень Еп і Мх бронхіогенних залоз з Еп (похідним ектодерми), Мх або ЕСТ переднього відділу ротової порожнини та її похідних, органів дихання в першому триместрі пренатального розвитку можна стверджувати про

ектодермальне джерело походження епітеліальних зачатків ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ. Кількість синтезованого Гг і ГП та динаміка їх перерозподілу в зачатках ЩЗ, ЗЗ, ПЩЗ, із збільшенням віку об'єктів дослідження теж вказують на їх походження із ектодерми.

Наш висновок має лише одне підтвердження ектодермального походження ЕЗ загруднинної залози в праці О. В. Волковой и соавт. [20], де автори категорично відкидають участь ентодерми в органогенезі ЗЗ.

Що ж лежить в основі ектодермального характеру епітеліальних зачатків бронхіогенної групи залоз людини? Це питання залишається, на наш погляд, дискусійним. Гіпотетично ми схильні підтримати запропоновану В. П. Михайловым, А. Г. Кнорре [400] теорію меторизису, при якому відбувається зміна тканинного складу органа, а не анатомічних відношень. При меторизисі, згідно з даними А. Г. Кнорре [401], спостерігається спадково закріплене переміщення меж між сусідніми зачатками і, відповідно, між їх тканинними похідними. Автор відніс меторизис до складових компонентів ембріонального гістогенезу.

Ми не поділяємо поглядів авторів на джерела походження епітеліальних закладок бронхіогенних залоз згідно з гіпотезою „інтерференції детермінації” Н. И. Борисова, П. В. Дунаева, В. Н. Бажанова [88] та походження з ектодермальної прехордальної пластинки (Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина [402]).

Нами порівняно локалізацію і перерозподіл глікополімерів – рецепторів лектинів в епітеліальних і мезенхімних зачатках бронхіогенних залоз і ротової порожнини з її похідними на ранніх стадіях онтогенезу.

Проведене дослідження лектиногістохімічних закономірностей диференціювання бронхіогенних (щитоподібної, загруднинної, прищитоподібної) залоз у ранньому пренатальному онтогенезі людини дає основу стверджувати, що в порівняльному аспекті хід морфогенезу бронхіогенних залоз людини упродовж досліджуваного періоду характеризується закономірною гістотопографічною зміною вуглеводного складу тканин Еп зачатків органів та прилеглої до неї Мх. За характером закономірностей

зміни вуглеводного складу Еп і Мх зачатків бронхіогенної групи залоз простежується часова (вікова) і гістотопографічна тотожність із характером закономірностей зміни вуглеводного складу Еп і Мх зачатків ротової порожнини та її похідних, які мають ектодермальне походження. Все це, на наш погляд, дозволяє стверджувати, що вся бронхіогенна група залоз людини має ектодермальне походження.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми щодо обґрунтування ектодермального походження, визначення закономірностей морфогенезу, становлення будови та хронологічної послідовності топографоанатомічних перетворень бронхіогенної групи залоз. Одержані дані є основою для морфологічних досліджень патологічних станів та розробки діагностично-лікувальних прийомів на щитоподібній, загруднинній та прищитоподібних залозах.

1. Зачатки бронхіогенних залоз утворюються асинхронно: щитоподібна залоза з'являється на початку 4-го тижня (зародки 4,0 мм тім'яно-куприкової довжини) як серединно-вентральний епітеліальний випин у прилеглу мезенхіму між I і II глотковими кишнями; загруднинна залоза – наприкінці 4-го тижня (зародки 5,0-6,0 мм тім'яно-куприкової довжини) у вигляді парних епітеліальних випинів вентральної стінки III і IV глоткових кишень; прищитоподібні залози – на 5-6 тижнях (зародки 6,5-9,0 мм тім'яно-куприкової довжини) як парні епітеліальні випини дорсальної стінки III і IV глоткових кишень.

2. У ранньому гістогенезі бронхіогенних залоз, структур ротової порожнини та органів дихання спостерігаються періоди інтенсивних перетворень ядерного вмісту, глікопротеїнів та біосинтетичних процесів: для бронхіогенних залоз – 50-57 доби та 10-11 тижні, для структур ротової порожнини – 57-62 доби та 11-12 тижні, для органів дихання – 43-45 доби та 11-12 тижні як критичні періоди епітеліо-мезенхімних взаємовідношень.

3. Каріометричними методами виявлена асинхронність та різна інтенсивність темпів диференціювання епітеліальних і мезенхімних зачатків бронхіогенних залоз, структур ротової порожнини та органів дихання; найбільша інтенсивність диференціювання епітеліальних похідних бронхіогенних залоз визначається на 38-40 доби (10,0-11,0 мм тім'яно-куприкової довжини), 52-55 доби (23,0-25,0 мм тім'яно-куприкової довжини)

і 10-11 тижнях (45,0-58,0 мм тім'яно-куприкової довжини), а їхньої мезенхіми – на 42-45 доби (13,0-16,0 мм тім'яно-куприкової довжини), 50-57 доби (21,0-27,0 мм тім'яно-куприкової довжини) і 10-11 тижнях (45,0-58,0 мм тім'яно-куприкової довжини).

4. Закономірним для I триместру внутрішньоутробного розвитку бронхіогенної групи залоз і похідних ектодерми (структур ротової порожнини, органів дихання) є підтверджена регресійним аналізом каріометричних параметрів однакова інтенсивність зменшення розмірів ядер епітеліальних клітин та клітин мезенхіми.

5. Кількість і послідовність біосинтезу глікогену і глікопротеїнів епітеліальних зачатків бронхіогенних залоз упродовж перших 12 тижнів пренатального розвитку тотожні аналогічним параметрам зачатків структур ротової порожнини та органів дихання, епітелій яких має доказово ектодермальний характер походження.

6. У динаміці пренатального морфогенезу за перерозподілом та кількістю глікополімерів – рецепторів лектинів бронхіогенні залози схожі до зачатків структур ротової порожнини. Найбільшу ступінь вираження мають кінцеві нередуковані залишки рецепторів лектинів бузини чорної (SNA) і зав'язі пшениці (WGA), специфічних до N-ацетилнейрамінової (сілової) кислоти і меншою мірою до  $\beta$ -D-галактози та лектину арахісу (PNA), специфічного до  $\beta$ -D-галактози.

7. Бронхіогенні залози впродовж внутрішньоутробного періоду розвитку характеризуються інтенсивністю процесів органогенезу і тісними топографоанатомічними взаємовідношеннями з хрящами гортані, трахеєю, блукаючими нервами, великими судинами шії та верхнього середостіння. Процес опускання зачатків бронхіогенних залоз зумовлений втратою їхнього сполучення з глоткою та корелятивною залежністю з формуванням судинно-нервових структур шії.

8. Визначальний синтопічний вплив на формування щитоподібної залози виявляють під'язикова кістка – наприкінці зародкового періоду і дуга

перснеподібного хряща – на 8-му тижні ембріогенезу, що виражається анатомічною мінливістю її пренатальної форми. Найбільш частими варіантами форми наприкінці плодового періоду розвитку є: форма у вигляді літери „Н”, пірамідальна форма, симетрична (метеликоподібна) форма, підковоподібна форма.

9. Критичними періодами в розвитку щитоподібної залози є 40-42 доби (зародки 12,0-13,0 мм тім'яно-куприкової довжини) та 57-63 доби (передплоти 27,0-36,0 мм тім'яно-куприкової довжини) ембріогенезу, коли відбувається редукція щито-язикового тяжа з високою ймовірністю варіантів його фрагментації.

10. Для пренатального онтогенезу загруднинної залози уточнено послідовність та тривалість змін розвитку паренхіми. На 4-6 тижнях розвитку паренхіма загруднинної залози епітеліальна; на 7-8 тижнях розвитку – ретикулоепітеліальна; після 8-и тижнів розвитку паренхіма загруднинної залози лімфоепітеліальна.

11. Анатомічна варіабельність загруднинної залози наприкінці плодового періоду розвитку виражається двочастковою симетричною, двочастковою асиметричною, тричастковою та чотиричастковою формами.

12. Топічне положення, форма і розміри зачатків прищитоподібних залоз змінюються залежно від перетворень щитоподібної та загруднинної залоз; після відокремлення від загруднинної залози (27,0-30,0 мм тім'яно-куприкової довжини) нижні прищитоподібні залози, як і верхні, набувають округлої чи овальної форми і примикають до задньобічних поверхонь щитоподібної залози.



## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

1. Одержані результати щодо хронологічної послідовності зміни топографо-анатомічних взаємовідношень бронхіогенних залоз, анатомічної мінливості, періодів інтенсивного й уповільненого росту та обґрунтування джерела походження їх епітеліальних зачатків можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах морфологічного профілю, дитячої хірургії, патологічної анатомії, судової медицини, а також при написанні монографій та навчальних посібників з анатомії людини, топографічної анатомії, гістології та ембріології.

2. Результати наукового дослідження можуть бути анатомічною базою для дослідження патологічно змінених бронхіогенних залоз, а також для вивчення їх розвитку в екологічно несприятливих регіонах.

3. З'ясовані в дослідженні критичні періоди органогенезу бронхіогенних залоз варто враховувати акушерам-гінекологам під час проведення профілактично-роз'яснювальної роботи з вагітними жінками.

4. У рамках Державної програми переходу України з 01.01.2007 р. на міжнародну систему обліку і статистики (Наказ МОЗ України № 179 від 29.03.2006 р. „Про затвердження інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених”) результати дослідження можуть бути застосовані в лабораторіях скринінгу морфологічного матеріалу для оцінки ступеня дозрівання та прогнозування життєздатності організму і діагностики відхилень від нормального розвитку та корекції.

5. Морфометричні результати, одержані в дисертаційному дослідженні, варто включити у програму пренатального ультразвукового обстеження з метою розширеної біометрії бронхіогенних залоз плода.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Круцяк В. М. Значення ембріологічних досліджень на сучасному етапі розвитку морфологічної науки / В. М. Круцяк, В. І. Проняєв, Ю. Т. Ахтемійчук // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 3-7.
2. Лупырь В. М. Актуальные проблемы морфологических исследований / В. М. Лупырь, И. И. Торяник // Наукові записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання. – К., 1997. – Ч. II. – С. 308-309.
3. Сапин М. Р. Сегодня и завтра морфологической науки / М. Р. Сапин // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 6-8.
4. Підсумки наукових досліджень з медичної ембріології та завдання на перспективу / Б. Г. Макар, В. В. Кривецький, Т. В. Хмара, Н. Б. Решетилова // Саміт нормальних анатомів України та Росії, 28-30 травня 2003 р. : тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 77-80.
5. Шахламов В. А. Основные направления развития исследований по экспериментальной гистологии и цитологии в третьем тысячелетии / В. А. Шахламов // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 5. – С. 15-18.
6. Леонтьук А. С. Тенденции современных исследований процессов эмбрионального морфогенеза тканевых и органных систем / А. С. Леонтьук // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С.91.
7. Забродин В. А. Симметрия и асимметрия тимуса взрослого человека / В. А. Забродин // Морфология. – 2001. – Т. 120, № 4. – С. 71.
8. Калашникова С. Н. Анатомо-морфологические возрастные особенности щитовидной железы человека / С. Н. Калашникова // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 4. – С. 64-66.
9. Росткова Е. Е. Возрастные особенности паращитовидных желез в постнатальном онтогенезе человека / Е. Е. Росткова // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 107.
10. Фомина К. А. Некоторые аспекты анатомии щитовидной железы человека / К. А. Фомина // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 4. – С. 175-178.

11. Болгова Е. С. Динамика морфометрических показателей щитовидной железы половозрелых крыс под влиянием тимогена / Е. С. Болгова // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 1. – С. 16-18.
12. Краюшкин А. И. Анатомические варианты формы тимуса кролика в период пренатального и постнатального онтогенеза / А. И. Краюшкин, Л. И. Александрова, Г. В. Стаценко // Морфология. – 2000. – Т. 118, № 5. – С. 36-40.
13. Труш Н. В. Морфологические особенности щитовидной и околощитовидной желез у лисиц / Н. В. Труш // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 133.
14. Фоміна К. О. Морфогенез щитоподібної залози при впливі на організм підвищеного рівня глюкокортикоїдів та їх інгібіторів на різних етапах постнатального онтогенезу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 „Нормальна анатомія” / К. О. Фоміна. – Сімферополь, 2007. – 20 с.
15. Ткаченко О. Я. Особливості будови щитоподібної залози під впливом на організм барбітуратів у різні вікові періоди (анатомо-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 „Нормальна анатомія” / О. Я. Ткаченко. – Сімферополь, 2005. – 19 с.
16. Oliynyk I. Yu. Correlative interrelations of the bronchiogenic group of glands and the central organs of immunity during the pre- and postnatal ontogenesis of a rat and guinea pig under the influence of the tropic hormones of the hypophysis / I. Yu. Oliynyk // International Journal on Immunorehabilitation. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 336.
17. Луцик О. Д. Гістологічний тлумачний словник / О. Д. Луцик, А. Й. Іванова, К. С. Кабак. – Львів. мед. ін-т, 1994. – 320 с.
18. Росткова Е. Е. Особенности развития околощитовидных желез в плодный период у человека / Е. Е. Росткова // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 4. – С. 101.
19. Башмаков О. А. Адаптационно-компенсаторные механизмы микроциркуляторного русла капсулы тимуса эмбрионов и плодов человека / О. А. Башмаков, В. С. Овчёнков, А. А. Древаль // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 20-21.

20. Гистология, цитология и эмбриология: атлас: учебн. пособие / [Волкова О.В., Елецкий Ю. К., Дубовая Т. К. и др.]; под ред. О. В. Волковой, Ю. К. Елецкого. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
21. Карлсон Б. М. Основы гистологии по Пэттену: в 2 т. / Б. М. Карлсон; [пер. с англ. О. Е. Вязова, Б. В. Конюхова]. – М.: Мир. 1983. – Т. 1. – 390 с.
22. Садлер Т. В. Медична ембріологія за Лангманом / Т. В. Садлер; [пер. з англ. за ред. О. Д. Луцика]. – Львів: Наутілус, 2001. – 550 с.
23. Kazuma I. Effect of mesenchyme on epithelial tissue architecture revealed by tissue recombination experiments between the submandibular gland and lung of embryonic mice / I. Kazuma, H. Yohki, N. Yasuo // *Develop. Growth. Differ.* – 1998. – Vol. 40. – P. 327-334.
24. Lawson K. A. Mesenchyme specificity in rodent salivary gland development: the response of salivary epithelium to lung mesenchyme in vitro / K. A. Lawson // *J. Embryol. Exp. Morphol.* – 2004. – Vol. 32. – P. 469-493.
25. Urase K. Analysis of mesenchymal influence on the pepsinogen gene expression in the epithelium of chicken embryonic digestive tract / K. Urase, K. Fukuda, Y. Ishii // *Roux's Arch. Dev. Biol.* – 1996. – Vol. 205. – P. 382-390.
26. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / Быков В. Л. – СПб.: СпецЛит, 1996. – 277 с.
27. Шаповалова Е. Ю. О межтканевых взаимодействиях в раннем эмбриональном гистогенезе ротовой полости у человека / Е. Ю. Шаповалова // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.* – Запоріжжя: ЗДМУ, 2000. – С. 282-289.
28. Takahashi Y. Branching morphogenesis of mouse salivary epithelium can occur without mechanical action of mesenchyme / Y. Takahashi, H. Nogawa // *Dev. Growth & Differ.* – 1990. – Vol. 32, № 4. – P. 445.
29. Герловин Е. Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез / Герловин Е. Ш. – М: Медицина, 1978. – 263 с.
30. Hilfer S. R. Morphogenesis of the lung: control of embryonic and fetal branching / S. R. Hilfer // *Ann. Rev. Physiol.* – 1996. – Vol. 58. – P. 93-113.

31. Krajewska M. TRAF-4 expressions in epithelial progenitor cells. Analysis in normal adult, fetal and tumor tissues / M. Krajewska, S. Krajewski, J. M. Zapata // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 152, № 6. – P. 1549-1561.
32. Masters J. R. W. Epithelial – mesenchymal interactions during lung development: the effect of mesenchymal mass / J. R. W. Masters // *Dev. Biol.* – 1996. – Vol. 51. – P. 98-108.
33. Schuger L. Two separate domains of laminin promote lung organogenesis by different mechanisms of action / L. Schuger, A. Skubitz, A. Morenas // *Dev. Biol.* – 1995. – Vol. 169. – P. 532.
34. Schuger L. Amphiregulin in lung branching morphogenesis cell proliferation / L. Schuger, G. Johnson, K. Gilbride // *Development.* – 1996. – Vol. 122. – P. 1759-1767.
35. Nexø E. Growth factor and fetal development: Abstr. 21-st Nordic Congr. Clin. Chem. Kuopio, 20-23 June, 1988 / E. Nexø // *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.* – 1988. – Vol. 48, № 190. – P. 26-27.
36. Яценко В. П. Алгоритмическое и программное обеспечение морфометрических исследований на органном, тканевом и клеточном уровне / В. П. Яценко, Э. А. Каналаш, И. М. Барский // *Акт. вопр. морфологии.* – Черновцы, 1990. – С. 371.
37. Автандилов Г. Г. Перспективы применения вероятностных принципов изучения проблем нормальной и патологической морфологии / Г. Г. Автандилов // *Арх. анатомии.* – 1977. – Т. 72, № 5. – С. 5-13.
38. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии / А. Д. Луцик, Е. С. Детюк, М. Д. Луцик. – Львов: Выща школа, 1989. – 139 с.
39. Яцковский А. Н. Метод селективного гистохимического выявления сиалогликанов с использованием лектина бузины черной (*Sumbucus nigra* L.) / А. Н. Яцковский, А. Д. Луцик // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 1991. – Т. 111. – С. 71-74.
40. Королев Н. П. Функции лектинов в клетке / Н. П. Королев // *Итоги науки и техники.* – 1994. – С. 1-7. – (Серия: Общие проблемы физиологии, химии и биологии).

41. Eggens I. A role of carbohydrate – carbohydrate interaction in the process of specific cell recognition during embryogenesis and organogenesis. Preliminary note / I. Eggens, B. Fenderson, T. Toyokumi // *Bioch.-Bioph. Res. Comm.* – 1999. – Vol. 158, № 3. – P. 913-920.
42. Ponder B. A. Y. Lectin histochemistry / B. A. Y. Ponder // *Immunocytochemistry. Practical applications in pathology and biology* (eds. J. M. Polak, S. van Noorden). – Bristol., 1983. – P. 129-142.
43. Quondamatteo F. Extensive glycosylation changes revealed by lectin histochemistry in morphologically normal prenatal tissues of the mouse mutant undulated (un/un) / F. Quondamatteo, J. Zieger, W. Gotz // *Anat. Rec.* – 2000. – Vol. 258, № 3. – P. 243-251.
44. Franceschini V. Histochemical study by lectin binding of surface glycoconjugates in the developing olfactory system of rat / V. Franceschini, M. Lazzari, K. Revoltella // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1994. – Vol. 12, № 3. – P. 197-206.
45. Gracham R. C. The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique / R. C. Gracham, M. J. Kamovsky // *J. Histochem. Cytochem.* – 1996. – Vol. 14, № 4. – P. 291-302.
46. Gabius H. Patterns of endogenous lectins in a human epithelial tumor / H. Gabius, R. Engelhardt, F. Cramer // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45, № 1. – P. 253-257.
47. Jiong V. Histochemical study of lectin receptor and cell morphometric analysis on oral leukoplakias, epithelial dysplasia and squamous carcinoma / V. Jiong, Y. Wu, F. Wang // *Zhonghua Kou, Qiang Yi, Xue Za Zhi.* – 1996. – Vol. 31, № 6. – P. 351–353.
48. Katsetos C. D. Differential distribution of the neuron-associated class III betatubulin in neuroendocrine lung tumors / C. D. Katsetos, G. Kontogeorgos, J. F. Geddes // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 124, № 4. – P. 535-544.
49. Горбунова В. Н. Молекулярные механизмы эволюции / В. Н. Горбунова // *Морфология.* – 2006. – Т. 129, № 2. – С. 32.
50. Никитюк Б. А. Интегративная анатомическая антропология / Б. А. Ники-

- тюк, Д. Б. Никитюк // Укр. мед. альманах. – 1998. – № 3. – С. 32-33.
51. Малішевська В. А. Рецензія на книгу Ю. Т. Ахтемійчука „Органогенез заочеревинного простору” / В. А. Малішевська // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 181-182.
52. Жукова Н. Ф. Исследование пренатального онтогенеза узкоспециализированных групп млекопитающих / Н. Ф. Жукова, И. М. Ковалёва, О. В. Нечаева // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 63-66.
53. Kovalyova I. M. Peculiarities of prenatal development of Lungs in some plain-nosed (Vespertilionidae) and horseshoe (Rhinolophidae) Bats / I. M. Kovalyova // Вестник зоологии. – 2002. – Т. 36, № 1. – С. 85-90.
54. Zhukova N. F. Peculiarities of prenatal development of digestive system of bats / N. F. Zhukova, M. F. Kovtun // Bat international research conference. Abstracts for 13th Int. Bat Research Conf. (Poland, Mikolayki, 2004, 23-27 Aug. 2004). – Warszawa. Mus. and Inst. of Zool., 2004. – P. 36-37.
55. Росткова Е. Е. Топографо-анатомические особенности околощитовидных желез у новорожденных / Е. Е. Росткова // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 133.
56. Бобрик І. І. Особливості функціональної анатомії дитячого віку / І. І. Бобрик, В. Г. Черкасов. – К., 2002. – 116 с.
57. Токарчук Н. І. Функціональний стан вилочкової залози у здорових дітей раннього віку / Н. І. Токарчук // Современная педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 205-207.
58. Джура О. Р. Морфологічні та лектиногістохімічні характеристики прищитоподібних залоз та кісткової тканини у порівняльному аспекті / О. Р. Джура, А. М. Ященко // Морфология. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 32-38.
59. Забродин В. А. Оценка асимметрии тимуса взрослого человека по его макропараметрам на основе корреляционного анализа / В. А. Забродин // Вестн. новых мед. технологий. – 2003. – Т. 10, № 1-2. – С. 58-59.
60. Павлов А. В. Адренергическая регуляция структуры и функции околощитовидных желез / А. В. Павлов // Морфология. – 2004. – Т. 125, № 3. – С. 103-108.

61. Кравчук Б. О. Синдром збільшеного тимуса у дітей. Діагностика, лікування та профілактика / Б. О. Кравчук // Хірургія дит. віку. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 16-22.
62. Исроилов Р. И. Диагностические алгоритмы морфологических признаков вилочковой железы при развитии различных заболеваний у недоношенных / Р. И. Исроилов, Р. Х. Хамдамов // Лікар. справа. – 2003. – № 7. – С. 87-90.
63. Полякова О. М. В-клітини щитоподібної залози людини: відоме та невирішені проблеми / О. М. Полякова, Ю. М. Божок // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 225-235.
64. Сорокина И. В. Иммуногистохимическая характеристика лимфоидной популяции тимуса доношенных плодов от здоровых матерей / И. В. Сорокина, Л. Д. Куприянова, Д. Н. Михайлова // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. IV. – С. 145-148.
65. Петеркова В. А. Врождённый гипотиреоз / пер. с англ. В. А. Петеркова, О. Б. Безлепкина // Леч. врач. – 2004. – № 6. – С. 5-7.
66. Радзивил Т. Т. Мониторинг врождённого гипотиреоза у новорожденных в регионе с лёгким йоддефицитом / Т. Т. Радзивил // Клини. лаб. диагност. – 2006. – № 7. – С. 9-11.
67. Таранушенко Т. Е. Анализ неонатального скрининга на врождённый гипотиреоз в Красноярском крае / Т. Е. Таранушенко, Н. И. Киселёва, Т. В. Елизарьева // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 110-111.
68. Тарасова Г. Д. Клиническая картина врождённого гипотиреоза в практике оториноларинголога / Г. Д. Тарасова, Г. В. Волкова // Рос. оториноларингол. – 2007. – № 2. – С. 100-106.
69. Швора Н. Е. Диагностика нозологических вариантов первичного врождённого гипотиреоза в российской популяции / Н. Е. Швора, Д. Т. Шилин, М. И. Пыков // Ультразвук. и функц. диагност. – 2004. – № 1. – С. 52-56.
70. Гульчий Н. П. Первичный гиперпаратиреоз: топическая диагностика патологически изменённых паращитовидных желез / Н.П.Гульчий, А. С. Степаненко, Е. Л. Кущаева // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 2. – С. 104-110.



71. Токарчук Н. І. Морфологічний стан загруднинної залози при патології дітей раннього віку / Н. І. Токарчук, М. А. Волошин // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 246-249.
72. Иванов И. И. Нарушения женской репродуктивной системы в период полового созревания при диффузной эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы / И. И. Иванов, В. Н. Косолапова // Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И.Георгиевского. – Т. 142, ч. II. – 2006. – С. 69-71.
73. Иванов Ю. В. Некоторые особенности современной диагностики и хирургического лечения загрудинных образований щитовидной и околощитовидной желез / Ю. В. Иванов, Н. Н. Соловьёв, И. П. Кацков // Анналы хирургии. – 2006. – № 3. – С. 5-9.
74. Колосюк В. А. Эндовидеохирургия щитовидной и паращитовидной желез / В. А. Колосюк, А. Ф. Романчишен // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – Т. 163, № 4. – С. 97-100.
75. Бранхиогенная киста щитовидной железы у ребёнка 14 лет / В. В. Поляков, Р. И. Шишков, Р. В. Пименов, А. С. Павловская // Дет. хирургия. – 2002. – № 2. – С. 40-41.
76. Carraher Charles E. Risk assessments XI. Development toxicology / E. Charles Carraher // Polym. News. – 2000. – Vol. 25, № 1. – P. 20-25.
77. Meinel K. Growth of the fetal thyroid gland in the 2nd half of pregnancy-biometric ultrasound studies / K. Meinel, K. St. Doring // Ultraschall in der Medicin. – 1997. – Vol. 18, № 6. – P. 258-261.
78. Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty / Y. Fleury, G. Van Melle, V. Woringer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 2. – P. 750-754.
79. Shapiro R. S. Panoramic ultrasound of the thyroid / R. S. Shapiro // Thyroid. – 2003. – Vol. 13, № 2. – P. 177- 181.
80. Ackerman S. J. Visible embryos / S. J. Ackerman // NCRR Reporter. – 1998. – Vol. 22, № 2. – P. 12-13.
81. In vivo threedimensional ultrasound reconstruction of embryos and early

- fetuses / H.-G. Blaas, S. H. Tik-Nes, S. D. Bargsevald, H. R. Torp // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, № 9135. – P. 1182-1186.
82. Власенко М. В. До питання нормативів ультразвукових параметрів щитовидної залози в педіатричній практиці / М. В. Власенко // *Вісн. морфології*. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 371-375.
83. Морфометричний аналіз лінійних розмірів щитоподібної залози людини при ультразвуковому дослідженні / О. М. Мота, Ю. Я. Кривко, У. М. Галюк [та ін.] // *Вісн. морфології*. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 390-393.
84. Мота О. М. Анатомо-ультразвукові зіставлення як спосіб підвищення інформативності ультрасонограм щитоподібної залози, виконаних у сагітальній площині / О. М. Мота, Ю. Я. Кривко, Г. І. Кіт // *Таврич. мед.-биол. вестник*. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. I. – С. 112-115.
85. Heimann K. D. Ultrasound diagnosis of the thyroid gland / K. D. Heimann, A. Schmelzer // *HNO (German)*. – 1997. – Vol. 45, № 12. – P. 1029-1039.
86. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children / F. Tas, S. Bulut, H. Egilmez [et al.] // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 375-379.
87. Методичні основи дослідження індивідуальної анатомічної мінливості органів, систем та тканин людини / Ю. М. Вовк, В. Ю. Вовк, О. Ю. Вовк [та ін.] // *Укр. мед. альманах*. – 2004. – Т. 7, № 5. – С. 34-36.
88. Борисов Н.И. Филогенетические основы тканевой организации животных / Н.И.Борисов, П.В.Дунаев, В.Н.Бажанов. – Новосибирск: Наука, 1996. – 126 с.
89. Слука Б. А. Интеграция структур в органогенезе / Б. А. Слука // *Морфология*. – 2004. – Т. 126, № 4. – С.113-114.
90. Молдавская А. А. Современные тенденции в развитии эмбриологии / А. А. Молдавская, Н. Н. Фёдорова // *Морфология*. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 84-85.
91. Влияние сравнительно небольших доз ионизирующих излучений на структуру некоторых эндокринных органов / Е. Г. Гайдукевич, В. С. Павленко, И. Н. Рубченя [и др.] // *Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при воздействии антропогенных факторов. Акт. пробл. биол. и медицины: междунар. науч.-практ. конф. :*

- матер. конф. – Астрахань, 2000. – С. 43.
92. Білоус В. В. Деякі проблеми медицини та лікарської діяльності в умовах антропогенного стресу з постійним і потужним впливом на довкілля хімічного фактора / В. В. Білоус, В. П. Пішак, В. І. Білоус // Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки : друга Міжнарод. конф. : матер. конф. – Чернівці, 2003. – С. 210-215.
93. Геніч М. Ранжування факторів ризику для людини і довкілля за оцінками експертів та учнівської молоді / М. Геніч, К. Куліш, Л. Сандуляк // Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки : друга Міжнарод. конф. : матер. конф. – Чернівці, 2003. – С. 221-225.
94. Пантелеев С. М. Об интегративных связях развивающихся структур органов человека в эмбриогенезе / С. М. Пантелеев, А. В. Маргарян, И. Л. Глущенко // Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при воздействии антропогенных факторов. Акт. пробл. биол. и медицины: матер. Междунар. конф. – Астрахань, 2000. – С. 123-124.
95. Юнси Г. А. Межклеточные взаимодействия в эмбриональных гистогенезах / Г. А. Юнси // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т. 2, № 2. – С. 183-186.
96. Grainger R. V. Does RNA pass from mesenchyme to epithelium during an embryonic tissue interaction / R. V. Grainger, N. K. Wessels // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 71. – P. 4747.
97. Kelley R. O. An electronmicroscope study of chordomesodermneuroectoderm association in gastrular a toad *Xenopus laevis* / R. O. Kelley // J. exp. Zool., 1998. – Vol. 172. – P.153.
98. К вопросу об иерархии морфогенетических процессов в эмбриогенезе у млекопитающих и человека / Г. С. Соловьёв, В. Л. Янин, С. М. Пантелеев [и др.] // Проблемы морфологии, 14-16 мая 2002 г.: матер. общерос. конф. с междунар. участием. – Сочи, 2002. – С. 72.
99. Роль принципа провизорности в реализации филэмбриогенезов / Г. С. Соловьёв, В. Л. Янин, В. Д. Новиков [и др.] // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 14-19.

100. Проблемы эволюции внезародышевых органов / Ю. И. Складнов, С. И. Колесников, Н. Т. Ясакова, С. В. Машак // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 11-14.
101. Динамика биологических потенциалов тканей в онтогенезе / П. В. Дунаев, Г. С. Соловьёв, В. А. Агарков [и др.] // Научн. вестн. Тюмен. мед. акад. – 2000. – № 3. – С.86-87.
102. Новиков В. Д. Ткани внезародышевых органов. Руководство по гистологии. Т.1 / В. Д. Новиков, А. И. Брусиловский. – СПб.: СпецЛит, 2001. – С. 435-464.
103. Carter A. M. Comparative aspects of trophoblast development and placentation / A. M. Carter, A. S. Enders // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 46.
104. Enders A. S. What can studies of comparative placental structure tell us? / A. S. Enders, A. M. Carter // *Placenta.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. A). – P. 53-57.
105. Gap functional communication is required for the maturation process of osteoblastic cells in culture / P. C. Schiller, G. Ippolito, W. Balcan [et al.] // *Bone.* – 2001. – Vol. 28, № 4. – P. 362-369.
106. Pijnenborg R. Thomas Huxley and the rat placenta in the early debates on evolution / R. Pijnenborg, L. Vercruyse // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25. – P. 233-237.
107. Syncytin: the major regulator of trophoblast fusion? Recent development and hypotheses on its action / A. J. Potgens, S. Drevlo, M. Kokozidou, P. Kaufmann // *Hum. Reprod. Update.* – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 487-496.
108. Рябуха О. І. Об'єктивізація морфофункціонального стану тироцита шляхом визначення профілів його спеціальних можливостей / О. І. Рябуха // *Таврич. мед.-биол. вестник.* – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 156-158.
109. Langman J. *Medical embryology* / Langman J. – Baltimore / London, 1981. – 384 p.
110. Корнев М. А. Анатомия человека от эмбриогенеза до зрелости: учебн. пособие по анатомии человека / М. А. Корнев, Т. Н. Надъярная. – СПб.: Фолиант, 2002. – 229 с.
111. Чепкій Л. П. Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / Л. П. Чепкій, Л. В. Новицька-Усенко, Р. О. Ткаченко. – К.: Вища школа, 2003. – 399 с.
112. Weiss M. Appropriate placement of intubation depth marks in a new cuffed

- paediatric tracheal tube / M. Weiss, A. C. Gerber, A. Dullenkopf // Br. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 1, № 94. – P 80-87.
113. Гузік Н. М. Будова та синтопія структур ротової ділянки у плодовому періоді онтогенезу людини / Н. М. Гузік // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 41-43.
114. Малоголовка О. А. До будови ротової порожнини плода людини / О. А. Малоголовка, В. В. Власов, В. І. Півторак // Вісн. проблем біол. і мед. – 2006. – Вип. 2. – С. 244-247.
115. Барсуков М. П. Індивідуальна та онтогенетична мінливість гісто- та органогенезів з урахуванням загальних закономірностей пренатального розвитку людини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.00.23 „Гістологія, цитологія, ембріологія” / М. П. Барсуков. – К., 1995. – 39 с.
116. Гемонов В. В. Органная специфика развития эпителиальной выстилки полости рта и пищевода / В. В. Гемонов, О. Е. Череп // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 69-73.
117. Шаповалова Е. Ю. Новый подход к анализу раннего гистогенеза у человека. Использование методов выявления рецепторов лектинов для изучения эмбриональной закладки зуба / Е. Ю. Шаповалова // Вісн. проблем біол. і мед. – 1997. – Вип. 6. – С. 37-41.
118. Іваненко О. В. Гістогенез нижньої щелепи в ранньому ембріогенезі людини / О. В. Іваненко // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 3. – С. 68-70.
119. Шаповалова Е. Ю. Органоспецифические особенности и темпы дифференциации эпителиальных и мезенхимных производных околоушной слюнной железы у ранних зародышей человека / Е. Ю. Шаповалова // Мед. сегодня и завтра. – 2000. – № 2. – С. 17-19.
120. Шаповалова О. Ю. До проблеми міжтканинних кореляцій в ранньому ембріональному гістогенезі привушних слинних залоз у людини / О. Ю. Шаповалова // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія „Медицина”. – 2000. – Вип. 12. – С. 47-49.

121. Шаповалова Е. Ю. Происхождение дыхательной системы в эмбриогенезе человека с позиций современных биометрических исследований / Е. Ю. Шаповалова // *Арх. клин. и эксперим. мед.* – 2000. – Т. 9, № 3. – С. 346-349.
122. Cardoso W. V. Transcription factors and pattern formation in the developing lung / W. V. Cardoso // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. 429-442.
123. Di Fiore J. W. Lung development / J. W. Di Fiore, J. M. Wilson // *Seminars in Pediatric surgery.* – 1994. – Vol. 3, № 4. – P. 221-232.
124. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted of the fetal brain / D. Lozzaro, M. Price, M. De Felice, R. Di Lauro // *Development.* – 1991. – Vol. 113. – P. 1093-1104.
125. Tabin C. J. Retinoids, homeoboxes and growth factors: towards molecular models for lung development / C. J. Tabin // *Cell.* – 1997. – Vol. 66 – P. 199-217.
126. Шаповалова О. Ю. Біометрична характеристика епітелію-мезенхімних відношень у ранньому гістогенезі похідних різних зародкових листків у людини / О. Ю. Шаповалова // *Одес. мед. ж.* – 2000. – № 6. – С. 15-18.
127. Череп О. Е. Межклеточные и межтканевые взаимоотношения и их регуляция при развитии органов ротовой полости / О. Е. Череп, В. В. Гемонов // *Морфология.* – 2002. – Т. 117, № 2-3. – С. 172-173.
128. Череп О. Е. Параллели морфогенеза слизистой оболочки ротовой полости, пищевода и желудка / О. Е. Череп, В. В. Гемонов // *Морфология.* – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 131.
129. Череп О. Е. Структурные преобразования слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительной системы в эмбриогенезе / О. Е. Череп, В. В. Гемонов // *Морфология.* – 2003. – Т. 124, № 5. – С. 81.
130. Череп О. Е. Структурные взаимодействия в морфогенезе органов ротовой полости / О. Е. Череп, В. В. Гемонов // *Морфология.* – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 135.
131. Смірнов С. М. Вікові особливості поділу клітин епітелію язика / С. М. Смірнов // *Укр. мед. альманах.* – 1998. – Т. 1, № 4. – С. 42-45.
132. Lysophosphatidic acid and EDF stimulate mitogenesis in human airway

- smooth muscle cells / D. R. Cerutis, M. Nogami, J. L. Anderson [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, № 1, Pt. 1. – P. L10-L15.
133. Kaufman W. K. Attenuation of G2 checkpoint function precedes human cell immortalization / W. K. Kaufman, E. N. Lavedakou, H. L. Grady // *Cancer Res.* – 1995, № 1. – P. 7-11.
134. Wild type p53 is a cell cycle checkpoint determinate following irradiation / S. J. Kuerbitz, B. C. Plunkett, W. V. Walsh, M. B. Kastan // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 7491-7495.
135. Growth inhibition of human papillary carcinoma cells and multicellular spheroids by anti-EGF-receptor antibody / B. Gabler, T. Aicher, P. Heiss, R. Senecowitsch-Schmitke // *Anticancer Res.* – 1997. – Vol. 17, № 4B. – P. 3157-3159.
136. EGF and TGF-beta regulate neutral endopeptidase expression in renal vascular smooth muscle cells / P. L. Tharaux, A. Stefanski, S. Ledoux [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272, № 6, Pt. 1. – P. C1836-C1843.
137. Иммунологические возможности эктодермального эпителия кожи и органов переднего отдела пищеварительной системы у человека / З. С. Хлыстова, И. И. Калинина, С. П. Шмелёва, О. П. Рябчиков // *Морфология.* – 2003. – Т. 124, № 5. – С. 80.
138. Гормональний стан щитоподібної залози за умов розвитку різних типів загальних неспецифічних адаптаційних реакцій в експерименті та клініці / С. Т. Зуб, О. М. Радченко, Б. А. Пластунова [та ін.] // *Бук. мед. вісник.* – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 142-144.
139. Stratakis C. A. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system / C. A. Stratakis, G. P. Chrousos // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 6. – P.11-17.
140. Тимків І. С. Особливості тиреоїдної функції в жінок із загрозою переривання вагітності в I та II триместрах в умовах ендемічної місцевості / І. С. Тимків // *Бук. мед. вісник.* – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 74-76.
141. Шідловський В. О. Йодний дефіцит і йододефіцитні захворювання: посібник для лікарів / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, О. В. Шідловський. – К., 2004. – 68 с.

142. Калугіна Л. В. Оцінка ефективності диференційованого профілактичного лікування йододефіциту та його впливу на перебіг вагітності та пологів / Л. В. Калугіна // Гал. лікар. вісник. – 2002. – № 4. – С. 30-33.
143. Антонов А. В. Оценка риска для здоровья как путь к снижению врожденной и наследственной патологии у детей / А. В. Антонов // Гигиена и сан. – 2006. – № 3. – С. 4-6.
144. Демьяненко И. А. Влияние эктопической имплантации зародышей человека на особенности межклеточной адгезии клеток эпителиальных и мезенхимных закладок дыхательной системы / И. А. Демьяненко // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 15-18.
145. Воронцов И. М. Здоровье: от педиатрии развития к интегральной онтогенетической профилактической медицине / И. М. Воронцов // Матер. IV Междунар. конгр. по интеграт. антропол. – СПб.: Изд-во СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2002. – С. 65-68.
146. Пренатальный риск и морфогенез человека / С. Г. Суханов, К. Н. Ковров, С. А. Дынина, Т. Н. Лукьянова // Экол. человека. – 2004. – № 3. – С.24-26.
147. Шадлинский В. Б. Влияние внешних струмогенных факторов на морфологию щитовидной железы в различные возрастные периоды / В. Б. Шадлинский // Пробл. эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 16-18.
148. Анри Ж. Ф. Прикладная эмбриология паращитовидных желез / Ж. Ф. Анри, Ф. Себаг // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 5. – С. 41-44.
149. Удочкина Л. А. Структурные преобразования щитовидной железы в онтогенезе / Л. А. Удочкина // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 127.
150. Быков В. Л. Гетерогенность и гетероморфия щитовидной железы / В. Л. Быков // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С.27-28.
151. Калашникова С. Н. Индивидуальная изменчивость внешнего строения нервов щитовидной железы / С. Н. Калашникова // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 61-63.
152. Калашникова С. Н. Информационный анализ нервных связей щитовид-



- ных артерий человека / С. Н. Калашникова // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 5. – С. 42-44.
153. Калашникова С. Н. Морфологические особенности строения щитовидной железы у детей первых лет жизни в Харьковской области / С. Н. Калашникова // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 83-85.
154. Калашникова С. Н. Морфология сосудов щитовидной железы / С. Н. Калашникова // Укр. морфол. альманах. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 78-83.
155. Калашникова С. Н. Структурно-функциональная единица щитовидной железы: теоретические и практические аспекты / С. Н. Калашникова // Саміт нормальних анатомів України та Росії, 28-30 травня 2003 р. : тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 46-49.
156. Калашнікова С. М. Мієлоархітектоніка нервів періартеріальних нервових сплетень на різних рівнях щитоподібних артерій / С. М. Калашнікова // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. II. – С. 59-61.
157. Асфандияров Р. И. Варианты формы щитовидной железы по данным регрессионного анализа / Р. И. Асфандияров, Л. А. Удочкина, И. Ю. Квятковская // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 4. – С. 10-11.
158. Черных А. В. Вариантная анатомия щитовидной железы / А. В. Черных, Ю. В. Малеев, Н. М. Шмакова // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 135-136.
159. Кузнецова Т. Е. Реакция на тепловой шок некоторых эндокринных органов в раннем постнатальном онтогенезе / Т. Е. Кузнецова, О. А. Манеева, Е. Л. Рыжковская // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 85.
160. Оджагвердизаде Э. А. Возрастная характеристика капиллярных сосудов фолликулярного компонента щитовидной железы человека / Э. А. Оджагвердизаде, Д. Б. Баширова, М. И. Байрамов // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 95.
161. Параскун А. А. О закономерностях изменений внутриорганного комплекса биоаминового обеспечения щитовидной железы в период формирования адаптации / А. А. Параскун, С. Ю. Виноградов, М. Р. Гринева // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 98.

162. Фатеев И. Н. Внутриорганный гистотопография щитовидной железы человека / И. Н. Фатеев // *Морфология*. – 2003. – Т. 124, № 5. – С. 79.
163. Фомина К. А. Ультраструктура щитовидной железы интактных крыс в различные возрастные периоды / К. А. Фомина // *Укр. морфол. альманах*. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 103-110.
164. Усенко В. С. Морфологическая единица органа: обоснование понятия / В. С. Усенко, Л. В. Гербильский // *Структурно-функциональные единицы органов: теоретические и прикладные аспекты*. – Харьков, 1999. – С. 114-116.
165. Burrow G. N. Maternal and fetal thyroid function / G. N. Burrow, D. A. Fisher, P. R. Larsen // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 16. – P. 1072-1078.
166. Dvorak J. Yistry of the anatomy and surgery of the thyroid gland / J. Dvorak // *Unitr. Lec.* – 1996. – Vol. 42, № 9. – P. 592-598.
167. Ярыгин Н. Е. Конструкция системы гемомикроциркуляции: её моделирование в эмбриогенезе и ремоделирование в условиях патологии / Н. Е. Ярыгин, А. В. Кораблёв, Т. Н. Николаева. – М.: РГМУ, 2001. – 248 с.
168. Мельникова С. Л. Связь размеров щитовидной железы с некоторыми антропометрическими характеристиками / С. Л. Мельникова, В. В. Мельников // *Матер. IV Междунар. конгр. по интеграт. антропол.* – СПб., 2002. – С. 228-230.
169. Hystometry of normal thyroid glands in neonatal and adult rats / E. Conde, I. Martin-Lacave, R. Gonzales-Campora, H. Galera-Davidson // *Amer. J. Anat.* – 1991. – Vol. 191, № 4. – P. 384-390.
170. Melander A. Influence of the sympathetic nervous system on thyroid activity in man / A. Melander, K. Bulow, A. Burger // *Excepta medica*. – 1999. – Vol. 14. – P. 100-102.
171. Recommended normative values for thyroid volume in children ages 6-15 years. World Health Organization. International Council for control of Iodine deficiency disorders // *Bull. World Health Organ.*, 1997. – Vol. 75, № 2. – P.95-102.
172. Ribeiro C. A. Histiocitological correlation in fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland / C. A. Ribeiro // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 1996. – Vol. 42, № 2. – P. 73-80.

173. Rudorff K.D. Funktionelleneuroanatomie. 2. Das ausgereifte Nervensystem / K. D. Rudorff // EEG-Lab. – 1996. – Vol. 18, № 3. – P.139-180.
174. Smutny S. Contemporary views on thyroid gland surgery / S. Smutny // Rozhl. Chir. – 1997. – Vol. 76, № 4. – P. 190.
175. Potteris N. Pathology of the fetus and infant / Potteris N. – New York, 1997. – P. 1162-1166.
176. Ковешніков В. Г. Будова щитоподібної залози при впливі на організм тютюнового диму на різних етапах онтогенезу / В. Г. Ковешніков, В. А. Пастухова // Укр. морфол. альманах. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 33-38.
177. Особенности строения щитовидной железы крыс различных возрастных периодов при иммунодефицитном состоянии, вызванном тимэктомией / В. В. Маврич, Е. С. Болгова, О. В. Попов, А. В. Шатохин // Укр. морфол. альманах. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 33-38.
178. Безденежных А. В. Парафолликулярные эндокриноциты и тканевые базофилы щитовидной железы собак при различных режимах двигательной активности / А. В. Безденежных, В. В. Рычкова // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 4. – С. 18.
179. Дубовий А. А. Морфологічна характеристика та морфометричні показники щитоподібної залози собак / А. А. Дубовий, В. П. Басоля, Л. П. Горальський // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. I. – С. 56-58.
180. Кочетков А. Г. Степень йодирования коллоида щитовидной железы как показатель уровня работоспособности / А. Г. Кочетков, А. В. Безденежных, Е. В. Силин // Морфология. – 2001. – Т. 119, № 2. – С. 45-47.
181. Гайдук В. С. Динамика корреляционной структуры щитовидной железы зародышей белой крысы / В. С. Гайдук // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 36.
182. Органоспецифичность структуры и функции щитовидной железы крыс в норме и эксперименте / В. А. Глуманова, В. Н. Марков, Н. Н. Чучкова [и др.] // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 4. – С. 36.
183. Орлов С. Б. Структурно-функциональная характеристика щитовидной

- железы кошки при резекции тонкой кишки / С. Б. Орлов, И. А. Мухина, М. А. Титова // *Морфология*. – 2003. – Т. 124, № 5. – С. 65.
184. Климов О. Г. Морфология щитовидной железы плодов коров Уральского региона / О. Г. Климов // *Морфология*. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 71-72.
185. Пилов А. Х. Строение щитовидной железы крупного рогатого скота / А. Х. Пилов // *Морфология*. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 96.
186. Хмельницкий О. К. Клинические аспекты морфологического исследования щитовидной железы плодов и новорожденных по секционным материалам Санкт-Петербурга / О. К. Хмельницкий, А. Ю. Иванова, И. И. Евсюкова // *Ж. акушерства и жен. болезней*. – 2001. – Т. XLX, вып. 2. – С. 72-75.
187. Изменение содержания генетического материала в ядрах клеток эпителиальных злокачественных опухолей щитовидной железы под воздействием цитостатической терапии / В. Н. Горбенко, А. Ф. Яковцова, С. Ю. Масловский, Е. В. Кихтенко // *Вісн. проблем біол. і мед.* – 2006. – Вип. 2. – С. 364-366.
188. Шкала Л. В. Значення імунних порушень при дифузному токсичному зобі / Л. В. Шкала, Л. М. Аллянова // *Укр. мед. альманах*. – 2003. – Т. 6, № 6. – С. 187-189.
189. Якимець Н. С. Значення макрофагів та лімфоретикулярного інфільтрату в еволюції капілярного раку щитоподібної залози / Н. С. Якимець // *Вісн. проблем біол. і мед.* – 2006. – Вип. 2. – С. 397-399.
190. Опыт хирургического лечения пациентов с патологией щитовидной железы / А. А. Голубев, А. Г. Еремеев, А. Г. Кононова [и др.] // *Морфология*. – 2006. – Т. 130, № 5. – С. 37.
191. Фатеев И. Н. Современные вопросы хирургической анатомии щитовидной и паращитовидных желез / И. Н. Фатеев // *Морфология*. – 1999. – Т. 119, № 5. – С. 78-81.
192. Zdravkovic D. The thymus in the human fetuses: some morphological remarks and topographical relations / D. Zdravkovic, L. Vasovic, S. Ugrenovic // *Scripta Scient. Med.* – 2002. – Vol. 34, № 1. – P. 112-113.

193. Бибик Е. Ю. Особенности морфогенеза вилочковой железы у крыс различных возрастных периодов / Е. Ю. Бибик // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 180-182.
194. Забродин В. А. Закономерности развития и адаптации органов иммунной системы в раннем постнатальном онтогенезе животных / В. А. Забродин // Морфология. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 169.
195. Кульбах О. С. Строение тимуса при радиационном воздействии в антенатальном периоде онтогенеза / О. С. Кульбах, Т. Б. Петрова // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 1. – С. 46-50.
196. Анализ изменений количества стромальных клеток-предшественников в тимусе и селезёнке животных различных возрастных групп / О. В. Лебединская, Ю. Ф. Горская, Е. Ю. Шуклина [и др.] // Морфология. – 2005. – Т. 127, № 3. – С. 41-44.
197. Селезнёв С. Б. Основные направления эволюции органов иммунной системы позвоночных / С. Б. Селезнёв // Морфология. – 2000. – Т. 117, №3. – С. 108.
198. Федоров С. И. Формирование ретикулоэпителиальной стромы эмбрионального тимуса белых крыс / С. И. Федоров // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 115-116.
199. Хоменко Б. Г. Ультраструктура тимуса плода людини / Б. Г. Хоменко, О. В. Благодарова // Вісн. морфології. – 1997. – № 2. – С. 140-141.
200. Агеева В. А. Соотношение коркового и мозгового вещества тимуса в пренатальном периоде онтогенеза / В. А. Агеева, Р. П. Самусев // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 10.
201. Головацкий А. С. Морфометрические показатели сосудов гемомикроциркуляторного русла дольки тимуса в процессе онтогенеза / А. С. Головацкий, Э. С. Добрянская // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 37.
202. Петренко В. М. Развитие посткапиллярных венул тимуса в пренатальном онтогенезе человека / В. М. Петренко // Морфология. – 1999. – Т. 116, № 4. – С. 34-36.
203. Черкасов В. Г. Топологічні аспекти клітинних взаємодій при

- ангіогенезі гемомікроциркуляторного русла тимуса та брижових лімфатичних вузлів / В. Г. Черкасов // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 211-214.
204. Darland D. C. Cell-cell interactions in vascular development / D. C. Darland, P. A. D'Amore // Curr. Top. Dev. Biol. – 2001. – Vol. 52. – P. 527-543.
205. Башмаков О. А. Особенности строения и кровеносное русло капсулы тимуса людей зрелого, пожилого и старческого возраста / О. А. Башмаков // Морфология. – 2006. – Т. 130, № 5. – С. 29.
206. Калашникова С. Н. Особенности иннервации вилочковой железы у плодов и новорожденных / С. Н. Калашникова, Д. Н. Шиян // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 76-77.
207. Хлыстова З. С. Время появления эндокринной и лимфоцитпоэтической функции тимуса человека в эмбриогенезе / З. С. Хлыстова, И. И. Калинина // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 453-457.
208. Последовательность встраивания лимфоидных органов в развивающуюся иммунную систему плода человека и её значение в перинатальной патологии / З. С. Хлыстова, И. И. Калинина, С. П. Шмелева, Е. Л. Работникова // Арх. патол. – 2002. – № 2. – С. 16-19.
209. Хлыстова З. С. Карта заселения иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В-лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса / З. С. Хлыстова, С. П. Шмелева, И. И. Калинина // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 80-82.
210. Aspinall R. T-cell development in the foetus and the variant series hypothesis / R. Aspinall, I. Kampinga, I. van den Bogaerde // Immunol. Today. – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 7-11.
211. Bernfield M. The turnover of basal lamina glycosaminoglycan correlates with epithelial morphogenesis / M. Bernfield, S. D. Banerjee // Developmental Biol. – 1982. – Vol. 90. – P. 291-305.
212. Волошин М.А. Тимус новорожденных / М. А. Волошин, О. А. Городніче-

- ва // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 3, № 1 (додаток). – С. 12.
213. Морфологические особенности лимфоидных структур у новорожденных детей / Г. Г. Аминова, Д. Е. Григоренко, А. К. Русина, Л. М. Ерофеева // Морфология. – 2000. – Т. 118, № 6. – С. 53-56.
214. Волошин Н. А. Закономерности строения и морфогенеза эпителиальных канальцев вилочковой железы в раннем постнатальном периоде: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.23 „Гистология, цитология, эмбриология” / Н. А. Волошин – М., 1994. – 32 с.
215. Олійник І. Ю. Епітеліальні канальці загруднинної залози (тимуса) / І. Ю. Олійник // Наука і освіта 2004 : VII Міжнарод. наук.-практ. конф., 10-25 лютого 2004 р. : матер. конф. – Дніпропетровськ, 2004. – Т. 48. – С. 51.
216. Токарчук Н. І. Гіпофункція вилочкової залози у новонароджених дітей та її клінічне значення / Н. І. Токарчук // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 200-203.
217. Ерофеева Л. М. Строение и цитоархитектоника тимуса человека в подростковом и юношеском возрастных периодах / Л. М. Ерофеева // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 6. – С. 37-40.
218. Токарчук Н. І. Аналіз зв'язків між показниками функціональної активності загруднинної залози та гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей із пневмонією / Н. І. Токарчук // Науков. вісн. Ужгород. ун-ту, серія „Медицина”. – 2006. – Вип. 28. – С. 111-114.
219. Забродин В. А. Топография структурных компонентов тимуса взрослого человека / В. А. Забродин // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 4. – С. 49.
220. Забродин В. А. Энтропийный анализ тимуса взрослого человека / В. А. Забродин // Пробл. морфологии: материалы общерос. конф. с междунар. участием. – Сочи, 2002. – С. 25.
221. Direct evidence for thymic function in adult humans / J. F. Poulin, M. N. Viswanathan, J.M.Harris [et al.] // J. Exp. Med. – 1999. – № 190. – P. 479-486.
222. Neuroendocrine control of the thymus / W. Savino, D. M. S. Villa-Verde, L. A. Alves, M. Dardenne // Ann. NY Acad. Sci. – 1998. – № 840. – P. 470-479.

223. Забродин В. А. Анатомические варианты формы тимуса у взрослого человека / В. А. Забродин // *Морфология*. – 2002. – Т. 121, № 2-3. – С. 54-55.
224. Забродин В. А. Типовое строение долей тимуса и щитовидной железы человека / В. А. Забродин, Н. И. Ермакова, О. А. Васильева // *Морфология*. – 2006. – Т. 129, №4. – С. 52.
225. Забродин В. А. Симметрия и асимметрия тимуса взрослого человека / В. А. Забродин // *Морфология*. – 2001. – Т. 120, № 4. – С. 71.
226. Внутриутробное введение антигена как модель для изучения симптомокомплекса висцеромегалии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. С. Щербаков [и др.] // *Таврич. мед.-биол. вестник*. – 2006. – Т.9, № 3, ч. 4. – С.41-43.
227. Внутриутробное введение антигенов – модель для изучения морфогенеза лимфоидных органов / Н. А. Волошин, М. В. Карзов, Е. А. Григорьева [и др.] // *Таврич. мед.-биол. вестник*. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 43-46.
228. Newborn organ's visceromegalia as fetuses reaction on intrauterine antigen stimulation / M. Voloshyn, M. Ivanov, M. Shcherbacov [et al.] // *Italian J. Anatomy and Embryology*. – 1999. – Vol. 104, № 1. – P. 749.
229. Висцеромегалия новорожденных: морфологические аспекты / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. С. Щербаков [и др.] // Від фундамент. досліджень – до прогр. в медич.: наук.-практ. конф., присвячена 200-річчю з дня заснув. Харківського держ. мед. ун-ту, 17-18 січня 2005 р. : матеріали конф. – Харків: ХДМУ, 2005 – С. 123.
230. Охорона здоров'я матері та дитини в умовах становлення незалежної України / О. Дудіна, Н. Гойда, Р. Моїсеєнко, Т. Іркіна // *Ліки України*. – 2001. – № 12. – С. 14.
231. Эхографическая характеристика вилочковой железы у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде / М. Пыков, М. Ефимов, Е. Будаева [и др.] // *Ультразвук. и функц. диагност.* – 2005. – № 5. – С. 78-84.
232. Han B. K. Thymic ultrasound. I. Intrathymic anatomy in infants / B. K. Han, Y. L. Suh, H. K. Yoon // *Pediatr. Radiol.* – 2001. – Vol. 31, № 7. – P. 474-479.



233. Liang C. D. Sonographic study of the thymus in infants and children / C. D. Liang, S. C. Huang // *J. Formos. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 96, № 9. – P. 700-703.
234. Bangerter M. Mediastinal masses diagnosed as thymus hyperplasia by fine needle aspiration cytology / M. Bangerter, W. Behnisch, M. Griesshammer // *Acta Cytol.* – 2000. – Vol. 44, № 5. – P. 743-747.
235. Сукало А. В. Тимомегалия у детей / А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2002. – №1. – С. 31-39.
236. Oliynyk I. Yu. Changes of the human thymus during prenatal ontogenesis toxicoses of pregnancy / I. Yu. Oliynyk // *International Journal on Immunorehabilitation.* – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 329.
237. Беловешкин А. Г. Патология телец Гассалья при первичных и вторичных иммунодефицитах / А. Г. Беловешкин, И. А. Стельмах // *Морфология.* – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 22.
238. Бібик О. Ю. Вплив хронічної гіпертермії з фізичним навантаженням на морфофункціональний стан тимуса та селезінки в експерименті / О. Ю. Бібик, В. В. Овчаренко // *Таврич. мед.-биол. вестник.* – 2006. – Т. 9, № 3, ч. I. – С.21-25.
239. Брюхин Г. В. Характеристика пролиферативной активности тимоцитов и лимфоцитов периферической крови потомства самок с хроническим экспериментальным поражением печени различной этиологии / Г. В. Брюхин, А. А. Федосов // *Морфология.* – 2006. – Т. 129, № 1. – С. 57-59.
240. Олійник І. Ю. Інтегративний підхід у вивченні лектиногістохімічних характеристик перетворень за груднинної залози людини в пренатальному онтогенезі / І. Ю. Олійник, Ю. І. Коваль // *Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини: 87-а підсум. конф. науковців БДМУ : матеріали конф.* – Чернівці: БДМУ, 2006. – С. 63-68.
241. Биогенные амины тимуса и селезёнки после экспериментальной резекции щитовидной железы / Л. М. Меркулова, Г. Ю. Стручко, И. С. Стоменская [и др.] // *Морфология.* – 2006. – Т. 130, № 5. – С. 62.
242. Топка Е. Г. Морфологічний стан за груднинної залози, селезінки, сім'яників, після впливу розчину ехінацеї при експериментальному криптор-

- хізмі / Е. Г. Топка, О. М. Шарапова // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 249-251.
243. Андрушенко В. В. Ультраструктурная характеристика париетальных glanduloцитов слизистой оболочки желудка при тимэктомии / В. В. Андрушенко // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 1. – С. 7-9.
244. Болгова Е. С. Особенности гистоморфометрических показателей щитовидной железы белых крыс периода старческих изменений под влиянием тимэктомии / Е. С. Болгова // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 2. – С. 164-167.
245. Кащенко С. А. Строение селезёнки крыс старческого возраста после тимэктомии / С. А. Кащенко // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 2. – С. 79-81.
246. Овчаренко В. В. Ультрамiкроскопiчні змiни в клiтинах кори наднирникових залоз щурiв пiд впливом тимектомiї / В. В. Овчаренко // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 2. – С. 174-176.
247. Методы диагностики аденомы и гиперплазии паращитовидных желез / И. Абоян, Е. Усенко, В. Митусов, С. Сидоренко // Урология. – 2002. – № 1. – С. 37-42.
248. Новикова Т. Г. Роль сцинтиграфiчного дослiдження при патологiї паращитоподiбних залоз / Т. Г. Новикова, М. М. Фiрсова // Укр. радіолог. ж. – 2003. – Т. XI, вип. 4. – С. 405-407.
249. Технологические аспекты диагностики опухолей околощитовидных желез инструментальными методами лучевой визуализации / Г. Назаренко, Т. Краснова, Н. Зыкова [и др.] // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2004. – № 4. – С. 15-22.
250. Морфофункціональна характеристика органної структури та ксенотрансплантата аденоми прищитоподiбної залози / І. Пастер, І. Балла, О. Людкевич, М. Тронько // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 182-189.
251. Романчишен Ф. А. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желез / Ф. А. Романчишен // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 37-40.

252. Сидорова Л. Случай паратиреоидной остеодистрофии (болезни Энгеля фон Реклинхаузена), обусловленный карциномой паращитовидной железы / Л. Сидорова, Н. Стефанюк, Е. Семец // Укр. мед. вісник „Theoria”. – 2007. – № 1. – С. 64-68.
253. Аденома и рак паращитовидной железы / Е. Чойнзонов, С. Дубский, И. Анисеня [и др.] // Рос. онкол. ж. – 2001. – № 4. – С. 51-53.
254. Игнатов В. В. Углеводузнающие белки – лектины / В. В. Игнатов // Соросовский образоват. ж. – 1997. – № 2. – С. 14-20.
255. Коваленко Е. О. Позаклітинні лектини бактерій роду *Bacillus*: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора біол. наук: спец. 03.00.07 „Біологія” / Е. О. Коваленко. – К., 1999. – 36 с.
256. Маменко П. М. Лектини бобових і їхня фізіологічна роль у формуванні і функціонуванні симбіозу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.12 „Біологія” / П. М. Маменко. – К., 2005. – 21 с.
257. Ященко А. М. Лектини як гістохімічні маркери в нормі і патології: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.09 „Гістологія, цитологія, ембріологія” / А. М. Ященко. – К., 2004. – 35 с.
258. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule / K. Takahashi, W. K. Ip Eddie, I. C. Michelow, R. A. Ezeowicz // *Current Opinion in Immunology*. – 2006. – № 18. – P. 16-23.
259. Смірнов С. М. Вікові особливості поділу клітин епітелію язика / С. М. Смірнов // Укр. мед. альманах. – 1998. – Т. 1, № 4. – С. 42-45.
260. Ященко А. М. Лектини як гістохімічні маркери в нормі і патології: дис. ... доктора мед. наук: 14.03.09 / Ященко Антоніна Михайлівна. – Л., 2004. – 291 с.
261. Лахтин В. М. Лектины в исследовании белков и углеводов / В. М. Лахтин // *Итоги науки и техники*. – 1987. – Т. 2. – С. 82-88.
262. Lectin: a prototypic pattern recognition molecule / M. Freitas, C. Cayuela, J. M. Antoine [et al.] // *Cell. Microbiol.* – 2001. – Vol. 3, № 5. – P. 289-300.
263. Gaucher D. Changes of the human thymus during prenatal ontogenesis /

- D. Gaucher, K. Chadee // Arch. Med. Res. – 2000. – Vol. 4. – P. 307-308.
264. Lectine / I. Salazar, P. Sanches Quinteiro, M. Lombardero, J. M. Cifuentes // Chem. Senses. – 2001. – Vol. 26, № 6. – P. 645-652.
265. The mannose-binding lectin / G. L. Wallis, R. L. Easton, K. Jolly [et al.] // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol. 268, № 15. – P. 4134-4143.
266. Стойка Б. Р. Імуноцитохімічні аспекти чоловічої неплідності / Б. Р. Стойка, О. Д. Луцик // Львів. мед. часопис. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 52-60.
267. Лектиноцитохімічне дослідження сперматозоїдів при подружній неплідності / Б. Р. Стойка, А. М. Ященко, І. С. Фітьо, О. Д. Луцик // Львів. мед. часопис. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 69-72.
268. Стойка Б. Р. Лектиноцитохімічне дослідження сперматозоїдів / Б. Р. Стойка, А. М. Ященко, О. Д. Луцик // Львів. мед. часопис. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 65-68.
269. Луцик А. Д. Метод селективного гистохимического выявления сиалогликанов с использованием лектина бузины чёрной / А. Д. Луцик, О. И. Яцковский // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1990. – Т. 110, № 12. – С. 47-49.
270. Redistribution of lectin receptor sites in gastric and duodenal mucosa of Chernobyl accident liquidators / L. V. Degtiarova, T. G. Kozlova, V. O. Antonyuk, A. D. Lutsyk // Interlec. – 1997. – № 16. – P. 124.
271. Волошин Н. А. Использование методов лектиновой гистохимии в морфологии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. А. Довбыш // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 40-41.
272. Копійка І. В. Застосування гістохімічного методу визначення рецепторів до лектину PSA в ендометрії / І. В. Копійка, Ю. Б. Чайковський // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 225-227.
273. Чайковський Ю. Б. Визначення рецепторів лектинів WGA, SNA та STA в ендометрії / Ю. Б. Чайковський, І. В. Копійка // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 4-7.
274. Ященко А. М. Цитогістохімічні та ультраструктурні прояви ушкодження децидуальної оболонки і плаценти при залізодефіцитній анемії

- вагітних / А. М. Ященко // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2001. – № 2. – С. 49-52.
275. Пархоменко О. В. Нові можливості вивчення нервової тканини за допомогою лектинів / О. В. Пархоменко, А. П. Плацигіна // Тр. Крым. гос. мед. ун-та. – 2006. – Т. 142, ч. 1. – С. 131-132.
276. Ноздрачѳв А. Д. Популяция афферентных нейронов в чувствительных узлах, выявленных с использованием лектина бобовника анагирилистного / А. Д. Ноздрачѳв, Е. Г. Аккуратов, М. М. Фатеев // Морфология. – 2003. – Т. 124, № 6. – С. 38-40.
277. Sialoglycoconjugate expression in acinar cells of rat developing submandibular gland / D. Accili, M. G. Gabrielli, G. Materazzi, G. Menghi // Histochem. J. – 2001. – Vol. 33, № 6. – P. 355-361.
278. Carlton S. V. Localization of metabotropic glutamate receptors 2/3 on primary afferent axons in the rat / S. V. Carlton, G. L. Hargett, R. E. Coggeshall // Neuroscience. – 2001. – Vol. 105, № 4. – P. 957-969.
279. Gerke M. B. Binding sites for the plant lectin *Bandeiraea simplicifolia* I-isolectin B(4) are expressed by nociceptive primary sensory neurons / M. B. Gerke, M. B. Plenderleith // Brain Res. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 101-104.
280. Coexpression of P2X receptor subunits on rat nodose neurons that bind the isolectin GS-I-B4 / C. H. Hubscher, J. C. Petruska, K. K. Rau, R. D. Johnson // Neuroreport. – 2001. – Vol. 17, № 12. – P. 2995-2997.
281. Kashiba H. Difference in binding by isolectin B4 to trkA and c-ret mRNA-expressing neurons in rat sensory ganglia / H. Kashiba, Y. Uchida, E. Senda // Mol. Brain Res. – 2001. – Vol. 95, № 1-2. – P. 18-26.
282. GFRalpha3 is expressed predominantly in nociceptive sensory neurons / O. E. Orozco, L. Walus, D. W. Sah [et al.] // Europ. J. Neurosci. – 2001. – Vol. 13, № 11. – P. 2177-2182.
283. Petruska J. C. Localization of unmyelinated axons in rat skin and mucocutaneous tissue utilizing the isolectin GS-I-B4 / J. C. Petruska, W. J. Streit, R. D. Johnson // Somatosens. Mot. Res. – 1997. – Vol. 14, № 1. – P. 17-26.

284. Карпова И. С. Влияние характера и дозы облучения на активность реакции рецептор-лектин у ликвидаторов аварии на ЧАЭС / И. С. Карпова, Н. В. Корецкая // Біополімери і клітина. – 2003. – Т. 19, № 2. – С. 133-139.
285. Карпова І. С. Діагностичні можливості лектинів лікарських рослин при обстеженні осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС / І. С. Карпова, Н. В. Корецька // Наук. зап. НаУКМА. – 2005. – Т. 43. – С. 43-47. – (Серія: Біологія та екологія).
286. Franceschini V. Embryogenesis / V. Franceschini, M. Lassari, F. Ciani // Anat. Embryol. (Berl.). – 2000. – Vol. 202, № 1. – P. 49-54.
287. Thymus hyperplasia / J. Pacheco-Yepez, M. Shibayama, R. Campos-Rodriguez [et al.] // Arch. Med. Res. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 231-233.
288. Pillai D. R. Human embryogenesis / D. R. Pillai, S. Kobayashi, K. C. Kain // Arch. Med. Res. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 234-236.
289. Kirkeby S. Thymus / S. Kirkeby, D. Moe // Immunol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 79, № 2. – P. 121-127.
290. Эффективность противоопухолевых вакцин на основе цитотоксических лектинов бактериального происхождения / Г. П. Потеня, О. А. Танасиенко, Г. С. Лисовенко, Г. Н. Титова // Укр. химиотерапевт. ж. – 2001. – № 4. – С. 29-32.
291. Волошин М. А. Лектиногістохімічна характеристика фібриноїду / М. А. Волошин, О. Г. Куш // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 49- 53.
292. Волошин М. А. Фібриноїд плаценти – фактор неспецифічного імунного захисту материнського і плідного організмів / М. А. Волошин, О. Г. Куш // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 34-39.
293. Дегтярьова Л. В. Перерозподіл рецепторів лектинів у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки при виразковій хворобі у ліквідаторів Чорнобильської аварії / Л. В. Дегтярьова, Т. Г. Козлова, О. Д. Луцик // Львівський мед. часопис. – 2000. – Т. VI, № 3. – С. 23-30.
294. Експресія рецепторів лектинів у слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки за умов стрес-індукованих уражень та корекції мелатоніном /

- О. С. Заячківська, Д. О. Луцик, А. М. Ященко [та ін.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 67-70.
295. Куц О. Г. Топографія дендритних клітин у плаценті / О. Г. Куц, М. А. Волошин // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 165- 167.
296. Ященко А. М. Селективність зв'язування фукозоспецифічних лектинів зі структурними компонентами деяких органів / А. М. Ященко, В. В. Дудок, О. В. Смолькова // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2003. – № 2. – С. 37-40.
297. Ященко А. М. Рецептори фукозоспецифічних лектинів у структурних компонентах окремих органів / А. М. Ященко, О. В. Смолькова, О. Д. Луцик // Таврич. мед.- биол. вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 174-176.
298. Волошин Н. А. Особенности распределения структур, содержащих рецепторы к лектину арахиса, в тимусе крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза / Н. А. Волошин, М. Е. Иванов // Укр. мед. альманах. – 1998. – № 2. – С. 51-53.
299. Волошин Н. А. Становление эпидермиса кожи у новорожденных крыс в норме и после внутриутробного введения антигена / Н. А. Волошин, О. Г. Куц // Укр. мед. альманах. – 1998. – № 2. – С. 49-50.
300. Машталір М. А. Лектин-гістохімічні властивості клітин серця курячих зародків після дії етанолу та ретиноевої кислоти / М. А. Машталір // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 63-65.
301. Твердохлеб И. В. Стереологические и лектин-гистохимические характеристики морфогенетических механизмов в сердце млекопитающих / И. В. Твердохлеб, И. С. Шпонька // Укр. мед. альманах. – 1998. – №3. – С. 131-132.
302. Слука Б. А. Молекулярно-биохимические аспекты эволюции тканей / Б. А. Слука // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 2. – С. 88.
303. Вивчення ролі лімфної системи за допомогою лектинів в процесах морфогенезу органів / М. А. Волошин, М. Б. Вовченко, М. С. Щербаков [та ін.] // Саміт нормальних анатомів України та Росії, 28-30 травня 2003 р. : тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2003. – С. 19-22.
304. Джура О. Р. Морфофункціональна та лектиногістохімічна характеристика

- тика прищитоподібних залоз у віковому аспекті / О. Р. Джура, А. М. Ященко // Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, ч. 1. – С. 130-131.
305. Лектинова гістохімія прищитоподібних залоз осіб чоловічої і жіночої статі у віковому аспекті / О. Р. Джура, А. М. Ященко, В. О. Антонюк, О. Д. Луцик // Acta Medica Leopold. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 12-17.
306. Джура О. Р. Цитотопографія рецепторів лектинів прищитоподібних залоз за умов норми та розвитку первинного гіперпаратироїдизму / О. Р. Джура, А. М. Ященко, В. В. Хом'як // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 151-154.
307. Lectin-binding sites in human parathyroid tissue / J. Thiele, M. Vierbuchen, G. Arnold [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 1986. – Vol. 34, № 9. – P. 1201-1206.
308. Lectins expression of parathyroid glands with primary hyperparathyroidism / N. Doi, N. Moriyama, Y. Hosaka [et al.] // Nippon Honyokika Gakkai Zasshi. – 1991. – Vol. 82, № 4. – P. 572-578.
309. Рецептори лектинів у структурних компонентах прищитоподібних залоз при пухлинних процесах / О. Р. Джура, А. М. Ященко, В. В. Хом'як, О. Д. Луцик // Світ мед. та біол. – 2006. – № 4. – С. 6-11.
310. Фільченко О. О. Апоптоз і рак: від теорії до практики / О. О. Фільченко, Р. С. Стойка. – Тернопіль: ТДМУ, 2006. – 624 с.
311. Sarquis M. Microsatellite instability in sporadic parathyroid adenoma / M. Sarquis, E. Fridman, W. Boson // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 250-252.
312. Галкин Г. Н. Гистологические и гистохимические исследования преддверия рта человека в онтогенезе и экспериментальных условиях на животных: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.773 „Гистология, цитология, эмбриология” / Г. Н. Галкин – Куйбышев, 1971. – 20 с.
313. Гемонов В. В. Органная специфика развития эпителиальной выстилки полости рта и пищевода / В. В. Гемонов, О. Е. Череп // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 69-73.



314. Дельцова О. І. Гістологія та ембріогенез органів ротової порожнини: навч. посібн. [для студ. стомат. факультетів вищих медичних навч. закладів] / О. І. Дельцова, Ю. Б. Чайковський, С. Б. Геращенко / Національний мед. ун-т ім. О.О.Богомольця; Івано-Франк. мед. акад. – 2-е вид. переробл. і доп. – Івано-Франківськ: Галицький тракт, 1999. – 78 с.
315. Berkovetz V. K. Colour atlas and textbook of oral anatomy and embryology / V. K. Berkovetz, G. R. Holland, B. J. Moxham. – London: Mosby, 1992. – 328 p.
316. Афанасьев Ю. И. Механизмы регуляции клеточных реакций / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина // Системные свойства тканевых организаций. – М., 1977. – С. 22-25.
317. Кнорре А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека / Кнорре А. Г. – Рига, 1967. – 105 с.
318. Морфология эпителия переднего отдела пищеварительной и дыхательной систем / под ред. З. С. Хлыстовой. – М.: Медицина, 1971. – 116 с.
319. Вовк Ю. М. Значення ідей М. І. Пирогова для викладання питань індивідуальної анатомічної мінливості / Ю. М. Вовк // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 99-101.
320. Могильная Р. М. Гистохимия защитного барьера энтеродермальных и эпидермальных эпителиев: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.23 „Гистология, цитология, эмбриология” / Р. М. Могильная. – Симферополь, 1984. – 345 с.
321. Pelissier A. Changes in cytokeratin expression during the development of the human oral mucosa / A. Pelissier, J. P. Ouhayoun, M. H. Sawaf // J. Periodont. Res. – 1992. – Vol. 27, № 6. – P. 588-598.
322. Макар Б. Г. Становлення і топографо-анатомічні взаємовідношення стінок носа із суміжними структурами в постнатальному онтогенезі людини: дис. ... доктора мед. наук: 14.03.01 / Макар Богдан Григорович. – Чернівці, 2003. – 354 с.
323. Gong S. G. The Twirler mouse, a model for the study of cleft lip and palate / S. G. Gong, N. J. White, A. Y. Sakasegawa // Arch. Oral. Biol. – 2000. – Vol.

- 45, № 1. – P. 87-94.
324. Череп О. Е. Некоторые проблемы гистогенеза слизистой оболочки переднего отдела пищеварительного тракта / О. Е. Череп, В. В. Гемонов // *Морфология*. – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 128.
325. Васильев В. Р. Изменчивость структур стенок и органов ротовой полости человека / В. Р. Васильев, В. Ю. Лебединский // *Морфология*. – 1993. – Т. 105, вып. 9-10. – С. 57-58.
326. Семченко Ю. П. Гистогенетические особенности эпителиальных тканей слизистых оболочек глоточной и ротовой поверхностей мягкого неба в онтогенезе и в экспериментальных условиях / Ю. П. Семченко, Л. В. Ковбык // *Морфология*. – 1995. – Т. 107, вып. 2. – С. 54-56.
327. Sugimoto A. Ultrastructural studies of human gingiva / A. Sugimoto // *J. Periodontal*. – 1974. – Vol. 45, №1. – P. 30-42.
328. Dale B. A. New approaches and concepts in the study of differentiation of oral epithelia: Review / B. A. Dale, J. Salonen, A. N. Jones // *Crit. Oral Biol. Med.* – 1990. – Vol. 1, № 3. – P. 167-190.
329. Schroeder H. E. Differentiation of human oral stratified epithelia / H. E. Schroeder. – Basel – Munchen – Paris – London – New York – Sydney: S. Karger, 1981. – 189 p.
330. Dablesteen E. Carbohydrate chains specific for blood group antigens in differentiation of human oral epithelium / E. Dablesteen, P. Vedtofte, S. T. Hakomori // *J. Invest. Dermatol.* – 1982. – Vol. 79, № 1. – P. 3-7.
331. Vedtofte P. Changes in the expression of blood-group carbohydrates during oral mucosal development in human fetuses / P. Vedtofte, E. Dablesteen, S. I. Hakomori // *Differentiation*. – 1984. – Vol. 27, № 3. – P. 221-228.
332. Mahlapuu M. FREAC1 contains a cell-type-specific transcriptional activation domain and is expressed in epithelial-mesenchymal interfaces / M. Mahlapuu, N. M. Pelto, M. Aitolo // *Dev. Biol.* – 1998. – Vol. 202, № 2. – P. 183-195.
333. Leimeister C. Developmental expression patterns of mouse sFRP genes encoding members of the secreted frizzled related protein family / C. Leimei-

- ster, A. Bach, M. Gessler // *Mech. Dev.* – 1998. – Vol. 75, № 1-2. – P. 29-42.
334. Шаповалова Е. Ю. Оценка периодизации коллекции зародышей „Крым” по темпам дифференцировки на основе кариометрических данных / Е. Ю. Шаповалова // *Екскмерим. і клін. мед.* – 2000. – № 3. – С. 10-13.
335. Шаповалова Е. Ю. Динамика кариометрических характеристик в раннем эмбриогенезе ротовой полости у человека / Е. Ю. Шаповалова // *Таврич. мед.-биол. вестник.* – 1999. – № 3-4. – С. 126-129.
336. Ulm M. R. Ultrasound diagnosis of fetal tooth anlagen and their histologic correlates / M. R. Ulm, C. Ulm, H. Reckendorfen // *Ultraschall in der Medizin.* – 1995. – Bd.16, № 1. – S. 18-21.
337. Carlite M. J. Development and cell fate in interspecific (*Mus musculus/Mus caroli*) orthotopic transplants of mouse molar tooth germs detected by in situ hybridization / M. J. Carlite, V. T. Harrison, A. G. Lumsden // *Arch. Oral Biol.* – 1998. – Vol. 43, № 5. – P. 395-406.
338. Lemus D. Contribution of heterospecific tissue recombinations to odontogenesis: Review / D. Lemus // *Intern. J. Develop. Biol.* – 1995. – Vol. 39, № 1. – P. 291-297.
339. Thesleff I. Molecular regulation of tooth development / I. Thesleff, T. Aberg // *Bone.* – 1999. – Vol. 25, № 1. – P. 123-125.
340. Leonardi R. Spatio-temporal expression of E-cadherin during human odontogenesis. An immunohistochemical study / R. Leonardi // *Minerva Stomatol.* – 1999. – Vol. 48, № 7-8. – P. 325-331.
341. Chiego D. J. Jr. The early distribution and possible role of nerves during odontogenesis: Review / D. J. Jr.Chiego // *Internat. J. Develop. Biol.* – 1995. – Vol. 39, № 1. – P. 191-194.
342. Ekblom P. Role of mesenchymal nidogen for epithelial morphogenesis in vitro / P. Ekblom, M. Ekblom, L. Fecker // *Development.* – 1994. – Vol. 120. – P. 2003-2014.
343. Селективність зв'язування лектинів із структурними компонентами слизової оболонки ясен у хворих на пародонтит / В. М. Зубчик, А. М. Яцен-

- ко, О. В. Смолькова [та ін.] // Акт. пит. фармацевт. та мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2003. – Вип. XI. – С. 56-60.
344. Harrison F. L. Endogenous B-galactoside-specific lectins in rabbit tissues / F. L. Harrison, J. E. Fitzgerald, J. W. Catt // J. Cell Sci. – 1984. – Vol. 72. – P. 147-162.
345. Raedler A. The use of lectins to study normal differentiation and malignant transformation / A. Raedler, E. Raedler // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 1985. – Vol. 109, № 3. – P. 245-251.
346. Expression of laminin-5 in ameloblastomas and human fetal teeth / T. Salo, T. Kainulainen, M. Parikka, K. Heikinheimo // J. Oral. Pathol. Med. – 1999. – Vol. 28, № 8. – P. 337-342.
347. Wengel S. Hilfsmittel zur histologischen darstellung von glycoconjugaten oralen epithellin / S. Wengel, R. Samtleben, J. Schulz // Zahn, Mund und Kieferheilk. – 1986. – Vol. 74, № 6. – S.576-583.
348. Шаповалова Е. Ю. Ранний гистогенез углеводных компонентов тканей и волокнистого каркаса органов производных экто- и энтодермы у человека / Е. Ю. Шаповалова // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2001. – Т. 4, № 1-2. – С. 171-176.
349. Шаповалова Е. Ю. Рецепторы лектинов в раннем гистогенезе эпителиальных и мезенхимных производных первичной ротовой полости у человека / Е. Ю. Шаповалова, Т. И. Забашта, А. Д. Луцик // Таврич. мед.-биол. вестник. – 1999. – № 1-2. – С. 45-48.
350. Burgess K.L. Cell population changes during atrophy and regeneration of rat parotid gland / K. L. Burgess, I. Dardick // Oral surg. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodont. – 1998. – Vol. 85, № 5. – P. 699-706.
351. Dardick I. Ultrastructural study od acinar and intercalated duct organization of submandibular and parotid salivary gland / I. Dardick, I. M. Naiberg, R. Leung // Lab. Invest. – 1990. – Vol. 63, № 3. – P. 394-404.
352. Garrett R. The innervation of salivary glands as revealed by morphological methods / R. Garrett, A. Kidd // Microsc. Res. Techn. – 1993. – Vol. 26, № 1. – P. 75-91.

353. Pinkstaff C. A. Serous, seromucous and special serous cell in salivary gland / C. A. Pinkstaff // *Microsc. Res. Techn.* – 1993. – Vol. 26, № 1. – P. 21-31.
354. Riva I. A. The structure of cells of human Salivary glands as seen by SEM / I. A. Riva, L. Valentino, M. S. Lantini // *Microsc. Res. Techn.* – 1992. – Vol. 26, № 1. – P. 5-20.
355. Tandler B. C. Structure of the duct system in mammalian major salivary glands / B. C. Tandler // *Microsc. Res. Techn.* – 1993. – Vol. 26, №1. – P. 57-74.
356. Макеєва Ю. В. Морфологічні та гістохімічні характеристики підщелепних слинних залоз / Ю. В. Макеєва // *Нов. стоматол.* – 1999. – № 1 (18). – С. 77-79.
357. Pammer I. Vascular endothelial growth factor is constitutively expressed in normal human salivary gland / I. Pammer, W. Weninger, M. Burian // *J. Pathol.* – 1998. – Vol. 186, № 2. – P. 186-191.
358. Solo A. Distribution of calcitonin receptor-like receptor immunoreactive nerve fibers in the human submandibular gland / A. Solo, I. Ylikoshi, H. Uusitalo // *Neurosci. Letts.* – 1993. – Vol. 150, № 2. – P. 137-140.
359. Turner R. I. Mechanisms of fluid secretion by salivary glands / R. I. Turner // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1993. – Vol. 694. – P. 24-35.
360. Lamm M. E. Current concept in mucosal immunity / M. E. Lamm // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, № 4. – P. 614-617.
361. Thrane P. S. Ontogenesis of the secretory immune system and innate defence factors in human parotid glands / P. S. Thrane, T. O. Rognum, P. Blandtzaer // *Clin. Exp. Immunol.* – 1991. – Vol. 86, №2. – P. 342-348.
362. Whitley B. D. Immunohistochemical localization of substance P in human parotid gland / B. D. Whitley, W. Ferguson, A. I. Harris // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1992. – Vol. 21, № 1. – P. 54-58.
363. Афанасьев В. В. Изменение в околоушной железе крыс при экспериментальном простатите / В. В. Афанасьев, М. В. Амерханов, А. Б. Денисов // *Стоматология.* – 2000. – № 1. – С. 5-7.
364. Яценко А. М. Вплив гіпертироїдизму на характер глікокон'югатів

- підщелепних слинних і підшлункової залоз / А. М. Яценко // Львів. мед. часопис. – 1999. – Т. 5, № 2. – С. 32-35.
365. Яценко А. М. Цитотопографія рецепторів лектинів у привушних слинних залозах у нормі і при змішаних пухлинах / А. М. Яценко // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2000. – № 1. – С. 39-41.
366. Лісова І. Г. Сучасні уявлення про морфофункційні особливості слинних залоз людини / І. Г. Лісова // Укр. мед. альманах. – 2001. – Т. 4, № 4. – С. 97-102.
367. Carlson B. M. Human embryology and developmental biology / Carlson B. M. – St. Louisea: Mosby, 1994. – 185 p.
368. Merida-Gercia J. D. Development of the human submandibular salivary gland / J. D. Merida-Gercia, S. Garcia-Gomez, V. Roldan-Schilling // J. Dent. Res. – 1993. – Vol. 72, № 8. – P. 1227-1232.
369. Kadoya Y. Importance of nidogen binding of laminin gamma 1 for branching epithelial morphogenesis of the submandibular gland / Y. Kadoya, K. Salmivirta, J. F. Talts // Development. – 1997. – Vol. 124. – P. 683-691.
370. Nakanishi Y. Removal of heparan sulfate chains halted mouse submandibular gland in vitro / Y. Nakanishi, J. Uematsu, H. Takamatsu // Develop. Growth Differ. – 1993. – Vol. 35. – P. 371-384.
371. Mori Y. Branching morphogenesis of mouse embryonic submundibular epithelia cultured under three different conditions / Y. Mori, K. Yoshida, T. Morita // Develop. Growth Differ. – 1994. – Vol. 36. – P. 529-539.
372. Iwai K. Effects of mesenchyme on epithelial tissue architecture revealed by tissue recombination experiments between the submandibular gland and lung of embryonic mice / K. Iwai, Y. Hieda, Y. Nakanishi // Dev. Growth Differ. – 1998. – Vol. 40, № 3. – P. 327-334.
373. Nogawa H. Substitution for mesenchyme by basement membrane - like substratum and epidermal growth factor in inducing branching morphogenesis of mouse salivary epithelium / H. Nogawa, Y. Takahashi // Development. – 1991. – Vol. 112. – P. 855-861.
374. Yasugi S. Mesenchimal-epithelial interactions in the organogenesis of di-

- gestive tract / S. Yasugi, T. Miruno // *Zool. Sci.* – 1990. – Vol. 7. – P. 159-170.
375. Токарчук Н. І. Гіпофункція виличкової залози у новонароджених дітей та її клінічне значення / Н. І. Токарчук // *Здоровье женщины.* – 2005. – №2. – С. 200-203.
376. Ritvos O. Activin Disrupts epithelial branching morphogenesis in developing glandular organs of the mouse / O. Ritvos, T. Tunri, M. Eramaa // *Mechanisms of Development.* – 1995. – Vol. 50, № 2-3. – P. 229-245.
377. Барсуков Н. П. Гистохимическая характеристика становления структурных компонентов и межтканевых отношений в стенке желудка человека в эмбриогенезе / Н. П. Барсуков, Г. А. Барсукова, Н. М. Романенко // *Вісн. проблем біол. і мед.* – 1997. – Вип.16. – С. 190-191.
378. D'Amico F. Lectin binding sites in parotid acinar secretory granules of normal and isoproterenol treated rat / F. D'Amico, P. Castrogiovanni, E. Skarmoutson // *J. Submicrosc. Cytol.* – 1999. – Vol. 31, № 1. – P. 115-121.
379. Garrett J. R. Glycosylation of secretory proteins in salivary gland and saliva studied by lectin-probes / J. R. Garrett, G. B. Proctor, X. S. Zahang // *Eur. J. Morphol.* – 1996. – Vol. 34, № 3. – P. 177-180.
380. Hirshberg A. Lectin histochemistry of the submandibular and sublingual salivary glands in rats / A. Hirshberg, L. Bosdner, H. Naor // *Histol. Histopathol.* – 1996. – Vol. 11, № 4. – P. 999-1005.
381. Ikeda R. Developmental changes in mucous cells of the early postnatal rat parotid gland: an ultrastructural and histochemical study / R.Ikeda, S.Aiyama // *Arch. Histol. Cytol.* – 1997. – Vol. 60, № 2. – P. 185-193.
382. Ikeda R. Histochemistry of complex carbohydrate in the major salivary glands of hoary bamboo rats (*Rhizomys purinosus*) / R. Ikeda, S. Aiyama // *Anat. Histol. Embryol.* – 1998. – Vol. 27, № 3. – P. 147-153.
383. Menghi G. Confocal and electron microscopy to characterize sialoglycoconjugates in mouse sublingual gland acinar cells / G. Menghi, A. M. Bondi, L. Marchetti // *Eur. J. Morphol.* – 1998. – № 30. – P. 222-229.
384. Scocco P. Lectin histochemistry and identification of O-acetylated sialoderi-

- vatives in the horse sublingual gland / P. Scocco, G. Menghi, P. Ceccarelli // *Eur. J. Histochem.* – 1999. – Vol. 43, № 1. – P. 47-54.
385. Sozmen M. Lectin histochemistry of dog major and minor salivary glands / M. Sozmen, P. Brown, J. Eveson // *Vet. Res.* – 1999. – Vol. 30, № 6. – P. 583-593.
386. Sozmen M. Idiopathic salivary gland enlargement (sialadenoses) in dogs: a microscopic study / M. Sozmen, P. J. Brown, T. J. Whitbread // *J. Small Anim. Pract.* – 2000. – Vol. 41, № 6. – P. 243-247.
387. Ященко А. М. Вуглеводні детермінанти слинних і підшлункової залоз за даними лектиногістохімії / А. М. Ященко // *Експерим. та клін. фізіол. і біохімія.* – 1999. – № 2. – С. 18-20.
388. Ященко А. М. Селективність зв'язування лектину карагани дерев'янистої із структурними компонентами підщелепних слинних залоз у порівняльно-видовому аспекті / А. М. Ященко // *Експерим. та клін. фізіол. і біохімія.* – 1999. – № 1. – С. 40-44.
389. Yashchenko A. M. Caragana arborescens lectin – a marker of myoepitheliocytes of salivary glands / A. M. Yashchenko, V. A. Antonuk // *Морфологія.* – 1999. – Т. 116, № 4. – С. 48-51.
390. Yashchenko A. M. Comparative lectin histochemistry of human large salivary glands and pancreas / A. M. Yashchenko, A. D. Lutsik, E. S. Detjuk // *Lectin-Biology, Biochem., Clin. Biochem.* – 1990. – Vol. 7. – P. 373-377.
391. Carpenter G. H. Glycoproteins in human parotid saliva assessed by lectin probes after resolution by sodium dodecyl sulphate – polyacrylamide gel electrophoresis / G. H. Carpenter, G. B. Proctor, C. L. Pankhurst // *Electrophoresis.* – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 91-97.
392. Carpenter G. H. O-glycosylation of salivary IgA as determined by lectin analysis / G. H. Carpenter, G. B. Proctor, D. K. Shori // *Cancer.* – 1998. – Vol. 82, № 2. – P. 252-260.
393. Ito N. Histochemical analysis of blood group antigens in human sublingual glands and pancreas. An application of High-performance liquid chromatography to estimate the quantity of galactose liberated from tissue sections by



- alpha-galactosidase digestion / N. Ito, S. Tabata, S. Kawahara // *Histochem. J.* – 1993. – Vol. 25, № 3. – P. 242-249.
394. El Ahmer O. R. The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells / O. R. El Ahmer, S. D. Essery, A. T. Saadi // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1999. – Vol. 23, № 1. – P.27-36.
395. Natwi P. K. Lectins for drug delivery within the oral cavity - investigation of lectin binding to oral mucosa / P. K. Natwi, D. J. Cook, D. J. Rogers // *J. Drug Target.* – 1997. – Vol. 5, № 1. – P. 45-55.
396. Rittman B. R. Effects of histological processing on lectin binding patterns in oral mucosa and skin / B. R. Rittman, C. Mackenzie // *Histochem. J.* – 1983. – № 15. – P. 467-474.
397. Vedtofte P. Receptor for the lectins wheat germ. Ricinus communis and soyben in ameloblastomes and normal oral mucosa / P. Vedtofte, E. Dabelsteen // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1981. – Vol. 89, № 6. – P. 439-449.
398. Witt M. Lectin histochemistry on mucous substaces of the taste buds and abjacent epithelial of different vertebrates / M. Witt, K. Reutter // *Histochemistry.* – 1988. – Vol. 88, № 3-6. – P. 453-461.
399. Bohinski R. J. The lung specific surfactant protein B gene promotor is a target for thyroid transcription factor I and hepatocyte nuclear factor 3 indicating common factors for organ – specific gene expression along the foregut axis / R. J. Bohinski, R. Di Lauro, J. A. Whitsetl // *Mol. Cell Biol.* – 1994. – № 14. – P. 5671-5681.
400. Михайлов В. П. Дискуссионные аспекты проблемы меторизиса / В. П. Михайлов, А. Г. Кнорре // *Арх. анатомии.* – 1982. – № 2. – С. 17-24.
401. Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки) / А. Г. Кнорре. – Л.: Медицина, 1983. – 432 с.
402. Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – М.: Медицина, 1999. – 747 с.
403. Кариометрическая характеристика соматических клеток в гонадах и дифференцирующихся семенниках эмбрионов и плодов человека / В. Л. Янин,

- М. А. Большаков, М. В. Дыба [и др.] // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 137.
404. Кипишенева Е. Д. Гистохимия нуклеопротеидов и фосфотаз легких человека в эмбриогенезе / Е. Д. Кипишенева // Вопр. мед. теории, клин. практики и курортного лечения. – 1981. – Вып. 4. – С. 390-391.
405. Шабутин С. В. Строение соединительнотканного остова трахеи у плодов / С. В. Шабутин // Акт. вопр. теорет. и клин. мед. – Тюмень, 2001. – С. 53.
406. Wigglesworth J. S. Pathology of the lung in the fetus and neonate, with particular reference to problems of growth and maturation / J. S. Wigglesworth // Histopathology. – 1987. – № 11. – P. 671-689.
407. Nogawa H. Branching morphogenesis of embryonic mouse lung epithelium in mesenchyme - free culture / H. Nogawa, T. Ito // Development. – 1995. – Vol. 121. – P. 1015-1022.
408. O’Rahilly R. Developmental stages in human embryo / R. O’Rahilly. – Washington: Carnegie Inst. Publ., 1973. – 167 p.
409. Infeld M. Human fetal lung fibroblasts promote invasion of extracellular matrix by normal human tracheobronchial epithelial cells in vitro: a model of early airway gland development / M. Infeld, J. Brennan, P. Davis // Am. J. of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 1993. – Vol. 8, № 1. – P. 69-76.
410. Shannon J. M. Induction of alveolar type II cell differentiation in fetal tracheal epithelium by grafted distal lung mesenchyme / J. M. Shannon // Develop. Biol. – 1994. – Vol. 166. – P. 600-614.
411. Fisher J. H. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the hydrophobic surfactant protein SP-C from rat: expression in alveolar type II cells and homology with SP-C from other species / J. H. Fisher, J. M. Shannon, T. Hofman // Biochim. Biophys. Acta. – 1989. – Vol. 995. – P. 225-230.
412. Wert S. S. Transcriptional elements from the human SP-C gene direct expression in the primordial respiratory epithelial of transgenic mice / S. S. Wert, S. W. Glasser, T. R. Korfhagen // Develop. Biol. – 1993. – Vol. 156. – P. 426-443.
413. Wohlford-Lenane C. L. Localization of surfactant-associated protein C (SP-

- C) mRNA in fetal rabbit lung tissue by in situ hybridization / C. L. Wohlford-Lenane, P. L. Durham, J. M. Snyder // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 1992. – № 6. – P. 225-234.
414. Слука Б. А. Роль липидсинтезирующей функции легких в эмбриогенезе / Б. А. Слука // *Морфология.* – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 111.
415. Schuger L. Retinoic acid stimulates mouse lung development by a mechanism involving epithelial – mesenchymal interaction and regulation of epidermal growth factor receptor / L. Schuger, J. Varani, R. Gr. Mitra // *Dev. Biol.* – 1993. – Vol. 159. – P. 462-473.
416. Scocco P. Lectin histochemistry and identification of O-acetylated sialoderivatives in the horse sublingual gland / P. Scocco, G. Menghi, P. Ceccarelli // *Eur. J. Histochem.* – 1999. – Vol. 43, № 1. – P. 47-54.
417. Warburton D. Epigenetic role of epidermal growth factor expression and signaling in embryonic mouse lung morphogenesis / D. Warburton, R. Seth, L. Shum // *Dev. Biol.* – 1992. – Vol. 149. – P. 123-133.
418. Souza P. Antisense oligodeoxynucleotides targeting PDGF- $\beta$  mRNA inhibit cell proliferation during embryonic rat lung development / P. Souza, L. Sedlackowa, M. Kuliszewski // *Development.* – 1994. – Vol. 120. – P. 2163-2173.
419. Moses H. L. TGF- $\beta$  stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights / H. L. Moses, E. V. Yang, J. A. Pietsenpol // *Cell.* – 1990. – Vol. 63. – P. 245-247.
420. Heine U. I. Localization of TGF- $\beta$  I and collagen I and III, fibronectin and glycosaminoglycans during lung branching morphogenesis / U. I. Heine, E. F. Munoz, K. C. Flanders // *Development.* – 1990. – Vol. 109. – P. 29-36.
421. Redman R. S. Myoepithelium of salivary glands: Review / R. S. Redman // *Microsc. Res. Techn.* – 1994. – Vol. 27, № 1. – P. 25-45.
422. Pavlova A. Developmentally regulated expression of organic ion transporters NKT (OAT1), OCT1, NLT (OAT2), and Roct / A. Pavlova, H. Sakurai, B. Leclercq // *Am. J. Renal Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 4. – P. F635-F643.
423. Castells M. Characterization of glycoconjugates in developing rat respiratory

- system by means of conventional and lectin histochemistry / M. Castells, J. Ballesta, M. Madrid // *Histochemistry*. – 1991. – Vol. 95. – P. 419-426.
424. Jaskoll T. F. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and embryonic mouse lung morphogenesis / T. F. Jaskoll, P. D. Boyer, M. Melnik // *Dev. Dyn.* – 1994. – Vol. 201. – P. 137-150.
425. Guembe L. Histochemical demonstration of neural nitric oxide synthase during development of mouse respiratory tract / L. Guembe, A. C. Villaro // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 20, № 2. – P. 342-351.
426. Shaul P. W. Regulation of vasodilator synthesis during lung development / P. W. Shaul // *Early Hum. Dev.* – 1999. – Vol. 54, № 3. – P. 271-294.
427. Sherman T.S. Nitric oxide synthase isoform expression in the developing lung epithelium / T. S. Sherman, Z. Chen, I. S. Yuhana // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 2, Pt. 1. – P. L383-L390.
428. Minoo P. Epithelial – mesenchymal interactions in lung development / P. Minoo, R. J. King // *Ann. Rev. Physiol.* – 1994. – Vol. 56. – P. 13-45.
429. Bernfield M. The turnover of basal lamina glycosaminoglycan correlates with epithelial morphogenesis / M. Bernfield, S. D. Banerjee // *Developmental Biol.* – 1982. – Vol. 90. – P. 291-305.
430. Yurchenko P. D. Basal lamina assembly / P. D. Yurchenko, J. J. O'Rear // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 1994. – № 6. – P. 674-681.
431. Mourgeon E. Mechanical strain-induced posttranscriptional regulation of fibronectin production in fetal lung cells / E. Mourgeon, J. Xu, A. K. Tanswell // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277, № 1, Pt. 1. – P. L142-L149.
432. Young S. L. Tenascin C in rat lung: distribution, ontogeny and role in branching morphogenesis / S. L. Young, L.-V. Chang, H. P. Erikson // *Dev. Biol.* – 1994. – Vol. 161. – P. 615-625.
433. Abbott L. A. Changes in mesenchymal cell-shape, matrix collagen and tenascin accompany bud formation in the early chick lung / L. A. Abbott, S. M. Lester, C. A. Erickson // *Annal. Embryol.* – 1991. – Vol. 183. – P. 299-311.
434. Grant M. M. Alterations in lung basement membrane during fetal growth

- and type 2 cell development / M. M. Grant, N. R. Cutts, J. S. Brody // *Dev. Biol.* – 1983. – Vol. 97. – P. 173-183.
435. Шаповалова Е. Ю. Ранний гистогенез волокнистого каркаса поджелудочной железы и лёгких у человека / Е. Ю. Шаповалова, Б. В. Троценко, Т. И. Забашта // *Тр. Крымского госуд. мед. ун-та им. С.И.Георгиевского.* – 1998. – Т. 134, ч. I. – С. 258-263.
436. Ito T. Modulation of glycogen stores in the epithelial cells during airway development in Syrian golden hamsters: a histochemical study comparing concanavalin A binding with the periodic acid – Schiff reaction / T. Ito, J. M. Newkirk, J. M. Strum // *J. Histochem. Cytochem.* – 1990. – Vol. 38. – P. 691-697.
437. Becchetti E. Developmental heterogeneity of mesenchymal glycosaminoglycans (GAG) distribution in chick embryo lung anlagen / E. Becchetti, R. Evangelisti, G. Stabellini // *Am. J. Anat.* – 1988. – Vol. 181. – P. 33-42.
438. Honda T. Comparison of glycoconjugates at the surface of developing type II pneumocyte and Clara cells / T. Honda, B. A. Schulte, S. S. Spicer // *Histochem. J.* – 1999. – № 21. – P. 241-247.
439. Faraggiana T. Expression of sialic acid on the alveolar surface of adult and fetal human lungs / T. Faraggiana, D. Villari, J. Jagirdar // *J. Histochem.* – 1996. – Vol. 34. – P. 811-816.
440. Meban C. Lectin binding sites on the surface of the pneumocytes in human neonatal lung / C. Meban // *Histochem. J.* – 1996. – № 18. – P. 196-202.
441. Sharma R. Histochemical characterization of carbohydrate residues during the morphogenesis of gastrointestinal and respiratory system of *Caretta* / R. Sharma, U. Schumacher // *Acta Histochemica.* – 1992. – Vol. 93, № 2. – P. 411-432.
442. Gallagher B. C. Basal laminar thinning is branching morphogenesis of the chick lung as demonstrated by lectin probes / B. C. Gallagher // *J. Embryol. & Exp. Morphol.* – 1996. – Vol. 94. – P. 173-188.
443. Natwi P. K. Lectins for drug delivery within the oral cavity - investigation of lectin binding to oral mucosa / P. K. Natwi, D. J. Cook, D. J. Rogers // *J. Drug Target.* – 1997. – Vol. 5, № 1. – P. 45-55.

444. Пузырев А. А. Дифференцировка эндокриноцитов поджелудочной железы человека в плодный период развития / А. А. Пузырев, В. Ф. Иванова // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 65-68.
445. Шаповалова Е. Ю. Изменение углеводного состава тканей в процессе раннего эмбрионального гистогенеза дыхательной системы у человека / Е. Ю. Шаповалова, О. Д. Луцик // Тавр. мед.-биол. вестник. – 2000. – Т. 3, № 1-2. – С. 135-138.
446. Шаповалова Е. Ю. Перераспределение гликоконъюгатов в раннем гистогенезе эпителиальных закладок трахеи и лёгких у человека при маточной и трубной беременности / Е. Ю. Шаповалова, И. А. Демьяненко // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. III. – С. 215-219.
447. Fanning J. C. Identification of glycoproteins associated with elastin-associated microfibriles / J. C. Fanning, E. G. Cleary // J. Histochem. & Cytochem. – 1995. – Vol. 33, № 4. – P. 287-294.
448. Honda T. Glycoconjugate with terminal galactose: A selective property of macrophages in developing rat lung / T. Honda, B. A. Schulte, S. S. Spicer // Histochemistry. – 1999. – Vol. 91, № 1. – P. 61-67.
449. Schulte B. A. Light microscopic detection of sugar residues in glycoconjugates of salivary glands and the pancreas with lectin-horseradish peroxidase conjugates I Mouse / B. A. Schulte, S. S. Spicer // Histochem. J. – 2003. – Vol. 15, № 12. – P. 1217-1238.
450. Отчёт о состоянии здоровья в мире, 1997 г. (Женева, ВОЗ, 1997): пер. с англ. – М.: Медицина, 1997. – 207 с.
451. Галаган В. О. Ефективність пренатальної діагностики природженої патології серед вагітних м. Києва / В. О. Галаган, О. І. Тимченко // Педіатрія, акушерство та гінекол. – 2003. – № 4. – С. 56-60.
452. Давиденко І. С. Структура природжених вад у Чернівецькій області у 1980-2000 рр. (за даними обласного дитячого патологоанатомічного бюро) / І. С. Давиденко, Ю. І. Коваль, М. О. Соломатіна // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 21-24.

453. Кравченко О. В. Особливості перебігу вагітності та пологів в умовах екологічного дисонансу / О. В. Кравченко // Вчені Буковини – народній охороні здоров'я: матеріали конф. – Чернівці, 1994. – С. 133-134.
454. Риков С. О. Поширеність офтальмологічної патології в умовах забруднення середовища зовнішнім іонізуючим випроміненням / С. О. Риков // Вісн. проблем біол. і мед. – 2003. – Т. 1, № 3. – С. 54-57.
455. Чорнобиль... Здоров'я дітей / В. М. Пономаренко, А. М. Нагорна, А. Й. Щербатий, В. М. Поліщук. – К., 1996. – 253 с.
456. Грачова Т. Вплив несприятливих факторів навколишнього середовища на гармонійність фізичного розвитку дошкільнят м. Чернівці / Т. Грачова, Л. Власик, О. Жуковський // Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки: друга Міжнарод. конф. : матеріали конф. – Чернівці, 2003. – С. 225-226.
457. Гузік Н. М. Вплив чинників зовнішнього середовища на патологічний ембріогенез / Н. М. Гузік // Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки: друга Міжнарод. конф. : матеріали конф. – Чернівці, 2003. – С. 226-229.
458. Макар Б. Становлення носової ділянки людини та вади її розвитку внаслідок впливу несприятливих чинників / Б. Макар // Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки: друга Міжнарод. конф. : матеріали конф. – Чернівці, 2003. – С. 242-243.
459. Сандуляк Л. До питання про „екологічні” та „еколого-залежні” хвороби / Л. Сандуляк // Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки: друга Міжнарод. конф. : матеріали конф. – Чернівці, 2003. – С. 253-258.
460. Каган И. И. Микрохирургическая анатомия как анатомическая основа микрохирургии / И. И. Каган // Морфология. – 1999. – Т. 116, № 5. – С. 7-11.
461. Асфандияров Р. И. Задачи и перспективы развития экологической морфологии / Р. И. Асфандияров, А. Е. Лазько // Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при

- воздействии антропогенных факторов. Акт. пробл. биол. и медицины : междунар. науч.-практич. конф. : матер. конф. – Астрахань, 2000. – С. 189-190.
462. Козловская Н. Э. Коррекция радиационноиндуцированных нарушений развития организма с помощью природных иммуномодуляторов / Н. Э. Козловская // Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при воздействии антропогенных факторов. Акт. пробл. биол. и медицины : междунар. науч.-практич. конф. : матер. конф. – Астрахань, 2000. – С. 80.
463. Айламазян Э. К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода / Э. К. Айламазян // Рос. мед. вести. – 1998. – Т. 3, № 2. – С. 75-77.
464. Шевченко О.О. Структурні аспекти первинного ангиогенезу / О.О.Шевченко, В.Г.Черкасов, О.В.Канцер // Хист. – 1997. – № 1. – С. 212-219.
465. Тулина А. Н. Цитогенетическое обследование детей с множественными пороками развития / А. Н. Тулина // Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при воздействии антропогенных факторов. Акт. пробл. биол. и медицины : междунар. науч.-практич. конф. : матер. конф. – Астрахань, 2000. – С. 161-162.
466. Пішак В. П. Морфологічні аспекти природжених вад ділянки носа людини / В. П. Пішак, Б. Г. Макар, О. Г. Плаксивий // Ж. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2001. – № 1. – С. 12-19.
467. Романенкова Ю. Л. Изучение некоторых маркеров атопического дерматита у детей с врождёнными пороками челюстно-лицевой области / Ю. Л. Романенкова // Акт. пробл. клін., експерим. та профілакт. медицини: наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених, присвяч. 70-річчю Донецького держ. мед. ун-ту ім. М. Горького : матер. конф. – Донецьк, 2000. – С. 156-157.
468. Гайворонский И. В. Аномалии и пороки развития человека / И. В. Гайворонский, А. К. Косоуров. – СПб.: ВМедА, 2001. – 235 с.
469. Балахонов А. В. Ошибки развития / Балахонов А. В. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2001. – 288 с.
470. Гайворонский И. В. Атлас. Пороки развития и уродства человека /



- Гайворонский И. В. – СПб.: Старая Русса, 2002. – 127 с.
471. Thorogood P. The head and face. In Thorogood P. (ed): Embryos, Genes and Birth Defects / Thorogood P. – New-York: Wiley and Sons, 1997. – 345 p.
472. Webster W. S. Interference with gastrulation during the third week of pregnancy as a cause of some facial abnormalities and CNS defects / W. S. Webster, A. H. Lipson, K. K. Sulik // Am. J. Med. Genet. – 1988. – Vol. 31. – P. 505.
473. Bhatnagar K. P. Subistmic accessory thyroid gland in man: a case report and review of thyroid anomalies / K. P. Bhatnagar, G. S. Nettleton, C. E. Wagner // Clin. Anat. – 1997. – Vol. 10, № 5. – P. 341-344.
474. Клиническая онкология. Т. 1 / под ред. Н. Н. Блохина, Б. Е. Петерсона. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1999.– 696 с.
475. The development of the fetal thyroid: in utero ultrasonographic measurements / R. Achiron, Z. Rotstein, S. Lipitz [et al.] // Clin. Endocrinol. (Ozf.). – 1998. – Vol. 48, № 3. – P. 259-264.
476. Girling J. C. Thyroid disease and pregnancy / J. C. Girling // Brit. J. Hosp. Med. – 1996. – Vol. 56, № 7. – P. 316-320.
477. Ho S. S. Normal fetal thyroid volume / S. S. Ho, C. Metreweli // Ultrasound Obstet. Gynec. – 1998. – Vol. 11, № 2. – P.118-122.
478. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы у детей / В. П. Кононученко, В. К. Литовка, Г. А. Сопов [и др.] // Хирургия. – 1996. – № 4. – С. 50-52.
479. Коваленко А. Е. Современные представления об эмбриологии и хирургической анатомии щитовидной железы / А. Е. Коваленко // Клін. хірургія. – 1999. – № 8. – С. 38-42.
480. Batsacis J. G. Thyroid gland ectopias / J. G. Batsacis, A. K. Elnaggar, M. A. Luna // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1996. – Vol. 105, № 12. – P. 996-1000.
481. Di Benedetto V. Ectopic thyroid gland in the submandibular region simulating a thyroglossal duct cyst, a case report / V. Di Benedetto // J. pediat. Surg. – 1997. – Vol. 32, № 12. – P. 1745-1746.
482. Пачес А. И. Рак щитовидной железы / А. И. Пачес, Р. М. Пропп. – М.:

- Центр внедрения достижений науки и техники, 1995. – 370 с.
483. Pathologic intrathyroidal para-thyroid glands / V. F. De la Cruz, G. Ortega, S. Gonzales [et al.] // *Int. Surg.* – 1997. – Vol. 82, № 1. – P. 87-90.
484. Les curages cervicaux dans les cancers thyroïdiens. Aspects anatomicques et technigues / J. B. Flament, C. Avisse, Ph. Launay [et al.] // *Lion. Chir.* – 1995. – Vol. 91, № 2. – P. 128-133.
485. Tuncel D. Ectopic cervical thymic tissue / D. Tuncel, Y. Erozan, E. Weir // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 125, № 2. – P. 278-281.
486. Akerstrom G. Surgical anatomy of human parathyroid glands / G. Akerstrom, J. Malmaeus, R. Bergstrom // *Surgery.* – 2004. – Vol. 95, № 1. – P. 14-21.
487. Олійник І. Ю. Ідеї інтеграції у вивченні раннього пренатального онтогенезу щитоподібної залози людини / І. Ю. Олійник // *Патологоанатом. діагност. хвороб людини: здоб., пробл., перспективи : Всеукр. наук.-практ. конф., присв. 100-річчю з дня народж. проф. Н. М. Шінкермана, 21-22 травня 2007 року : матеріали конф.* – Чернівці: БДМУ, 2007. – С.130-135.
488. Беков Д. Б. Учение об индивидуальной анатомической изменчивости академика В. Н. Шевкуненко в морфологических исследованиях / Д. Б. Беков, Ю. Н. Вовк // *Вісн. проблем біол. і мед.* – 2003. – Вип. 3. – С. 3-6.
489. Бурих М. П. Сучасні підходи щодо вивчення будови людини та клінічна анатомія / М. П. Бурих, Ю. Т. Ахтемійчук // *Клін. анат. та операт. хірургія.* – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 7- 12.
490. Snell R. S. *Clinical anatomy for medical students: 4-th Edition* / Snell R. S. – Boston-Toronto-London: Little, Brown and Company, 1992. – 1059 p.
491. Boyden E. A. *Development and growth of the airways* / E. A. Boyden // *Development of the lung* / Ed.: Hodson W.A. – New York: Dekker, 1977. – P. 3.
492. O’Rahilly R. The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper / R. O’Rahilly // *Anat. & Embryol.* – 1978. – Vol. 153, № 2. – P.123-136.
493. O’Rahilly R. Introduction a l’etude des stages embryonnaires ches l’homme / R. O’Rahilly, J. Bossy, F. Muller // *Bull. De l’Association des*

- Anatomists. – 1981. – № 65. – P.139-236.
494. O’Rahilly R. Human embryology and teratology / R. O’Rahilly, F. Muller. – New-York: Willey-Liss, 1992. – 330 p.
495. Jirasek J. E. Developmental stage of human embryos / J. E. Jirasek // J. Morphol. – 1978. – Vol. 1, № 5. – P.156-161.
496. Streeter G. L. Developmental horizons in human embryos / Streeter G. L. – Washington: Carnegie Institution of Washington, 1951. – 210 p.
497. Олійник І. Ю. Модифікація тривимірного реконструювання анатомічних структур / І. Ю. Олійник, Ю. Т. Ахтемійчук // Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И.Георгиевского. – 2006. – Т. 142, ч. 1. – С. 58-60.
498. Луцик А. Д. Рецепторы лектинов в морфогистохимической характеристике органов и тканей: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.23 „Гистология, цитология, эмбриология” / А. Д. Луцик. – М., 1989. – 33 с.
499. Луцик А. Д. Применение лектинов в светооптической гистохимии (методические аспекты) / А. Д. Луцик, Е. С. Детюк // Арх. анатомии. – 1987. – Т. 92, № 6. – С.74-89.
500. Lectin biology, biochemistry, clinical biochemistry (eds. T. C. Vog-Hansen & G. A. Spengler) // Proc. V lectin meeting. – Berlin, 1983. – Vol. 3. – P.87-415.
501. Караганов Я. Л. Меченые лектины в изучении клеточной поверхности / Я. Л. Караганов, М. Д. Луцик, В. А. Миронов // Арх. анатомии. – 1986. – № 3. – С.83-94.
502. Луцик О. Д. Гістологія людини / О. Д. Луцик, А. І. Іванова, К. С. Кабак. – Львів: Мир, 1992. – 399 с.
503. Хомутовский О. А. Электронная гистохимия рецепторов клеточных мембран / О. А. Хомутовский, М. Д. Луцик, О. Ф. Передерей. – К., 1996. – 243 с.
504. Goldstein I. The lectin: carbohydrate binding proteins of plants and animals / I. Goldstein, C. E. Gayes // Adv. Carbohydr. Chem. Bioch. – New-York, 1978. – P. 127-340.
505. Hirshberg A. Lectin histochemistry of the submandibular and sublingual

- salivary glands in rats / A. Hirshberg, L. Bosdner, H. Naor // *Histol. Histopathol.* – 1996. – Vol. 11, № 4. – P. 999-1005.
506. Хэм А. Гистология: в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак; [пер. с англ. М. Л. Калецкой; под ред. Ю. И. Афанасьева, Ю. С. Ченцова]. – М.: Мир, 1982. – Т. 1. – 272 с.
507. Виноградов В. В. Углеводные соединения. Принципы и методы гистоцитохимического анализа в патологии / В. В. Виноградов. – М.: Медицина, 1981. – 87 с.
508. Шубич М. Г. Гликопротеины и протеогликаны: принципы их гистохимического анализа / М. Г. Шубич, Г. М. Могильная // *Арх. анатомии.* – 1979. – Т. 77, № 8. – С. 92-99.
509. Кононский А. И. Гистохимия / Кононский А. И. – К., 1976. – 277 с.
510. Алексина Л. А. Прогрессивные тенденции эволюции человека на современном этапе / Л. А. Алексина, Л. А. Рудкевич // *Матер. IV Междунар. конгр. по интеграт. антропол.* – СПб., 2002. – С. 12-13.
511. Ультраструктурні закономірності пренатального онтогенезу судин гемомікроциркуляторного русла людини / І. І. Бобрик, О. О. Шевченко, В. Г. Черкасов, Ю. Ю. Кузьменко // *Бук. мед. вісник.* – 2001. – № 1-2. – С. 17-19.
512. Олійник І. Ю. Пристрій для вимірювання кутів анатомічних об'єктів / І. Ю. Олійник // *Клін. анат. та операт. хірургія.* – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 60-62.
513. Раствор для фиксации объектов исследования при изготовлении топографо-анатомических срезов / О. Я. Сумко, В. Н. Ватаман, Ф. Д. Марчук [и др.] // *Указатель рац. предлож. сотруду. ин-та и работников практ. здравоохранения, внедрённых в практику.* – Черновцы, 1985. – С. 124-125.
514. Винахідництво та раціоналізаторство в Буковинській державній медичній академії 2000-2002 / [Пішак В. П., Сенютович Р. В., Роговий Ю. Є. та ін.]; за ред. В. П. Пішака. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 108 с.
515. Круцяк В. Н. Способ изучения микроскопических объектов / В. Н. Круцяк, В. П. Пишак, В. И. Проняев // *Морфология.* – 1996. – Т. 109, № 2. – С. 63.
516. До питання про топографо-анатомічні особливості судин на ембріональних препаратах / В. І. Проняев, І. В. Догадіна, Т. В. Хмара [та ін.] //

- Наукові записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання. – К., 1997. – С. 385.
517. Круцяк В. М. Значення ембріологічних досліджень на сучасному етапі розвитку морфологічної науки / В. М. Круцяк, В. І. Проняєв, Ю. Т. Ахтемійчук // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 3-7.
518. Пішак В. П. Інтелектуальний капітал Буковинського державного медичного університету (1992-2006 рр.). Книга І. Промислова власність / В. П. Пішак, С. Є. Фокіна. – Чернівці: БДМУ, 2007. – 340 с.
519. Олійник І. Ю. Спосіб виготовлення пластин для реконструювання з метою їх застосування в реконструкційній морфології / І. Ю. Олійник // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 95-96.
520. Олійник І. Ю. Пристрій для серійного виготовлення віск-парафінових пластин / І. Ю. Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 101-102.
521. Комбинированая фотореконструкция микроскопических объектов / В. Н. Круцяк, Т. В. Хмара, Ф. Д. Марчук [и др.] // Структурные преобразов. органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при воздействии антропогенных факторов. Акт. пробл. биол. и медицины : Междунар. конф. : материалы конф. – Астрахань, 2000. – С. 89.
522. Новый способ изготовления силуэтных реконструкций микроскопических объектов / В. Н. Круцяк, Т. В. Хмара, Ф. Д. Марчук [и др.] / Структурные преобразов. органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при воздействии антропогенных факторов. Акт. пробл. биол. и медицины : Междунар. конф. : материалы конф. – Астрахань, 2000. – С. 89.
523. Новий інформативний морфологічний спосіб / В. І. Проняєв, І. У. Свистонюк, Т. В. Хмара, І. В. Догадіна // Акт. пит. морфогенезу : наук.- практ. конф. : матеріали конф. – Чернівці, 1996. – С. 265-266.
524. Декларативний патент на винахід 59125 А (Україна), МПК (2003) А61В10/00. Спосіб графічної реконструкції / Рябий С. І., Хмара Т. В.; заявник і патентовласник Буков. держ. мед. академія. – № 2003021086;

- заявл. 06.02.2003; опубл. 15.08.2003. Бюл. №8. – 2 с.
525. Jahn K. Altersabhängige morphologische und biochemische untersuchungen der menschlichen prostata / K. Jahn, G. Lentert, W. Rotzach // Alterusforach. – 1971. – Vol. 23, № 4. – S.323-325.
526. Брусиловский А. И. Количественные подходы к оценке темпов дифференцировки и морфофункциональных особенностей плаценты / А. И. Брусиловский // Эволюция темпов индивидуального развития животных. – М., 1987. – С. 95-102.
527. Автандилов Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, В. Г. Губенко. – М.: Медицина, 1981. – 190 с.
528. Брусиловский А. И. К методике быстрого определения объема ядра клетки / А. И. Брусиловский, М. В. Поюровский. – Киев, 1976. – 18 с. – Деп. ВИНТИ 08.10.76, № 263-76.
529. Айвазян С. А. Прикладная статистика / С. А. Айвазян, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. – М.: Мир, 1983. – 458 с.
530. Ермаков С. М. Математическая теория оптимального эксперимента / С. М. Ермаков, А. А. Жиглявский. – М.: Наука, 1987. – 320 с.
531. Закс Л. Статистическое оценивание / Закс Л. – М.: Статистика, 1976. – 340 с.
532. Лакин Г. Ф. Биометрия / Лакин Г. Ф. – М.: Высшая школа, 1980. – 293 с.
533. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию / К. Ташкэ. – Бухарест: Изд. акад. СРР, 1980. – 192 с.
534. Харман Г. Г. Современный факторный анализ / Харман Г. Г. – М.: Статистика, 1972. – 412 с.
535. Патент на винахід 76519 Україна, МПК (2006) G 01 C 1/00, A 61 B 1/00. Пристрій для вимірювання кутів анатомічних об'єктів (кутомір) / Олійник І. Ю.; заявник і патентовласник Буков. держ. мед. університет. – № 20040503411; заявл. 06.05.2004; опубл. 15.08.2006. Бюл. № 8. – 3 с.
536. Декларацийний патент на винахід 35527 А (Україна), МПК (2001) G 09 B 23/28, A 61 B 10/10. Камера для виготовлення воскових пластин, які вико-

- ристовуються при створенні реконструкційних моделей / Олійник І. Ю., Магальяс В. М.; заявник і патентовласник Буков. держ. мед. академія. – № 2000074509; заявл. 27.07.2000; опубл. 15.03.2001. Бюл. №2. – 2 с.
537. Деклараційний патент на винахід 35528 А (Україна), МПК (2001) G 01 С 1/00, А 61В 1/00. Кутомір / Олійник І. Ю., Магальяс В. М.; заявник і патентовласник Буков. держ. мед. академія. – № 2000074510; заявл. 27.07.2000; опубл. 15.03.2001. Бюл. №2. – 2 с.
538. Деклараційний патент 68842 А (Україна), МПК (2003) А 61 В 10/00, G 09 В 23/28. Спосіб виготовлення пластин для реконструювання / Олійник І. Ю.; заявник і патентовласник Буков. держ. мед. академія. – № 20031110095; заявл. 10.11.2003; опубл. 16.08.2004. Бюл. №8. – 3 с.
539. Олійник І. Ю. Порівняльна оцінка періодизації ембріонального матеріалу за темпами його диференціювання на основі каріометричних даних ембріогенезу бронхіогенної групи залоз людини / І. Ю. Олійник, Ю. Т. Ахтемійчук, Л. О. Філіпова // Вісн. морфології. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 323-327.
540. Олійник І. Ю. Кореляційний аналіз міжтканинних взаємовідношень у ранньому ембріональному гістогенезі бронхіогенної групи залоз людини / І. Ю. Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 71-72.
541. Олійник І. Ю. Ембріотопографічні перетворення бронхіогенної групи залоз за даними лектиногістохімічного дослідження / І. Ю. Олійник // Вісн. морфології. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 20-26.
542. Олійник І. Ю. Морфологічні основи міграції лімфоцитів через стінку судин у пренатальному онтогенезі за груднинної залози людини / І. Ю. Олійник // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С.99-102.
543. Олійник І. Ю. Особливості ангиогенезу за груднинної залози людини в пренатальному періоді онтогенезу / І. Ю. Олійник // Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 1. – С.60-64.
544. Олійник І. Ю. Погляд на розвиток посткапілярних венул за груднинної залози в пренатальному онтогенезі людини / І. Ю. Олійник // Вісн. проблем біол. і мед. – 2006. – Вип.2, – С . 263-265.

545. Олійник І. Ю. Шляхи і час початку міграції лімфоцитів в пренатальному онтогенезі за груднинної залози людини / І. Ю. Олійник // Сучасні наук. досягнення – '2006 : II Міжнар. наук.-практ. конф., 20-28 лютого 2006 р. : матеріали конф. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – Т. 13 "Медицина". – С. 106-108.
546. Олійник І. Ю. Морфологія судинного апарату за груднинної залози людини / І. Ю. Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 80.
547. Олійник І. Ю. Новий погляд на формоутворення за груднинної залози в пренатальному онтогенезі людини / І. Ю. Олійник // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини : матер. 86-ї підсум. конф. науковців Буков. держ. мед. ун-ту. – Чернівці: БДМУ, 2005. – С. 120-124.
548. Олійник І. Ю. До морфогенезу за груднинної залози щурів / І. Ю. Олійник // Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині: наук.-практ. конф., присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського держ. мед. ун-ту, 17-18 січня 2005 р. : матеріали конф. – Харків: ХДМУ, 2005. – С. 41.
549. Олійник І. Ю. Морфологічні особливості будови щитоподібної залози в новонароджених та грудних дітей у Чернівецькій області / І. Ю. Олійник, Ю. І. Коваль // Наука та освіта – '2006 : IX Міжнар. наук.-практ. конф., 23-31 січня 2006 р. : матеріали конф. – Т. 16. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – С. 60-62.
550. Олійник І. Ю. Актуальні проблеми гістологічної ембріології / І. Ю. Олійник // Наук. потенціал світу '2004 : I Міжнар. наук.-практ. конф., 1-15 листопада 2004 р.: матеріали конф. – Т. 34. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004.– С. 30-31.
551. Олійник І. Ю. Характеристика біометричних показників епітеліо-мезенхімних відношень у ранньому гістогенезі похідних різних зародкових листків людини / І. Ю. Олійник // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 3-4. – С. 266-270.
552. Олійник І. Ю. Морфометричний аналіз міжтканинних взаємовідношень “епітелій-мезенхіма” ротової порожнини людини в ранньому пренатальному періоді онтогенезу / І. Ю. Олійник // Клін. анат. та операт.



- хірургія. – 2004. – Т.3, № 4. – С. 83-86.
553. Олійник І. Ю. Міжтканинні кореляції в ранньому пренатальному онтогенезі закладок бронхіогенної групи залоз людини / І. Ю. Олійник // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 101-105.
554. Олійник І. Ю. Інтегративний підхід у вивченні лектиногістохімічних характеристик перетворень щитоподібної залози людини в пренатальному онтогенезі / І. Ю. Олійник // Клін. та експерим. патологія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 67-71.
555. Олійник І.Ю. Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень щитоподібної залози людини / І. Ю. Олійник // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2006. – Т. 5, № 3. – С.64-68.
556. Олійник І. Ю. Зміна вуглеводного складу тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу щитоподібної залози людини / І. Ю. Олійник // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. – С.87-90.
557. Олійник І. Ю. Рецептори лектину зав'язі пшениці (WGA) та арахісу (PNA) в пренатальному онтогенезі щитоподібної залози людини / І. Ю. Олійник // Наука: теорія і практика – '2006 : наук. конф., 21-31 серпня 2006 р. : матеріали конф. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – Т. 9 "Медицина". – С. 37-39.
558. Олийнык И. Ю. Лектиногистохимические свойства тканей в процессе раннего эмбрионального гистогенеза щитовидной железы человека / И. Ю. Олийнык // Актуальные вопросы эволюционной, возрастной и экологической морфологии: Всерос. науч. конф. с междунар. участ., посвящ. 10-летию мед. фак-та и каф. анат. и гистологии БелГУ, 17-18 октября 2006 г. : материалы конф. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2006. – С. 123-124.
559. Олійник І. Ю. Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень загруднинної залози людини / І. Ю. Олійник // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 128-132.
560. Олійник І. Ю. Зміна вуглеводного складу тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу загруднинної залози людини / І. Ю. Олійник //

- Вісн. морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 231-235.
561. Олійник І. Ю. Особливості експресії вуглеводних детермінант закладки за груднинної залози людини в пренатальному онтогенезі / І. Ю. Олійник // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. IV. – С.126-131.
562. Олійник І. Ю. Рецептори лектину зав'язі пшениці (WGA) та арахісу (PNA) в пренатальному онтогенезі за груднинної залози людини / І. Ю. Олійник // Динаміка наукових досліджень – '2006 : III Міжнар. наук.-практ. конф., 17-28 червня 2006 р. : матеріали конф. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – Т. 5 "Медицина". – С. 44-47.
563. Олейный И. Ю. Изменение углеводного состава тканей в процессе раннего эмбрионального гистогенеза тимуса человека / И. Ю. Олейный // Морфология. – 2006. – Т.129, № 4. – С. 95.
564. Олійник І. Ю. Цитотопографія рецепторів лектинів у процесі раннього ембріонального гистогенезу прищитоподібних залоз людини / І. Ю. Олійник, Ю. Т. Ахтемійчук // Медицина сьогодні і завтра. – 2006. – № 3-4. – С. 37-41.
565. Олійник І. Ю. Лектиногістохімічна характеристика ембріотопографічних перетворень прищитоподібних залоз людини / І. Ю. Олійник // Світ медицини та біології. – 2007. – № 2. – С. 28-32.
566. Олейный И. Ю. Лектиногистохимические свойства тканей в процессе раннего эмбрионального гистогенеза паращитовидных желез человека / И. Ю. Олейный // Актуальные проблемы морфологии : Междунар. науч.-практ. конф., посв. 85-летию Белорусского ГМУ, 23-24 ноября 2006 г. : сб. тр. – Минск: БГМУ, 2006. – С. 117-118.
567. Олейный И. Ю. Содержание рецепторов лектинов в закладке околощитовидных желез человека в ходе раннего пренатального онтогенеза / И. Ю. Олейный // Морфология. – 2006. – Т. 130, № 5. – С. 66-67.
568. Могілевцева І. В. Варіантна анатомія щитоподібної залози у передплодів, плодів, новонароджених та дітей / І. В. Могілевцева, І. Ю. Олійник, Ю. І. Коваль // Наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнарод. участю, 25-26 березня 2004 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2004. – С. 66.

569. Олійник І. Ю. Варіантна анатомія щитоподібної залози у передплодів та плодів людини / І. Ю. Олійник // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини : 85-а підсумк. наук. конф., присвячена 60-річчю БДМА : матеріали конф. – Чернівці, 2004. – С. 311-315.
570. Олійник І. Ю. Динаміка мінливості щитоподібної залози у плодному періоді онтогенезу людини / І. Ю. Олійник // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2004. – № 2. – Р. 63-64.
571. Олійник І.Ю. Варіантна анатомія щитоподібної залози людини / І.Ю.Олійник // *Клін. анат. та операт. хірургія*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 19-22.
572. Олійник І. Ю. Варіантна анатомія загруднинної залози в пренатальному періоді онтогенезу людини / І. Ю. Олійник, Ю. Т. Ахтемійчук // *Таврич. мед.-биол. вестник*. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 90-93.
573. Могілевцева І. В. Аналіз летальності дітей від захворювань щитоподібної залози на Буковині (1980-2003 рр.) / І. В. Могілевцева, І. Ю. Олійник, С. А. Гавлюк // 57-а Міжнар. наук.-практ. конф. студ. та мол. учених, 20-22 квітня 2004 р. : матеріали конф. – Ужгород: ІВА ПРОФІ, 2004. – С. 128-129.
574. Олійник І. Ю. Тимомегалія у дітей / І. Ю. Олійник // X Конгр. СФУЛТ, 26-28 серпня 2004 р. : тези доп. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2004. – С. 596-597.
575. Олійник І.Ю. Тимомегалія в структурі летальності дітей з патологією загруднинної залози / І. Ю. Олійник, Ю. І. Коваль, С. А. Гавлюк // *Клін. та експерим. патологія*. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 74-78.
576. Олійник І. Ю. Структура летальності дітей від захворювань загруднинної залози за даними Чернівецького обласного дитячого патолого-анатомічного бюро (1981-2003 рр.) / І. Ю. Олійник, І. В. Могілевцева, С. А. Гавлюк // VIII Міжнар. мед. конгр. студ. та мол. учених, приуроч. до 150-ліття від дня народж. І. Я. Горбачевського, 10-12 травня 2004 р. : матеріали конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 170.