

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ КІСТОК ОСНОВИ ЧЕРЕПА У РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ**Р.Р. Дмитренко, О.В.Цигикало, В.А. Гончаренко**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Україна

Ключові слова: кістки основи черепа, пренатальний період онтогенезу, людина.

Буковинський медичний вісник. 2020. Т.24, № 3 (95), С. 22-27.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.3.95.2020.67**E-mail:**
tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua**Резюме. Мета роботи** – з'ясувати хронологічну послідовність появи закладок та особливості розвитку кісток основи черепа в ранньому періоді онтогенезу людини.**Матеріал і методи.** Досліджено 17 серій послідовних гістологічних зрізів препаратів зародків та передплідів людини віком від 4 до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) з використанням комплексу методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, виготовлення гістологічних зрізів, тривимірне комп'ютерне реконструювання).**Результати.** На 7-му тижні ВУР (передплідди 14,0-16,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) розпочинається хондрифікація ектоменінгеальної капсули та визначаються три пари хрящових закладок кісток основи черепа: парахордальні хрящі (дорсально від гіпофіза); гіпофізарні хрящі (з боків від гіпофіза); прехордальні хрящі (вентрально від гіпофіза). Кістки основи черепа утворюються в результаті ендохондрального остеогенезу, в той час як для більшості кісток склепіння черепа притаманний перетинчастий остеогенез. На 8-му тижні ВУР хондрокраніум визначається як суцільна структура, безперервна із зачатком склепіння черепа, тому морфогенез деяких кісток черепа є як хрящовим, так і перетинчастим. Першим із хрящових зачатків основи черепа виявлений парахордальний хрящ позаду гіпофіза. Гіпофізарні хрящі утворюються навколо зачатка гіпофіза. Латерально центри хондрифікації виникають у зачатках очноямково-клиноподібних хрящів, які є джерелами розвитку малих крил клиноподібної кістки. Джерелами розвитку великих крил клиноподібної кістки є крило-клиноподібні хрящі. Передньобічний відросток очноямково-клиноподібного хряща виникає біля очноямкової частини зачатка лобової кістки. На 7-му тижні ВУР основа черепа містить окремі осередки хондрогенезу, а наприкінці 8-го тижня ВУР вони зливаються в єдину дірчасту основну хрящову пластинку з примітивними судинно-нервовими отворами.**Висновки.** 1. У розвитку кісток основи та склепіння черепа людини можна виділити три послідовні стадії: 1) виникнення мезенхімальної закладки (ектоменінгеальної капсули); 2) утворення хрящового зачатка шляхом розвитку та злиття численних окремих осередків хондрогенезу в мезенхімі; 3) скостеніння хрящового зачатка з-понад 100 осередків остеогенезу. 2. Процеси хондрифікації зачатків кісток основи черепа спостерігаються на початку передплідового періоду онтогенезу (7-й тиждень ВУР), а наприкінці 8-го тижня розвитку, у цілому, утворюється хрящова основа черепа людини.

Ключевые слова: кости основания черепа, пренатальный период онтогенеза, человек.

Буковинский медицинский вестник. 2020. Т.24, № 3 (95), С. 22-27.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА КОСТЕЙ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Р.Р. Дмитренко, А.В. Цигикало, В.А. Гончаренко

Резюме. Цель работы – выяснить хронологическую последовательность появления закладок и особенности развития костей основания черепа в раннем периоде онтогенеза человека.

Материал и методы. Исследовано 17 серий последовательных гистологических срезов препаратов зародышей и предплодов человека возрастом от 4 до 12 недель внутриутробного развития (ВУР) с использованием комплекса методов морфологического исследования (антропометрия, морфометрия, изготовление гистологических срезов, трехмерное компьютерное реконструирование).

Результаты. На 7-ой неделе ВУР (предплоды 14,0-16,0 мм теменно-копчиковой длины (ТКД)) начинается хондрификация эктоменингеальной капсулы и определяются три пары хрящевых закладок костей основания черепа: парахордальные хрящи (позади гипофиза); гипофизарные хрящи (с обеих сторон от гипофиза); прехордальные хрящи (впереди гипофиза). Кости основания черепа образуются в результате эндохондрального остеогенеза, в то время как для большинства костей свода черепа присущ мембранозный остеогенез. На 8-ой неделе ВУР хондрокраниум определяется как сплошная структура, непрерывная с зачатком свода черепа, поэтому морфогенез некоторых костей черепа является как хрящевым, так и мембранозным. Первым из хрящевых зачатков основания черепа обнаружен парахордальный хрящ позади гипофиза. Гипофизарные хрящи образуются вокруг зачатка гипофиза. Латерально центры хондрификации возникают в зачатках глазнично-клиновидных хрящей, которые являются источниками развития малых крыльев клиновидной кости. Источниками развития больших крыльев клиновидной кости являются крыло-клиновидные хрящи. Переднебоковой отросток глазнично-клиновидного хряща возникает возле глазничной части зачатка лобной кости. На 7-ой неделе ВУР основание черепа содержит отдельные очаги хондрогенеза, а в конце 8-ой недели ВУР они сливаются в единую дырчатую основную хрящевую пластинку с примитивными сосудисто-нервными отверстиями.

Выводы. 1. В развитии костей основания и свода черепа человека можно выделить три последовательные стадии: 1) возникновение мезенхимальной закладки (эктоменингеальной капсулы); 2) образование хрящевого зачатка путем развития и слияния многочисленных отдельных очагов хондрогенеза в мезенхиме; 3) окостенения хрящевого зачатка из более 100 очагов остеогенеза. 2. Процессы хондрификации зачатков костей основания черепа наблюдаются в начале предплодового периода онтогенеза (7-ая неделя ВУР), а в конце 8-ой недели развития, в целом, образуется хрящевая основа черепа человека.

Оригінальні дослідження

Key words: *bones of the skull base, prenatal period of ontogenesis, human.*

Bukovinian Medical Herald. 2020. V.24, № 3 (95). P. 22-27.

PECULIARITIES OF MORPHOGENESIS OF THE BONES OF SKULL BASE AT AN EARLY PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS

R.R. Dmytrenko, O.V. Tsyhykalo, V.A. Honcharenko

Abstract. *The aim is to find out the chronological sequence of appearance of germs and peculiarities of development of bones of the skull base at an early period of human ontogenesis.*

Material and methods. *17 series of consecutive histological sections of specimens of embryos and prefetuses aged from 4 till 12 weeks of intrauterine development (IUD) using a complex methods of morphological examination (anthropometry, morphometry, histological sections, three-dimensional computer reconstruction) were studied.*

Results. *Chondrification of the ectomeningeal capsule begins in the 7th week of IUD (prefetuses 14.0-16.0 mm of parieto-coccygeal length (PCL)) and there are 3 pairs of cartilaginous sources of the bones of the skull base: parachordal cartilage (behind the pituitary gland); pituitary cartilage (on both sides of the pituitary gland); prechordal cartilage (in front of the pituitary gland) are defined. The bones of the skull base are formed as a result of endochondral osteogenesis, while most skull bones are characterized by membranous osteogenesis. At the 8th week of IUD chondrocranium is defined as a holistic structure, continuous with the anlage of the skull, so the morphogenesis of some skull bones is both cartilaginous and membranous. The first of the cartilaginous anlages of the skull base was found parachordal cartilage behind the pituitary gland. Pituitary cartilages are formed around the rudiment of the pituitary gland. Laterally, the centers of chondrification occur in the anlage of orbitosphenoidal cartilages, which are the sources of the development of small alars of the sphenoid bone. The alar-sphenoidal cartilages are the sources of the large alars of the sphenoid bone. The anterolateral process of the orbitosphenoidal cartilage occurs near the orbital part of the anlage of the frontal bone. At the 7th weeks of IUD, the skull base contains separate foci of chondrogenesis, and at the end of the 8th week of IUD they merge into a single perforated main cartilaginous plate with primitive vascular-nerve openings.*

Conclusions. *1. In the development of the base and calvaria of the human skull 3 consecutive stages can be distinguished: 1) the emergence of the mesenchymal source (ectomeningeal capsule); 2) the formation of cartilaginous anlages through the development and fusion of numerous individual foci of chondrogenesis in the mesenchyme; 3) ossification of the cartilaginous anlages of more than 100 foci of osteogenesis. 2. The processes of chondrification of the anlages of the skull base are observed at the beginning of the prefetal period of ontogenesis (the 7th week of the IUD), and at the end of the 8th week of the IUD as a whole the cartilaginous base of the human skull is formed.*

Вступ. Вивчення особливостей морфогенезу кісток черепа людини в динаміці

внутрішньоутробного розвитку (ВУР) є актуальним завданням учених-морфологів [1-3]. З'ясування

джерел закладки кісток склепіння та основи черепа людини, уточнення послідовності їх осифікації дозволить створити морфологічне підґрунтя для ефективного тлумачення даних моніторингу стану плода, сприятиме ранній діагностиці варіантів будови та можливих вад розвитку голови [4-6]. Аналіз сучасних наукових джерел продемонстрував суперечливість даних щодо особливостей і хронологічної послідовності закладки та скостеніння кісток основи та склепіння черепа, виявив брак комплексних анатомічних досліджень розвитку структур черепа упродовж всього пренатального періоду онтогенезу людини. Не з'ясовані закономірності анатомічної мінливості утворень основи черепа. Отже, уточнення даних щодо джерел розвитку та особливостей топографо-анатомічних перетворень кісток черепа на етапах онтогенезу людини залишається актуальним напрямом морфології, розробка якого дозволить вирішити медико-соціальну проблему щодо зменшення малюкової смертності, спричиненої уродженими вадами голови завдяки розробці науково обґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики та методів ефективної хірургічної їх корекції [7-10].

Мета дослідження – з'ясувати хронологічну послідовність появи закладок та особливості розвитку кісток основи черепа в ранньому періоді онтогенезу людини.

Матеріал і методи. Досліджено 17 серій послідовних гістологічних зрізів препаратів зародків та передплідів людини віком від 4 до 12 тижнів ВУР з використанням комплексу методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, виготовлення гістологічних зрізів, тривимірне комп'ютерне реконструювання). Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення. Розрізняють два типи скостеніння: 1) розвиток кістки в межах хрящового зачатка – хрящовий, або ендохондральний остеогенез; 2) розвиток кістки безпосередньо з мезенхіми, або перетинчастий остеогенез [2, 6]. У результаті цих процесів головний мозок стає оточеним ектоменингеальною капсулою (зачатками основи та склепіння черепа), які розвиваються асинхронно (рис. 1).

Встановлено, що хондрифікація ектоменингеальної капсули починається на 7-му тижні ВУР, що проявляється диференціюванням її клітин у хондробласти. У цей період спостерігається три пари хрящових закладок: парахордальні хрящі (позаду гіпофіза); гіпофізарні

хрящі (з боків від гіпофіза); прехордальні хрящі (попереду гіпофіза). Ці хрящові закладки є джерелами розвитку кісток основи черепа та хрящової носової капсули (рис. 2). Кістки основи черепа утворюються в результаті ендохондрального остеогенезу, в той час як для більшості кісток склепіння черепа притаманний перетинчастий остеогенез [2]. На 8-му тижні ВУР хондрокраніум визначається як суцільна структура, безперервна із зачатком склепіння черепа, тому морфогенез деяких кісток черепа є як хрящовим, так і перетинчастим.

Першим із хрящових зачатків основи черепа є парахордальний хрящ позаду гіпофіза, який утворюється вздовж країв краніального кінця нотохорди і походить від потиличних та першого шийного склеротомів, що можна пояснити роллю нотохорди як головного сигнального центру для ініціювання парахордального хондрогенезу.

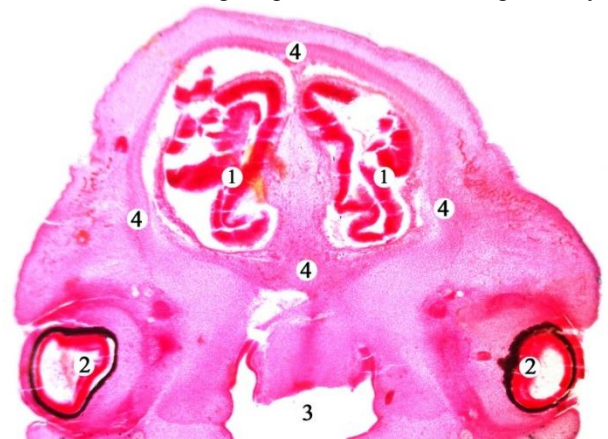


Рис. 1. Фронтальний зріз голови 5-тижневого зародка людини (6,5 мм ТКД). Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.: x20: 1 – зачаток головного мозку; 2 – зачаток органа зору; 3 – носова порожнина; 4 – ектоменингеальна капсула

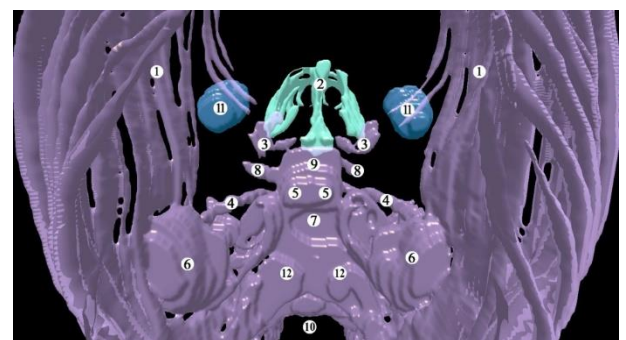


Рис. 2. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур голови 7-тижневого передпліда людини (15,0 мм ТКД). Верхня проекція. Зб.: x15: 1 – зачатки кісток склепіння черепа; 2 – носова капсула; 3 – зачаток верхньої щелепи; 4 – хрящ Меккеля; 5 – преκлинноподібний хрящ; 6 – вушна капсула; 7 – канал Ратке; 8 – крило-κлинноподібний хрящ; 9 – прехордальні хрящі; 10 – грушоподібний отвір; 11 – зачатки очних яблук; 12 – парахордальні хрящі

Оригінальні дослідження

Парахордальний хрящ формує основу зачатка потиличної кістки, а потім розростається та поширюється вздовж країв майбутнього грушоподібного отвору.

Гіпофізарні хрящі утворюються навколо зачатка гіпофіза. Вони є джерелами розвитку турецького сідла та задньої частини тіла клиноподібної кістки. Латерально центри хондрифікації виникають у зачатках очноямково-клиноподібних хрящів, які є джерелами розвитку малих крил клиноподібної кістки. Крило-клиноподібні хрящі є джерелами розвитку великих крил клиноподібної кістки. Передньобічний відросток очноямково-клиноподібного хряща виникає біля очноямкової частини зачатка лобової кістки. Ця ділянка, що визначена межами клиноподібно-решітчастого хряща, утворює дещо увігнуте склепіння очної ямки.

Попереду гіпофіза прехордальні хрящі є закладками носової капсули, яка хондрифікується на 8-му тижні ВУР. Носова капсула розвивається навколо носового мішка і є одним із джерел формування решітчастої кістки, носової перегородки та нижньої носової раковини (рис. 3). Передня прехордальна ділянка основи черепа є похідною нервового гребеня, тоді як парахордальна ділянка походить із мезодерми. Межа між цими ділянками є майбутнім клиноподібно-потиличним синхондрозом. Завдяки злиттю преклиноподібних хрящів утворюється зачаток преклиноподібної кістки, який у подальшому формує передню частину тіла клиноподібної кістки та передню стінку турецького сідла. Внаслідок злиття двох преклиноподібних хрящів утворюється міжрешітчастий хрящ, який є вертикальною хрящовою пластиною у складі носової перегородки.



Рис. 3. Фронтальний зріз носової ділянки 7-тижневого передплота людини (18,0 мм ТКД). Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: x30: 1 – носова перегородка; 2 – хрящова носова капсула; 3 – нижній носовий хід; 4 – середній носовий хід

Скостеніння міжрешітчастого хряща відбувається після народження, формується перпендикулярна пластинка решітчастої кістки, а

верхній край міжрешітчастого хряща є зачатком півнячого гребеня.

На 7-му тижні ВУР у ділянці основи черепа спостерігаються окремі осередки хондрогенезу, а наприкінці 8-го тижня ВУР вони зливаються в єдину дірчасту основну хрящову пластинку з примітивними судинно-нервовими отворами (рис. 4). Зачаток головного мозку в цей період розташований у заглибині в хондрокранії, а гіпофізна ямка обмежена преклиноподібним хрящем, який утворює горбок турецького сідла спереду, та заклиноподібним хрящем, який утворює спинку турецького сідла.

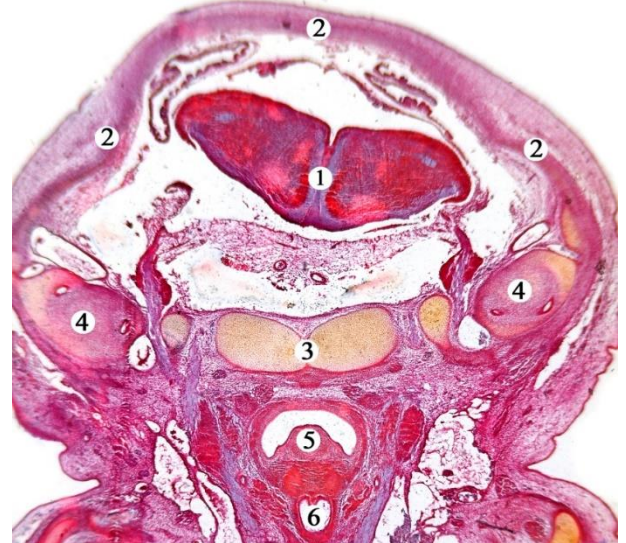


Рис. 4. Фронтальний зріз голови 8-тижневого передплота людини 22,0 мм ТКД. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: x25: 1 – зачаток головного мозку; 2 – зачатки кісток склепіння черепа; 3 – зачаток клиноподібної кістки; 4 – вушна капсула.

Висновки

1. У розвитку кісток основи та склепіння черепа людини можна виділити три послідовні стадії: 1) виникнення мезенхімальної закладки (ектоменінгеальної капсули); 2) утворення хрящового зачатка шляхом розвитку та злиття численних окремих осередків хондрогенезу в мезенхімі; 3) скостеніння хрящового зачатка з понад 100 осередків остеогенезу.

2. Процеси хондрифікації зачатків кісток основи черепа спостерігаються на початку передплодового періоду онтогенезу (7-й тиждень ВУР), а наприкінці 8-го тижня розвитку, у цілому, утворюється хрящова основа черепа людини.

Перспективи подальших досліджень.

Вважаємо за доцільне дослідити особливості морфогенезу кісток склепіння черепа, з'ясувати хронологічну послідовність розвитку кісток черепа у цілому впродовж передплодового та плодового періодів онтогенезу людини.

Список літератури

1. Begnoni G, Serrao G, Musto F, Pellegrini G, Triulzi FM, Dellavia C. Craniofacial structures' development in prenatal period: An MRI study. *Orthod Craniofac Res.* 2018;21(2):96-103. doi: 10.1111/ocr.12222.

2. Bordes SJ, Tubbs RS. The Occipital Bone: Review of Its Embryology and Molecular Development. In *The Chiari Malformations*. Springer: Cham; 2020. 109-14 p.

3. Kerr DA, Rosenberg AE. Embryology of the skull base and vertebral column. In *Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base and Spine*. Academic Press; 2018. 3-9 p.

4. Conley LM, Phillips CD. Imaging of the central skull base. *Radiologic Clinics of North America*. 2017;55(1):53-67.

5. Elfeshawy MS, Aly WE, Abouzeid MA. The Role of 3D & 4D Ultrasonography in Diagnosis of Fetal Head and Neck Congenital Anomalies. *International Journal of Medical Imaging*. 2019;7(4):81-90.

6. Offiah CE, Day E. The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma. *Insights Imaging*. 2017;8(1):29-47.

7. Горбатюк ОМ, Македонський ІА, Курило ГВ. Сучасні стратегії діагностики, хірургічної корекції та профілактики вроджених вад розвитку у новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(4):88-97.

8. Prescher A. Surgical Anatomy of the Skull Base. In *Juvenile Angiofibroma*. Springer: Cham; 2017. 11-25 p.

9. Rai R, Iwanaga J, Shokouhi G, Loukas M, Mortazavi MM, Oskouian RJ, et al. A comprehensive review of the clivus: anatomy, embryology, variants, pathology, and surgical approaches. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(8):1451-58. DOI: 10.1007/s00381-018-3875-x.

10. Shoja MM, Ramdhan R, Jensen CJ, Chern JJ, Oakes WJ, Tubbs RS. Embryology of the craniocervical junction and posterior cranial fossa, part I: development of the upper vertebrae and skull. *Clin Anat*. 2018;31(4):466-87. DOI: 10.1002/ca.23049.

References

1. Begnoni G, Serrao G, Musto F, Pellegrini G, Triulzi FM, Dellavia C. Craniofacial structures' development in prenatal

period: An MRI study. *Orthod Craniofac Res*. 2018;21(2):96-103. doi: 10.1111/ocr.12222.

2. Bordes SJ, Tubbs RS. The Occipital Bone: Review of Its Embryology and Molecular Development. In *The Chiari Malformations*. Springer: Cham; 2020. 109-14 p.

3. Kerr DA, Rosenberg AE. Embryology of the skull base and vertebral column. In *Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base and Spine*. Academic Press; 2018. 3-9 p.

4. Conley LM, Phillips CD. Imaging of the central skull base. *Radiologic Clinics of North America*. 2017;55(1):53-67.

5. Elfeshawy MS, Aly WE, Abouzeid MA. The Role of 3D & 4D Ultrasonography in Diagnosis of Fetal Head and Neck Congenital Anomalies. *International Journal of Medical Imaging*. 2019;7(4):81-90.

6. Offiah CE, Day E. The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma. *Insights Imaging*. 2017;8(1):29-47.

7. Horbatiuk OM, Makedons'kyi IA, Kurylo HV. Suchasni strategii diahnostryky, khirurhichnoi korektsii ta profilaktyky vrodzhenykh vad rozvytku u novonarodzhenykh [Modern strategies for diagnosis, surgical correction and prevention of congenital malformations in newborns]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna*. 2019;9(4):88-97. (in Ukrainian).

8. Prescher A. Surgical Anatomy of the Skull Base. In *Juvenile Angiofibroma*. Springer: Cham; 2017. 11-25 p.

9. Rai R, Iwanaga J, Shokouhi G, Loukas M, Mortazavi MM, Oskouian RJ, et al. A comprehensive review of the clivus: anatomy, embryology, variants, pathology, and surgical approaches. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(8):1451-58. DOI: 10.1007/s00381-018-3875-x.

10. Shoja MM, Ramdhan R, Jensen CJ, Chern JJ, Oakes WJ, Tubbs RS. Embryology of the craniocervical junction and posterior cranial fossa, part I: development of the upper vertebrae and skull. *Clin Anat*. 2018;31(4):466-87. DOI: 10.1002/ca.23049.

Відомості про авторів

Цигикало О.В. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Дмитренко Р.Р. – к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гончаренко В.А. – асистент кафедри стоматології дитячого віку Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Цигикало А. В. – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Высшего учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Дмитренко Р.Р. – к.мед.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Высшего учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Гончаренко В.А. – ассистент кафедры стоматологии детского возраста Высшего учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Tsyhykalo O.V. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Dmytrenko R.R. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Honcharenko V.A. – Assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 28.08.20

Рецензент – проф. Хмара Т.В.

© Р.Р. Дмитренко, О.В.Цигикало, В.А. Гончаренко, 2020