

АНОТАЦІЯ

Перебийніс П.П. Особливості морфогенезу надпід'язикових трикутників передньої шийної ділянки в пренатальному періоді онтогенезу людини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Вивчення особливостей просторово-часових перетворень та варіантної анатомії передньої шийної ділянки, з'ясування критичних періодів розвитку будови та топографії шиї у внутрішньоутробному періоді розвитку (ВУР) є актуальним напрямком морфологічного дослідження, який сприяє вирішенню важливої медико-соціальної проблеми – удосконаленню методів профілактики, ранньої діагностики та ефективної корекції уроджених вад і набутих захворювань шиї та лица людини. Проблема діагностики та лікування патології тканин шиї змушує як анатомів, так і практичних лікарів (щелепно-лицевих хірургів, отоларингологів і травматологів) активізувати зусилля щодо досліджень вікової, варіантної та топографічної анатомії передньої шийної ділянки у зв'язку із зростанням частоти її патології як запального, так і травматичного генезу, збільшенням числа випадків важкого перебігу інфекції шиї, іноді з атипovими клінічними проявами, схильністю до затяжного перебігу та ускладнень, зростанням випадків уроджених вад шиї.

Робота проведена в рамках планової наукової теми кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу та структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі людини» № державної реєстрації 0116U002938, а автор був виконавцем фрагменту зазначеної науково-дослідної роботи.

З метою з'ясування особливостей розвитку та просторово-часової динаміки формоутворення структур надпід'язикових трикутників передньої шийної ділянки у пренатальному періоді онтогенезу людини,

анатомічної мінливості структур надпід'язикових трикутників у передплодів та плодів людини вивчено препарати 30 зародків, 30 передплодів та 60 плодів людини із застосуванням комплексу методів морфологічного дослідження. Зокрема, антропометрія застосована для визначення віку зародків, передплодів і плодів людини та з'ясування коефіцієнту конституційного типу плодів; морфометрія – для отримання цифрових значень лінійних та поперечних розмірів (діаметрів), кутів, площ, окружностей; макроскопія – для виготовлення та документування препаратів плодів людини; мікроскопія – для вивчення мікроскопічної будови структур надпід'язикової ділянки (НПЯД); рентгенологічні методи – для вивчення форми та розмірів препаратів плодів людини; тривимірне реконструювання – для вивчення просторової форми, синтопії та цифрової морфометрії анатомічних структур надпід'язикових трикутників зародків та передплодів людини; математичне моделювання – для створення математичних моделей, які описують динаміку морфометричних змін анатомічних структур; статистичний аналіз – для виявлення достовірних закономірностей динаміки морфометричних змін структур, які вивчаються.

Уперше з використанням комплексу методів морфологічного дослідження уточнено час та хронологічну послідовність появи джерел закладки надпід'язикових м'язів. Встановлено, що закладка м'язових структур НПЯД уперше визначається у зародків 5,2 і 5,5 мм ТКД (друга половина 4-го тижня ВУР) в ділянці мезенхіми дна первинної ротової порожнини у вигляді двох білатеральних клітковинних мас, які мають преміобластичну гістологічну будову. На початку 5-го тижня ВУР (зародки 6,0-6,5 мм ТКД) кожна однорідна язикова прем'язова маса розділяється на дві – на присередню вентральну масу (зачаток підборідно-під'язикового та підборідно-язикового м'язів) та дорсолатеральну масу (зачаток під'язиково-язикового, хрящозязикового та шило-під'язикового м'язів). Наприкінці 5-го тижня ВУР із перетинчастої нижньої щелепи (НЩ) бере свій початок зачаток підборідно-язикового м'яза, який віялоподібно прямує до язика. Підборідно-під'я-

зиковий м'яз у цей віковий період також визначається та простягається у напрямку зачатка під'язикової кістки. Зачатки під'язиково-язикового та шило-під'язикового м'язів простягаються над спинкою і дорсолатеральною ділянкою язика від зачатка під'язикової кістки та шилоподібного відростка, відповідно, до кінчика язика. На початку 6-го тижня ВУР всі м'язи НПЯД чітко диференційовані та збільшені за розмірами. Зачаток двочеревцевого м'яза чітко визначається на препаратах 6-тижневих зародків (10,0-12,0 мм ТКД). Він спочатку розвивається як одне черевце, а у вигляді парного зачатка виявлений у 7-тижневих передплодів (15,5 і 16,0 мм ТКД).

З'ясовано, що на 8-му тижні ВУР встановлюються максимально наближені до дефінітивних топографо-анатомічні взаємовідношення надпід'язикових м'язів. Тому саме цей період пренатального розвитку людини можна вважати початком формування м'язових трикутників передньої шийної ділянки і, зокрема, тих, які розміщуються вище рівня під'язикової кістки – так званих надпід'язикових трикутників шиї.

Уперше створено банк тривимірних комп'ютерних реконструкцій серійних гістологічних зрізів структур передньої шийної ділянки, які демонструють просторово-часові перетворення НПЯД з 4-го тижня до 3-го місяця ВУР і дозволяють проводити цифрову морфометрію її складових – м'язів, судин, нервів та слинних залоз.

Отримані математичні функції, що описують нормальний перебіг органогенезу НПЯД у передплодовому періоді ВУР. Застосування багатofакторного регресійного аналізу вперше дозволило визначити динаміку змін основних морфометричних параметрів НЩ залежно від віку, статі та коефіцієнта конституційного типу.

Зачатки всіх надпід'язикових м'язів, які визначають межі піднижньощелепного та підборідного трикутників шиї, чітко виявляються на початку 7-го тижня ВУР (передплоди 15,5-16,0 мм ТКД). На 8-му тижні ВУР встановлюються максимально наближені до дефінітивних топографо-анатомічні взаємовідношення надпід'язикових м'язів, тому саме цей період

пренатального розвитку людини можна вважати початком формування надпід'язикових трикутників шиї.

Надпід'язикові м'язи прикріплюються до присередньої поверхні хряща Меккеля, але впродовж 8-11-го тижнів ВУР ділянки прикріплення поступово переміщуються на кісткові краї тіла НЩ, які охоплюють хрящ Меккеля.

Критичним періодом морфогенезу та формоутворення НПЯД у передплодів людини є 9-10-й тижні ВУР, оскільки в цей період розвитку спостерігаються інтенсивні процеси росту та формоутворення, які проявляються вираженою зміною розмірів нижньої щелепи, що може призвести до появи варіантів будови та можливих уроджених вад НПЯД та верхньої частини передньої шийної ділянки в цілому.

Критичними періодами морфогенезу НПЯД плодів людини – часом змін темпів росту ділянки залежно від статі та конституційного типу – є 6-7-й місяці ВУР, що може свідчити про формування в цей період варіантів будови, та є часом можливого виникнення уроджених вад шиї та щелепно-лицевої ділянки, а також 9-й місяць ВУР, під час якого темпи зростання ширини НПЯД переважають її довжину.

Вперше запропоновані математичні функції, які описують вікову динаміку змін морфометричних параметрів НПЯД у передплодів та плодів людини:

$$\text{Площа НПЯД (мм}^2\text{)} = -601,0935 + 55,8106 * x,$$

$$\text{Ширина НПЯД} = -3,9582 + 1,895 * x,$$

$$\text{Ширина передньої межі НПЯД} = -1,0783 + 0,5478 * x,$$

$$\text{Бічна довжина НПЯД} = -0,1968 + 1,3154 * x,$$

$$\text{Передньо-задня довжина НПЯД} = 1,303 + 0,9417 * x,$$

$$\text{Передній кут НПЯД} = 62,0779 + 0,1422 * x, \text{ де } x \text{ – вік у тижнях ВУР.}$$

Вивчення статево-вікових змін параметрів НПЯД показало, що передній кут ділянки у плодів чоловічої статі незначно зменшується впродовж плодового періоду ВУР, крім доліхоморфних об'єктів, у яких він навпаки, має тенденцію до різкого збільшення із середини плодового

періоду, тоді як у плодів жіночої статі з середніми показниками коефіцієнта конституційного типу майже не змінюється. Встановлено, що у мезоморфних плодів чоловічої статі та доліхоморфних плодів жіночої статі передній кут НПЯД зменшується на 7-му місяці ВУР, тоді як у брахіморфних плодів жіночої статі, навпаки, збільшується.

Дослідження взаємозалежності довжини бічної, задньої меж, передньо-задньої довжини та площі НПЯД від статі, віку та конституційного типу у плодів людини продемонструвало тенденцію до зменшення цих морфометричних показників у об'єктів чоловічої статі брахіморфного типу. У доліхоморфних плодів жіночої статі відбувається їх зменшення до 6-го місяця ВУР з наступним зростанням до кінця плодового періоду онтогенезу. Нерівномірна часова динаміка змін цих морфометричних параметрів НПЯД спостерігається у доліхоморфних плодів чоловічої статі та у брахіморфних плодів жіночої статі, де виявлене прискорене зростання на 6-му місяці ВУР та сповільнення росту – упродовж 7-го місяця антенатального розвитку.

Порівняльний аналіз морфометричних параметрів структур надпід'язикових трикутників, які впливають на геометрію та площу НПЯД у передплодовому та плодовому періодах онтогенезу, дозволив виявити критичні параметри. Так, уповільнення темпів зростання площі НПЯД на 5-му місяці ВУР зумовлене уповільненням зростання всіх параметрів крім ширини НПЯД, на 7-му місяці ВУР простежується рівномірний «внесок» всіх параметрів в уповільнення темпів росту площі НПЯД. При чому, найбільший вплив на прискорені темпи росту площі ділянки на 9-му місяці ВУР має ширина НПЯД. Отже, саме особливості формоутворювальних процесів та вікових змін ширини НПЯД найсуттєвіше впливають на динаміку площі НПЯД на 7-му та 9-му місяцях ВУР. Саме ці періоди ВУР слід вважати критичними з точки зору формування конституційних індивідуальних особливостей, варіантів будови та можливого виникнення уроджених вад НПЯД.

SUMMARY

Perebyinis P.P. Peculiarities of morphogenesis of the suprahyoid triangles in anterior neck region in prenatal period of human ontogenesis. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Doctor of Philosophy Degree in specialty 222 “Medicine”. Bukovinian State Medical University, MHP of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

Investigations on features of spatio-temporal transformations and variant anatomy of the anterior cervical region, determination of critical periods of anatomy and topography of the neck during fetal period of intrauterine development (IUD) is an important area of morphological research, that helps to solve valuable medical and social problem – early diagnosis and effective correction of birth defects and acquired diseases of the neck and face. The problem of diagnosis and treatment of neck tissues pathology forces both anatomists and medical practitioners (maxillofacial surgeons, otolaryngologists and traumatologists) to intensify efforts on studying age, variant and topographic anatomy of the anterior cervical region due to increasing frequency of its pathology of inflammatory and traumatic genesis, number of cases of severe neck infection (sometimes with atypical clinical manifestations) with a tendency to prolonged course and complications, and increase in cases of congenital malformations of the neck.

Investigation was conducted within planned scientific work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovynian State Medical University "Regularities of morphogenesis, structural and functional features of tissues and organs in human ontogenesis" state registration number 0116U002938. Author has carried out a fragment of this research work.

In order to investigate peculiarities of development and spatio-temporal dynamics of the formation of structures in suprahyoid triangles of the anterior cervical region in prenatal period of human ontogenesis, and to investigate their

anatomical variability, specimens of 30 human embryos, 30 prefetuses and 60 fetuses have been studied with the help of complex methods of morphological research. Anthropometry was used to determine age of human specimens and defining constitutional type coefficient in fetuses; morphometry – to obtain digital values of linear and transverse dimensions (diameters), angles, areas, circles; macroscopy – for the creation and documentation of human fetal specimens; microscopy – for the study of microscopic structure of suprahyoid region (SHR); radiological methods – to study the density, shape and size of human fetal specimens; three-dimensional reconstruction – to study the spatial shape, syntopy and digital morphometry of anatomical structures of suprahyoid triangles in human embryos and prefetuses; mathematical modeling – to create mathematical functions that describe the dynamics of morphometric changes in anatomical structures; statistical analysis – to identify reliable patterns of dynamics of morphometric changes in studied structures.

Chronological sequence of appearance, as well as sources of muscles in SHR were clarified by using a set of morphological research methods for the first time. It was found that the signs of sources of muscular structures in SHR rudiments were first detected in embryos 5.2 and 5.5 mm parieto-coccygeal length (PCL) – second half of the 4th week of IUD. Rudiments were found in the mesenchyme of primary oral cavity floor as two bilateral cell masses, showing premyoblastic histological structure. At the beginning of the 5th week of IUD (embryos 6.0-6.5 mm PCL), each homogeneous lingual muscular mass was divided into two – the medial ventral mass (rudiment of geniohyoid and genio-lingual muscles) and dorso-lateral mass (rudiment of genio-hyoid, cartilaginous-lingual and stylohyoid muscles). At the end of the 5th week of IUD, from the membranous mandible originates rudiment of geniolingual muscle, which fan-like extends towards tongue. Geniohyoid muscle at this period is also defined and extends in the direction to hyoidbone. The rudiments of the genio-lingual and stylohyoid muscles extend over the back and dorso-lateral portion of the tongue from the rudiment of the hyoid bone and the styloid process, respectively, to the tip

of the tongue. At the beginning of the 6th week of IUD, all SHR muscles are clearly differentiated and enlarged. The rudiment of digastric muscle is clearly defined in 6-week-old embryos (10.0-12.0 mm PCL). It initially develops as a single belly, and as a paired rudiment is found in 7-week-old fetuses (15.5 and 16.0 mm PCL).

It was found that at the 8th week of IUD, definitive topographic and anatomical ratios of the suprahyoid muscles are established. So this period of prenatal human development can be considered the beginning of the formation of muscular triangles in the anterior cervical region and, in particular, those that are located above the level of hyoid bone – the so-called suprahyoid triangles of the neck.

For the first time a bank of three-dimensional computer reconstructions of serial histological sections of the structures of anterior cervical region and, in particular, SHR, which demonstrate spatio-temporal transformations of the SHR from the 4th week to 3 month of IUD. Reconstructions allow to conduct morphometry of its components – muscles, blood vessels, nerves and salivary glands.

Mathematical functions describing the normal course of SHR organogenesis in the prenatal period of IUD are obtained. The application of multifactor regression analysis for the first time allowed to determine the dynamics of changes in the main morphometric parameters of mandible depending on age, sex and the coefficient of the constitutional type.

The rudiments of all suprahyoid muscles, which define the boundaries for mandibular and chin triangles of the neck, are clearly visible at the beginning of the 7th week of IUD (fetuses 15,5-16,0 mm PCL). At the 8th week of IUD are established as close as possible to the definitive topographic and anatomical ratios of the suprahyoid muscles, so this period of prenatal human development can be considered as beginning of the formation of suprahyoid triangles of the neck.

The suprahyoid muscles attach to the medial surface of Meckel's cartilage, but during the 8-11th weeks of IUD attachment sites gradually move to the bony edges of the body of mandible, which cover Meckel's cartilage.

The critical period of morphogenesis and formation of the SHR in human fetuses is 9-10 weeks of IUD, because during this period there are intense processes of growth and formation, which are manifested by a sharp change in the size of the mandible, which can lead to structural and possible congenital malformations of the SHR and the upper part of the anterior cervical region.

Critical periods of morphogenesis of the SHR in human fetuses – time for changes in the growth rate of this area depending on gender and constitutional type – are 6-7 months of IUD, which may indicate the formation in this period of structural variants. This period may be the time of possible congenital defects within the neck and maxillofacial area, as well as the 9th month of IUD, during which the rate of growth of the width of the sublingual area exceeds its length.

We have obtained mathematical functions that describe the age dynamics of changes in the morphometric parameters of the SHR in human fetuses and fetuses:

$$\text{Square of SHR (mm}^2\text{)} = -601,0935 + 55,8106 * x,$$

$$\text{Width of SHR} = -3,9582 + 1,895 * x,$$

$$\text{Width of SHR anterior border} = -1,0783 + 0,5478 * x,$$

$$\text{Lateral length of SHR} = -0,1968 + 1,3154 * x,$$

$$\text{Anterio-lateral length of SHR} = 1,303 + 0,9417 * x,$$

$$\text{Anterior angle of SHR} = 62,0779 + 0,1422 * x, \text{ where } x - \text{age in month.}$$

Age-depended dynamics of changes in the anterior angle of the SHR shows an almost linear decrease in the angle by the end of the 9th week of IUD almost to 76°, after which it increases to almost 90° by the end of the 10th week. From the 11th week of the IUD, the anterior angle decreases again to 77°, but begins to increase at the 12th week and by the end of the prefetal period.

The study of the interdependence of lateral, posterior and antero-posterior borders' length and SHR area depending on gender, age and constitutional type in

human fetuses showed a tendency to decrease of these morphometric parameters in male objects of brachymorphic type. In dolichomorphic female fetuses there is a decrease to the 6th month of IUD with the subsequent growth by the end of the fetal period of IUD. Uneven temporal dynamics of changes in these morphometric parameters of SHR is observed in dolichomorphic male fetuses and in brachymorphic female fetuses: we have seen accelerated growth in the 6th month of IUD and decreased growth during the 7th month of IUD.

Comparative analysis of morphometric parameters that affect the geometry and area of SHR in the prenatal and fetal periods of IUD, revealed the most critical parameters. Thus, the slowdown in the growth rate of the SHR area in the 5th month of IUD is due to the decreased growth of all parameters, except the width of the SHR. In the 7th month there is a uniform "contribution" of all parameters to the decreased in the growth rate of SHR with the highest rated on the 9th month of IUD has an index of the width of SHR. The peculiarities of the morphogenetic processes and age-related changes in the width of the SHR most significantly affect the dynamics of the area during 7-9th months of IUD. These periods of IUD should be considered as critical, from the point of view of formation of constitutional individual features, variants of structure and possible congenital defects of SHR.