

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОЗАРІЙЧУК Наталія Ярославівна**

УДК 611.846.013-053.13/.31

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ТА ТОПОГРАФІЇ СУДИННО-**  
**НЕРВОВИХ ТА М'ЯЗОВИХ СТРУКТУР ОРГАНА ЗОРУ**  
**У ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

14.03.01 – нормальна анатомія

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н.Я. Козарійчук

Науковий керівник – Цигикало Олександр Віталійович, доктор медичних  
наук, професор

Чернівці – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Козарійчук Н.Я.* Особливості морфогенезу та топографії судинно-нервових та м'язових структур органа зору у пренатальному періоді онтогенезу людини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

З'ясування джерел, хронологічної послідовності закладки та становлення будови структур очної ямки людини залишається актуальним завданням учених-морфологів. Хвороби очей у 85,3 % випадків є уродженими або набутими в дитячому віці. Однією з головних причин косоокості, амбліопії, порушення бінокулярного зору, короткозорості та астигматизму є патологія м'язів очного яблука. Клініцистами неодноразово підкреслювалося, що наукових досліджень вікових морфологічних особливостей органу зору явно недостатньо. Крім цього, розробка і застосування нових мікрохірургічних операцій вимагають більш глибокого знання хірургічної анатомії структур очної ямки. Анатомічні дані про розвиток і становлення топографії судинно-нервових і м'язових структур очного яблука людини уривчасті та не дають чіткого уявлення про послідовність структурних перетворень упродовж внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини. Комплексне вивчення особливостей розвитку, формоутворення, топографо-анатомічних змін структур очної ямки (зокрема, м'язів очного яблука, судин і нервів), динаміки їх синтопічних змін протягом пренатального періоду онтогенезу має велике значення для визначення варіантів будови, передумов і часу можливого виникнення їх уроджених вад.

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 та хронологічної послідовності виникнення джерел закладки, просторово-часової динаміки формоутворення судинно-нервових та м'язових структур органа зору у пренатальному періоді онтогенезу 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 та плодів людини; морфометрія – для отримання цифрових значень лінійних та поперечних розмірів (діаметрів), кутів, площ, окружностей; макроскопія – для виготовлення та документування препаратів плодів людини; мікроскопія – для вивчення гістологічних препаратів; рентгенологічні методи – для вивчення форми та розмірів препаратів плодів людини; тривимірне реконструювання – для вивчення просторової форми, синтопії та цифрової морфометрії анатомічних структур очної ямки зародків та передплодів людини; математичне моделювання – для створення математичних функцій, які описують динаміку морфометричних змін анатомічних структур органа зору; статистичний аналіз – для виявлення достовірних закономірностей динаміки морфометричних змін структур органа зору.

Уперше з використанням комплексу класичних та сучасних методів морфологічного дослідження отримані нові дані щодо місця виникнення та послідовності джерел закладки зовнішніх м'язів очного яблука, судин та нервів органа зору людини у взаємозв'язку з розвитком очного яблука та очної ямки.

Процеси закладки очного яблука спостерігаються вже на початку 3-го тижня ВУР у вигляді зорових борозен – інвагінації внутрішньої поверхні проміжного мозку. Наприкінці 3-го – початку 4-го тижнів ВУР утворюються два бічні випини, спричинені розширенням назовні зорових ямок, – зорові міхурці. На 4-му тижні ВУР спостерігаються кришталикові плакоти, потім

кришталікові ямки та початок утворення очних келихів та формування системи кровопостачання зачатка органа зору та очної ямки у вигляді позаорганних судин – гілок примітивної внутрішньої сонної артерії. Примітивне венозне сплетення визначається наприкінці 4-го тижня ВУР. На 5-му тижні ВУР утворюється очний келих, а також помітний трибічний відділ трійчастого вузла та війковий вузол. Перші ознаки закладок зовнішніх м'язів очного яблука виявлені на 5-му тижні ВУР, які походять з двох популяцій мезодермальних клітин: перша – це ростральні сомітомери несеgmentованої параксимальної мезодерми голови – джерела закладки бічного прямого та верхнього косого м'язів (іннервуються відповідно відвідним та блоковим нервами); друга – це прехордальна мезодерма голови, яка є джерелом закладки присереднього прямого, нижнього і верхнього прямих та нижнього косого м'язів (іннервуються окоруховим нервом). Одночасно відбувається закладка і вrostання в очну ямку блокового та відвідного нервів. У 6-тижневих зародків спостерігаються перші ознаки остеогенезу навколо основного нервового та вісцерального вмісту зачатка очної ямки. На тривимірних реконструкціях виявлені зачатки 7 кісток, які утворюють очну ямку, а також більшість кісток склепіння та основи черепа. На 6-му тижні ВУР відбувається інтенсивний ріст черепних нервів, добре помітні очні артерії, які постачають зачаток очного яблука та очноямкову ділянку.

Встановлено, що критичними періодами розвитку очної ямки та її структур є 4-й тиждень ВУР – період диференціації та органогенезу та 6-й місяць ВУР, під час якого спостерігається нерівномірність темпів зростання розмірів м'язів очного яблука, а також розмірів очної ямки.

Уперше виведені математичні функції, які можуть слугувати алгоритмічними перемінними програмного забезпечення комп'ютеризованих приладів медичної діагностичної візуалізації для виявлення відхилень у розвитку органа зору плода. Створені тривимірні комп'ютерні реконструкційні моделі,

які ілюструють динаміку органогенеза та топографо-анатомічних перетворень структур очної ямки у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Встановлено, що структурою, яка визначає локалізацію джерел закладки структур органа зору та очної ямки завдяки процесам взаємодії з клітинними масами покривної ектодерми та прилеглою до неї мезодермою, є нейроектодерма краніального нервового гребеня. Саме на її внутрішній поверхні в ділянці проміжного мозку на початку 3-го тижня ВУР простежуються зорові борозни, які трансформуються у зорові ямки. Наприкінці 3-го – на початку 4-го тижнів ВУР утворюються два бічні випини, спричинені розширенням назовні зорових ямок, – зорові міхурці. На 4-му тижні ВУР спостерігаються кришталікові плакоти, потім кришталікові ямки та ознаки утворення очних келихів.

Артеріальні судини зачатка органа зору та очної ямки у вигляді позаорганних судин – гілок примітивної внутрішньої сонної артерії та плексиморфного судинного сплетення навколо зачатка органа зору – починають формуватися на 4-му тижні ВУР. Примітивне венозне сплетення зачатка очної ямки визначається наприкінці 4-го тижня ВУР. Система кровопостачання зазнає кількох трансформацій будови, регресивних та просторових перетворень. На 6-му тижні ВУР кровопостачання структур органа зору здійснюється дорсальною та вентральною очними артеріями. Примітивна верхньощелепна артерія регресує протягом 6-го тижня ВУР, у цей же період з'являється стремінцева артерія, яка є гілкою артерії склистого тіла, і є основним джерелом кровопостачання зачатка очної ямки. На 7-му тижні ВУР проксимальні частини дорсальної та вентральної очних артерій регресують з утворенням постійного стовбура очної артерії, основним джерелом кровопостачання очної ямки стає стремінцева артерія. На 8-му тижні ВУР вона анастомозує із стовбуром очної артерії, утворюючи артеріальне кільце навколо зорового нерва. Визначаються верхня та нижня очні вени, які впадають у печеристу пазуху. Наприкінці 9-го тижня ВУР

артеріальне кільце навколо зорового нерва еволюціонує завдяки регресії верхньої або нижньої частини цього кільця.

Перші ознаки закладок зовнішніх м'язів очного яблука виявлені на 5-му тижні ВУР у вигляді двох популяцій мезодермальних клітин. Перша – це ростральні сомітомери несегментованої параксиальної мезодерми голови – джерела закладки бічного прямого та верхнього косоного м'язів (іннервуються, відповідно, відвідним та блоковим нервами). Друга – це прехордальна мезодерма голови, яка є джерелом закладки присереднього, нижнього, верхнього прямих та нижнього косоного м'язів (іннервуються окоруховим нервом). Одночасно відбувається закладка і вrostання в очну ямку блокового та відвідного нервів, а на 6-му тижні ВУР відбувається інтенсивний ріст черепних нервів з III по XII. Диференціація зовнішніх м'язів очного яблука починається наприкінці 7-го тижня ВУР, коли чітко визначається черевце верхнього косоного м'яза біля бічної стінки носової капсули. Зачаток зорового нерва утворюється на 7-му тижні ВУР внаслідок трансформації зорового стебла (заповнення його просвіту аксонами та гангліонарними клітинами). У 8-місячних передплідів людини чітко диференціюються всі зовнішні м'язи очного яблука та визначається зачаток блоку, а на 10-му тижні ВУР вони набувають рис дефінітивної топографії за винятком м'яза-підіймача верхньої повіки. На 11-му тижні ВУР виявлені зачатки міжм'язових перегородок.

Перші ознаки остеогенезу спостерігаються у 6-тижневих зародків навколо основного нервового та вісцерального вмісту зачатка очної ямки у вигляді 7-х хрящових моделей кісток. Перші ознаки скостеніння виявлені у верхній щелепі. На початку 6-го місяця ВУР помітні інтенсивні процеси скостеніння лобової, клиноподібної та решітчастої кісток і верхніх щелеп.

На основі аналізу отриманих нами морфометричних показників очної ямки та зовнішніх м'язів очного яблука, нормальний перебіг їх морфогенезу можна описати математичними функціями:

$$\text{Окружність очної ямки, мм} = -2,4566 + 0,1252 * x;$$

$$\text{Діаметр очної ямки, мм} = -0,7563 + 0,0397 * x;$$

Площа очної ямки,  $\text{мм}^2 = -92,5213 + 0,661 * x$ ,

де  $x$  – вік плода у мм ТПД.

Довжина зовнішніх м'язів очного яблука:

Верхній прямий м'яз =  $-14,2107 + 5,6589 * x - 0,1946 * x^2$ ;

Нижній прямий м'яз =  $-19,1214 + 7,1369 * x - 0,3131 * x^2$ ;

Бічний прямий м'яз =  $-15,5571 + 6,0083 * x - 0,2202 * x^2$ ;

Присередній прямий м'яз =  $-18,6286 + 6,9952 * x - 0,3048 * x^2$ ;

Верхній косий м'яз =  $-23,0857 + 9,0143 * x - 0,3571 * x^2$ ;

Нижній косий м'яз =  $-11,5214 + 3,9399 * x - 0,0958 * x^2$ ,

де  $x$  – вік плода у мм ТПД, (0,95 Дов.Інт.)

## ANNOTATION

Kozariichuk N.Ya. Peculiarities of morphogenesis and topography of the neuro-vascular and muscular structures of the organ of vision in the prenatal period of human ontogenesis. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for getting Ph. D. (Doctor of Philosophy), specialty 222 "Medicine". – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health Care of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

Bukovinian State Medical University, Ministry of Health Care of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

Elucidation of origin, chronological succession of anlage and formation of structures of human ocular fossa remains the actual task of the morphology scientists. Eye diseases in 85.3% of cases are congenital or acquired in children's age. One of the main causes of squint (strabismus), amblyopia, impaired binocular vision, shortsightedness and astigmatism is the eye muscle pathology. Clinicians have repeatedly emphasized that there is no sufficient research of the age-specific morphological features of the eye. Moreover, the development and use of new microsurgical procedures require a deeper knowledge of the surgical anatomy of the fossa. Anatomical data on the development and formation of the topography of neurovascular and muscular structures of the human fossa are partial and do not give a clear idea of the succession of structural changes during the intrauterine development (IUD) of the human being. Complex study of peculiarities of the development, formation, topographic and anatomical changes of the fossa structures (in particular, eyeball muscles, vessels and nerves), dynamics of their syntopic changes in the course of the prenatal ontogenesis is of great significance for determining the structure variants, conditions and time of possible origin of the congenital defects.

The work was carried out within the limits of the planned scientific theme of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State



Medical University "Regularities of morphogenesis and structural – functional features of tissues and organs in human ontogenesis" state registration № 0116U002938, and the author was the executor of a fragment of the mentioned - research work.

Preparations of 30 embryos, 30 prefetuses and 60 human fetuses were studied using a complex of morphological investigation methods to find out the peculiarities and chronological succession of the origin of rudiments, space-time dynamics of neurovascular and muscle structures formation of the organ of vision in human prenatal ontogenesis. Specifically, anthropometry is used to determine the age of human embryos, prefetuses and fetuses; morphometry is used to obtain digital values of linear and transverse dimensions (diameters), angle areas, planes, circumferences; macroscopy – for making and documenting specimens of human fetuses; microscopy – for examining histological specimens; x-ray methods – for examining the shape and size of human fetal specimens; three-demensional reconstruction – to study the spatial shape, syntopia and digital morphometry of the anatomical structures of the human fetus fossa and prefetuses; mathematical modeling – for creation of mathematical functions that describe dynamics of the morphometric changes in the anatomic structures of the organ of vision; statistical analysis – for identification of reliable regularities of the dynamics morphometric changes in the structures of the organ of vision.

For the first time, using a complex of classical and modern methods of morphological research, new data were obtained in relation to the place origin and sequence of origins of the anlage of the external eyeball muscles, vessels and nerves of the human organ of vision in interrelation with the development of the eyeball and eye fossa.

The process of the eyeball rudiment is observed already at the beginning of the 3rd week of the IUD in the form of vision furrows – invaginations of the internal surface of the midbrain. At the beginning of the 3rd week to the beginning of the 4th week, two outpouchings develop, caused by the enlargement of the optic fossa outside – optic vesicles. In the 4th week of IUD, lens placodia are observed,

followed by lens fossae and the beginning of the formation of eye cups and the blood supply system of the organ of vision and orbit begins to form in the form of post-organic vessels – branches of the primitive internal carotid artery. The primitive venous plexus is identified at the end of the 4th week of the IUD. In the 5th week of IUD optic cup is formed, as well as the noticeable trilateral part of the trigeminal ganglion and the ciliary ganglion. The first signs of the rudiment of the eyeball external muscles were detected in the 5th week of IUD and they originate from two populations of the mesodermal cells: the first is rostral somitomeres of the not segmented paraxial mesoderm of the head – the sources of the lateral, rectus and superior oblique muscles (innervated by the trochlear and abducent nerves respectively); the second is the prechordal mesoderm of the head, which is the origin of the medial rectus, lower and superior rectus and inferior oblique muscles (innervated by the oculomotor nerve). At the same time, the trochlear and abducent nerves are laid and grow into the fossa. The first signs of osteogenesis around the main nervous and visceral rudiment content of the osseous fossa are observed in 6-week embryos. Rudiments of 7 bones, that form the fossa, as well as the most of the bones of the calvarium base of the skull were detected. In the 6th week of IUD there is an intensive growth of the cranial nerves, eye arteries, which supply the eye rudiment and orbit area, are well marked.

The 4th week of IUD – the period of differentiation and organogenesis – and the 6th month of IUD, during which there is a nervous irregularity in the growth rate of the eyeball as well as in the size of the fossa, have been determined to be the critical periods of the development of the orbit and its structures.

Mathematical functions that can serve as algorithmic variables of the software for computerized devices of the medical diagnostic imaging to detect abnormalities in the development of the fetal organ of visus are deduced for the first time. Three dimensional computer reconstructive models, which demonstrate dynamics of organogenesis and topographic-anatomic rearrangements of the orbit structures in the human prenatal ontogenesis, have been created.

The neuroectoderm of the cranial nerve crest has been established to be the structure that determines localization of anlage origins of structures of the organ of vision and orbit due to the processes of interrelations with the cellular masses of the lid ectoderm and adjacent to it mesoderm. Just on its inner surface in the area of the midbrain at the beginning of the 3rd week of IUD optic grooves, transforming into the optic pits, are observed. At the end of the 3rd week – at the beginning of the 4th week of IUD, two lateral outpouches are formed, caused by the expansion of the optic pits outside – optic vesicles. Lens placodes, followed by lens fossae and signs of the formation of the optic cups, are observed in the 4<sup>th</sup> week of IUD.

The arterial vessels of the organ of vision rudiment and the orbit in the form of post-organic vessels – branches of the primitive carotid artery and the plexiform vessel plexus round the organ of vision – begin to form in the 4th week of IUD. The venous plexus of the orbit rudiment is identified at the end of the 4th week of IUD. The blood supply system undergoes several structural transformations, regressive and spatial rearrangements. In the 6th week of IUD, the blood supply of the structures of organ of vision is provided by the dorsal and ventral ophthalmic arteries. The primitive maxillary artery regresses during the 6th week of IUD, at the same period the stapedia artery, being branch artery of the hyaloid artery, appears, and is the main source of the blood supply of the orbit rudiment. In the 7th week of IUD, the proximal parts of the dorsal and ventral eye arteries regress, forming a permanent stem of the eye artery, the main source of orbit blood supply becomes the stapedia artery. In the 8th week of IUD it anastomoses with the stem of the ophthalmic artery, forming arterial ring round the optic nerve. The upper and lower ophthalmic veins, which enter the cavernous sinus, are identified. At the end of the 9th week of IUD, the arterial ring near the optic nerve evolves due to regression of the upper and lower parts of this ring.

The first signs of the rudiments of the eyenall external muscles were detected on the 5th week of IUD in the form of two populations of mesodermal cells. The first is rostral somitomeres of the not segmented paraxial mesoderm of

the head – the origins of rudiments of the lateral straight and upper oblique muscles (they are innervated by the trochlear and abducent nerves respectively). The second is the prechordal mesoderm of the head, which is the origin of the rudiment of the medial, inferior, superior rectus and inferior oblique muscles (they are innervated by the oculomotor nerve). At the same time, anlage and growing into the orbit of the trochlear and abducent nerves occur, and in the 6th week of IUD the intensive growth of cranial nerves from III to XII takes place. The differentiation of the external eyeball muscles begins at the end of the 7th week of IUD, when the belly of the superior oblique muscle near the lateral wall of the nasal capsule is clearly identified. The germ of the optic nerve is formed during the 7th week of IUD as a result of the transformation of the optic stem (filling its lumen with axons and ganglionic cells). In 8-month-old human fetuses, all the external nerves of the eyeball are clearly differentiated and the rudiment of the block is identified, and in the 10th week of IUD they acquire features of the definite topography except the levator palpebrae superioris. In the 11th week of IUD, rudiments of intermuscular septa were detected.

The first signs of osteogenesis are observed in the 6-week embryous round the main nervous and visceral content of the orbit rudiment in the form of 7 cartilaginous models of bones. The first signs of ossification are detected in the maxillary bone. At the beginning of the 6th month of IUD there were intensive processes of ossification of the frontal, maxillary, cuneiform and ethmoid bones.

On the basis of our analysis of morphometric indices of the orbit and extra-ocular muscles, obtained by us, the normal course of their morphogenesis can be described by mathematical functions:

$$\text{Circumference of the maxillary fossa, mm} = -2.4566 + 0.1252 * x$$

$$\text{Diameter of the orbit, mm} = -0.7563 + 0.0397 * x$$

$$\text{Area of the orbit, mm}^2 = -92.5213 + 0.661 * x$$

Where  $x$  – the fetal age in mm parietal-heel length.

Length of the outer eye muscles:

$$\text{Upper straight muscle} = -14.2107 + 5.6589 * x - 0.1946 * x^2;$$

Lower straight muscle =  $-19.1214+7.1369*x-0.3131*x^2$ ;

Lateral straight muscle =  $-15.5571+6.0083*x-0.2202*x^2$ ;

Premiddle straight muscle=  $-18.6286+6.9952*x-0.3048*x^2$ ;

Upper oblique muscle =  $-23.0857+9.0143*x-0.3571*x^2$ ;

Lower oblique muscle =  $-11.5214+3.9399*x-0.0958*x^2$ ;

Where x – fetal age in mm parietal-heel length, (0.95 See.Int.)

## ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-5. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep\\_2019\\_18\\_3\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2019_18_3_17)
2. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Процак ТВ, Забродська ОС. Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини. *Morphologia*. 2019; 13(4): 61-65. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.61-65>.
3. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Яковець КІ, Кулинич ГБ. Особливості морфогенезу структур очної ямки та органа зору у плодів людини. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(1):95-102.
4. Tsyhykalo OV, Oliinyk IYu, Kozariichuk NYa, Fedoniuk LYa, Fomina LV, Ocheretna OL, Piliponova VV. Peculiarities of the orbit morphogenesis at an early period of human ontogenesis. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; 74(2):179-183.

## НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

5. Козарійчук НЯ. Особливості морфогенезу очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини. *79-а Загальноуніверситетська конференція студентів і молодих вчених*. 25-27 квітня 2018 року. Львів; 2018:25.
6. Kozariichuk N.Ya, Telenga S.O., Smandych V.S. Peculiarities of the orbit morphogenesis in the fetal period of human ontogenesis. 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «Natural Science readings». 17-19 May 2018, Sosnoviets, Poland. Bratislava, Slovakia; 2018:38-39.
7. Козарійчук НЯ, Цигикало АВ. Источники и хронологическая последовательность закладки структур глазницы человека. Матер. научно-прак. конф. «Актуальные проблемы гистологии, цитологии и

- ембріології», посвященній 60-лєтїю організації кафедри гістології, цитології і ембріології ГрГМУ. 22 іуня 2018, Гродно: ГрГМУ; 2018:56-59.
8. Kozariychuk NYa. Evaluation of dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. Матеріали 100-ї підсумкової наук. конференції проф.-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 11, 13, 18 лютого 2019. Чернівці; 2019:194-195.
  9. Козарійчук НЯ. Особливості морфогенезу та топографії судинно-нервових та мязових структур органа зору в пренатальному періоді онтогенезу людини. 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «*Natural Science readings*». 30-31 May 2019, Bratislava, Slovakia; 2019:38-39.
  10. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Джерела та особливості розвитку структур очної ямки людини. Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2-4 жовтня 2019 р. Одеса: Бондаренко МО; 2019:172-174.
  11. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NYa, Protsak TV, Zabrods'ka OS. Peculiarities of the morphogenesis and topography of the human orbit. Третя всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «*Теорія та практика сучасної морфології*». 9-11 жовтня 2019 року. Дніпро; 2019:145-146.
  12. Козарійчук ПЯ, Цигикало ОВ, Кашперук-Карпюк ІС. Джерела та хронологічна послідовність розвитку структур очної ямки людини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «*Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині*», 24-25 жовтня 2019 року, Чернівці; 2019:185-188.
  13. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Особливості розвитку структур очної ямки людини. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною

- участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку). 9–11 квітня 2020 року, Тернопіль; 2020:96-97.
14. Козарійчук Н, Цигикало О, Горбачова О. Особливості морфогенезу структур очної ямки в ранньому періоді онтогенезу людини. «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів». 30 вересня – 2 жовтня 2020, Івано-Франківськ; 2020:142-145.
15. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NY. Peculiarities of eye morphogenesis in the embryonic and prefetal periods of human ontogenesis. Materials of the International Scientific Conference «*Actual issues of morphology*» dedicated to the 75th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, Chisinau, 30-31 October 2020, Chisinau, Republic of Moldova; 2020:93-105.
16. Козарійчук Н.Я. Особливості морфогенезу очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини. Четверта всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «*Теорія та практика сучасної морфології*». 4-6 листопада 2020 року, Дніпро; 2020:46-47.
17. Козарійчук НЯ. Топографоанатомічні особливості закладки очної ямки в пренатальному періоді онтогенезу людини. Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. проф.-виклад. персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 10, 12, 17 лютого 2020 року. Чернівці: Медуніверситет; 2020:43.
18. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Особливості розвитку стінок очної ямки у пренатальному періоді онтогенезу людини. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «*Сучасні проблеми морфології людини*», 23–25 вересня 2020 року. Харків:101.



## **НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

19. Патент України на корисну модель А61 В 3/00, № 130909. Спосіб вимірювання порогової частоти злиття мерехтінь. Клепіковський АВ, Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Андрущак ЛА. Заявл. 18.07.2018; Опубл. 26.12.2018. Офіційний бюл. № 24.
20. Патент України на корисну модель А61 В 3/00, А61 Р 27/02 (2006.01), № 130908. Прилад для вимірювання порогової частоти злиття мерехтінь. Клепіковський АВ, Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Андрущак ЛА. Заявл. 18.07.2018; Опубл. 26.12.2018. Офіційний бюл. № 24.
21. Бойчук ТМ, Цигикало ОВ, Столяр ДБ, Козарійчук НЯ. Поплавець для охолодження парафінових блоків. Здобутки раціоналізаторів ВДНЗ України «БДМУ» 2014-2018 рр., присвячується 75-річчю Буковинського державного медичного університету. Чернівці: Медуніверситет; 2019:291-292.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	20
ВСТУП .....	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНА ЗОРУ В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	30
1.1. Особливості морфогенезу структур органа зору людини в ранньому періоді онтогенезу.....	30
1.2. Топографо-анатомічні особливості судинно-нервових та м'язових структур органа зору .....	36
1.3. Морфологічні передумови розвитку варіантів будови та уроджених вад органа зору людини.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	55
2.1. Матеріал дослідження .....	55
2.2. Методи морфологічного дослідження .....	56
2.2.1. Антропометрія.....	58
2.2.2. Ін'єкція судин .....	58
2.2.3. Рентгенографія .....	58
2.2.4. Макромікроскопія.....	59
2.2.5. Гістологічне та гістотопографічне дослідження .....	59
2.2.6. Тривимірне комп'ютерне реконструювання.....	60
2.2.7. Морфометрія .....	64
2.2.8. Статистичний аналіз.....	64
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ДЖЕРЕЛ ЗАКЛАДКИ ТА МОРФОГЕНЕЗУ СТРУКТУР ОЧНОЇ ЯМКИ В ЗАРОДКОВОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ.....	66
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА БУДОВИ ЗОВНІШНІХ М'ЯЗІВ ОЧНОГО ЯБЛУКА, СУДИН І НЕРВІВ ОЧНОЇ ЯМКИ У ПЕРЕДПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ .....	84

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ТА ТОПОГРАФІЇ М'ЯЗОВИХ ТА СУДИННО-НЕРВОВИХ СТРУКТУР ОЧНОЇ ЯМКИ У ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ .....	101
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	118
ВИСНОВКИ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТКИ.....	166

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВОЯЩ – верхня очноямкова щілина

ВСА – внутрішня сонна артерія

ВУР – внутрішньоутробний розвиток

ЗК – зоровий канал

НОЯЩ – нижня очноямкова щілина

Об. – об'єктив

Ок. – окуляр

ТКД – тім'яно-куприкова довжина

ТПД – тім'яно-п'яткова довжина

## ВСТУП

**Обґрунтування теми дослідження.** Адаптація людини у навколишньому середовищі, отримання життєво важливої інформації, зокрема світлових подразників, і здійснення реакції на зовнішні чинники неможливі без нормальної функції зору. У сучасному світі, у часи бурхливого технічного прогресу, орган зору зазнає значних навантажень. Електронні інформаційно-комунікативні пристрої роблять наше життя комфортнішим, але, нажаль, надмірно навантажують око, особливо з 6-ти років, коли починається шкільне навчання [1].

З'ясування джерел закладки, хронологічної послідовності розвитку та становлення будови структур очної ямки людини залишається актуальним завданням учених-морфологів. Хвороби очей у 85,3 % випадків є уродженими або набутими в дитячому віці [2, 3]. Однією з головних причин косоокості, амбліопії, порушення бінокулярного зору, короткозорості та астигматизму є патологія м'язів очного яблука [4]. Клініцистами неодноразово підкреслювалося, що наукових досліджень щодо вікових морфологічних особливостей органу зору явно недостатньо [5]. Крім цього, розробка і застосування нових мікрохірургічних операцій вимагають більш глибокого знання хірургічної анатомії очної ямки [6]. Анатомічні дані про розвиток і становлення топографії судинно-нервових і м'язових структур очного яблука людини фрагментарні та не дають чіткого уявлення про послідовність структурних перетворень упродовж внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини [2, 3]. Комплексне вивчення особливостей розвитку, формоутворення, топографо-анатомічних змін структур очної ямки (зокрема, м'язів очного яблука, судин і нервів), динаміки їх синтопічних змін протягом пренатального періоду онтогенезу має велике значення для визначення варіантів будови, передумов і часу можливого виникнення їх уроджених вад [7, 8].

Створення наукового морфологічного підґрунтя для розробки заходів профілактики, способів лікування та удосконалення методів діагностики захворювань органа зору є актуальним напрямком анатомічних досліджень. Численні хвороби очей людини (глаукома, катаракта, блефарит, косоокість, амбліопія, короткозорість, астигматизм тощо) зазвичай є природженими або набутими у ранньому дитячому віці [9]. Зокрема, в Україні інвалідність I-II групи у людей працездатного віку у 85,3% випадків зумовлена природженими та набутими у дитячому віці офтальмологічними захворюваннями. Однією з головних причин таких недугів є патологія м'язів очного яблука (12-24%). Косоокість та інші хвороби судинно-нервових та м'язових структур органа зору негативно відбиваються на розумовому і фізичному розвитку дітей, обмежують їх адаптацію у суспільстві, а в подальшому – професійні та творчі можливості у самостійному житті [7]. Клініцистами неодноразово підкреслювалось, що наукових досліджень про вікові особливості морфології органа зору в нормі і патології явно недостатньо [10]. Окрім цього, розробка і застосування нових мікрохірургічних операцій вимагає більш глибокого знання хірургічної анатомії дрібних анатомічних утворень [5].

Вивченню розвитку допоміжних структур органа зору у пренатальному періоді онтогенезу присвячена невелика кількість праць, до того ж, досліджувався лише ранній ембріогенез допоміжного апарату ока [11-14].

Дані про розвиток та становлення топографії судинно-нервових та м'язових структур очного яблука людини уривчасті і не дають чіткого уявлення про послідовність структурних перетворень упродовж внутрішньо-утробного життя. Питання щодо джерел, місць і термінів закладки, а також зміни форми, розмірів, синтопії, морфологічних характеристик зводяться лише до опису загальних даних структурної організації м'язів очного яблука в окремі вікові періоди. Відсутні комплексні дослідження розвитку зовнішніх м'язів очного яблука з одночасним вивченням становлення його судин і нервів. Стосовно з'ясування морфологічних передумов можливого

виникнення деяких варіантів будови м'язів очного яблука, вад їх розвитку, то ці питання в літературі майже не висвітлені.

Актуальність дисертаційної роботи пояснюється необхідністю комплексного дослідження особливостей розвитку, формоутворення, топографо-анатомічних змін м'язів очного яблука, їх судин та нервів, динаміки синтопічної кореляції упродовж пренатального періоду онтогенезу, що має вагоме значення для визначення варіантів будови, етіопатогенезу передумов та часу можливого виникнення їх природжених вад.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота проведена в рамках планової науково-дослідної роботи 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 авторка була виконавцем фрагменту зазначеної теми.

**Мета дослідження:** З'ясувати особливості та хронологічну послідовність виникнення джерел закладки, просторово-часової динаміки формоутворення судинно-нервових та м'язових структур органа зору у пренатальному періоді онтогенезу людини.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати джерела виникнення та хронологічну послідовність закладки судинно-нервових та м'язових структур органа зору у ранньому періоді онтогенезу людини.

2. Встановити особливості будови судинно-нервових та м'язових структур органа зору у пренатальному періоді онтогенезу людини.

3. З'ясувати критичні періоди морфогенезу нервів, кровеносних судин та м'язів очного яблука у внутрішньоутробному періоді розвитку людини.

4. Визначити морфометричні закономірності просторово-часових змін судинно-нервових та м'язових структур органа зору та очної ямки упродовж внутрішньоутробного розвитку людини.

5. Створити реконструктивні та математичні моделі структур очної ямки для з'ясування їх функціональної морфології та ембріотопографії.

**Об'єкт дослідження:** пренатальний розвиток структур органа зору людини.

**Предмет дослідження:** джерела закладки, послідовність морфогенезу, динаміка просторово-часових перетворень м'язових та судинно-нервових структур органа зору людини.

**Методи дослідження:** антропометрія застосована для визначення віку зародків, передплодів та плодів людини; морфометрія – для отримання цифрових значень лінійних та поперечних розмірів (діаметрів), кутів, площ, окружностей; макроскопія – для виготовлення та документування препаратів плодів людини; мікроскопія – для вивчення гістологічних препаратів; рентгенологічні методи – для вивчення форми та розмірів препаратів плодів людини; тривимірне реконструювання – для вивчення просторової форми, синтопії та цифрової морфометрії анатомічних структур очної ямки зародків та передплодів людини; математичне моделювання – для створення математичних функцій, які описують динаміку морфометричних змін анатомічних структур органа зору; статистичний аналіз – для виявлення достовірних закономірностей динаміки морфометричних змін структур органа зору.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше з використанням комплексу класичних та сучасних методів морфологічного дослідження отримані нові дані щодо місця виникнення та послідовності джерел закладки зовнішніх м'язів очного яблука, судин та нервів органа зору людини у взаємозв'язку з розвитком будови очного яблука та очної ямки.

Процеси закладки очного яблука спостерігаються вже на початку 3-го тижня ВУР у вигляді зорових борозен – інвагінації внутрішньої поверхні проміжного мозку. Наприкінці 3-го – початку 4-го тижня ВУР утворюються два бічні випини, спричинені розширенням назовні зорових ямок, – зорові міхурці. На 4-му тижні ВУР спостерігаються кришталикові плакоти, потім кришталикові ямки та початок утворення очних келихів. На 4-му тижні ВУР



починає формуватися система кровопостачання зачатка органа зору та очної ямки у вигляді позаорганних судин – гілок примітивної внутрішньої сонної артерії. Примітивне венозне сплетення визначається наприкінці 4-го тижня ВУР. На 5-му тижні ВУР утворюється двошарова келихоподібна структура – очний келих, а також помітний трибічний відділ трійчастого вузла та війковий вузол.

Перші ознаки закладок зовнішніх м'язів очного яблука виявлені на 5-му тижні ВУР, які походять з двох популяцій мезодермальних клітин: перша – це ростральні сомітомери несегментованої параксиальної мезодерми голови – джерела закладки бічного прямого та верхнього косого м'язів (іннервуються відповідно відвідним та блоковим нервами); друга – це прехордальна мезодерма голови, яка є джерелом закладки присереднього, нижнього, верхнього прямих та нижнього косого м'язів (іннервуються окоруховим нервом). Одночасно відбувається закладка і вrostання в очну ямку блокового та відвідного нервів. У 6-тижневих зародків спостерігаються перші ознаки остеогенезу навколо основного нервового та вісцерального вмісту зачатка очної ямки. На тривимірних реконструкціях виявлені зачатки 7 кісток, які утворюють очну ямку, а також більшість кісток склепіння та основи черепа. На 6-му тижні ВУР відбувається інтенсивний ріст черепних нервів, добре помітні очні артерії, які постачають зачаток очного яблука та очноямкову ділянку.

Встановлено, що критичними періодами розвитку очної ямки та її структур є 4-й тиждень ВУР – період диференціації та органогенезу, та 6-й місяць ВУР, під час якого спостерігається нерівномірність темпів зростання розмірів м'язів очного яблука та очної ямки.

Уперше виведені математичні функції, які можуть слугувати алгоритмічними перемінними програмного забезпечення комп'ютеризованих комплексів медичної діагностичної візуалізації для пренатального виявлення відхилень у розвитку органа зору плода. Створені тривимірні комп'ютерні реконструктивні моделі, які ілюструють динаміку органогенеза та топографо-

анатомічних перетворень структур очної ямки у пренатальному періоді онтогенезу людини.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

З'ясування морфометричних закономірностей вікової динаміки розмірів очної ямки плодів людини має вагоме не тільки теоретичне значення щодо визначення критичних періодів розвитку органа зору – часу можливого виникнення уроджених вад та анатомічних варіантів – але і практичне. Виведені математичні функції можуть слугувати алгоритмічними перемінними програмного забезпечення комп'ютеризованих приладів медичної діагностичної візуалізації для пренатального виявлення відхилень у розвитку органа зору плода.

Створені тривимірні реконструкції можуть слугувати демонстраційним матеріалом під час освітнього процесу, у тому числі під час дистанційних занять. Реконструкції можуть бути основою для моделювання патологічних процесів, рухів та інших перетворень реконструкції у 3D-модель.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені у науковий та освітній процес профільних морфологічних кафедр та можуть бути використані для читання лекцій та написання навчальних посібників з гістології, анатомії, офтальмології, клінічної анатомії.

**Матеріали дисертації впроваджені** та використовуються в освітньому процесі кафедр: нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету (12.01.2021 р.); анатомії та патологічної фізіології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (26.01.2021 р.); оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (03.02.2021 р.); нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (26.01.2021 р.); анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (25.01.2021 р.); оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного

медичного університету імені М.І. Пирогова (25.01.2021 р.); анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (05.01.2021 р.); анатомії людини Харківського національного медичного університету (24.02.2021 р.); анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету (25.01.2021 р.); анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (10.02.2021 р.); анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету (22.02.2021 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачкою самостійно проведено опрацювання літературних джерел за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником визначені тема, мета та завдання дослідження. Дисертанткою здійснено забір матеріалу, його антропо- та морфометрія. Освоєні методи макро-, мікроскопічних досліджень та тривимірного реконструювання, власноруч виготовлені мікро- та макропрепарати, реконструкційні моделі. Усі розділи дисертаційної роботи сформульовані та написані здобувачем за консультативної допомоги наукового керівника. У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, автору належить фактичний матеріал і участь здобувача є визначальною.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати роботи оприлюднені на: 79-й Загальноуніверситетській конференції студентів і молодих вчених 25-27 квітня 2018 р., м. Львів; 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «Natural Science readings» 17-19 May 2018, Sosnoviets, Poland. Bratislava, Slovakia; научно-практической конференції «Актуальные проблемы гистологии, цитологии и эмбриологии», посвященной 60-летию организации кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета 22 июня 2018, г. Гродно, Республика Беларусь; 100-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 11, 13, 18 лютого 2019 р., м. Чернівці; 5<sup>th</sup>

International scientific-practical conference «Natural Science readings» 30-31 May 2019, Bratislava, Slovakia; VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2-4 жовтня 2019 р., м. Одеса; Третій всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 9-11 жовтня 2019 р., м. Дніпро; IV Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» 17-18 жовтня 2019 р., Миколаїв; науково-практичній конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», 24-25 жовтня 2019 р., м. Чернівці; Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку) 9–11 квітня 2020 р., м. Тернопіль; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів» 30 вересня – 2 жовтня 2020 р., м. Івано-Франківськ; International Scientific Conference «Actual issues of morphology» dedicated to the 75th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, 30-31 October 2020, Chisinau, Republic of Moldova; Четвертій всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» 4-6 листопада 2020 р., м. Дніпро; 101-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 10, 12, 17 лютого 2020 р., м. Чернівці; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Сучасні проблеми морфології людини», 23–25 вересня 2020 р., м. Харків.

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 21 наукова праця, з них 4 статті (3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні (Польща), яке індексується у наукометричній базі Scopus), 14 робіт опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій, отримаго 2 патенти України на корисну модель.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 183 сторінках (117 сторінки основного тексту) і складається із анотацій, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Список літератури включає 242 джерел, з них 16 – кирилицею та 226 – латиницею. Роботу ілюстровано 44 рисунками і 7 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ НА МОРФОГЕНЕЗ ТА СТАНОВЛЕННЯ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ СУДИННО-НЕРВОВИХ ТА М'ЯЗОВИХ СТРУКТУР ОРГАНА ЗОРУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Особливості ембріогенезу зовнішніх структур органа зору людини

Скелетні м'язи голови, мають важливе значення для повсякденних рухів, включаючи ті, що керують виразом обличчя, жування та рухом очей. Міофібрили є функціональною одиницею всіх скелетних м'язів і мають загальну скорочувальну функцію, проте ряд спостережень підкреслив, що надзвичайне різноманіття існує серед різних м'язів, у тому числі між групами черепно-лицевих м'язів. Таке різноманіття на молекулярному рівні, з точки зору експресії специфічних метаболічних ізоформ скорочувального протеїну [15, 16], ймовірно, лежить в основі адаптації цих м'язів до різноманітних функціональних завдань, які вони виконують. Важливо, що така різноманітність може бути потенційною основою, принаймні частково, для диференційованого залучення м'язових груп до різних міопатій. Наприклад, багато міопатій викликають серйозну дисфункцію деяких скелетних м'язів, але інші м'язи залишаються функціонально цілими.

Новітні ембріологічні та генетичні дослідження показали, що різні стратегії встановлюють міогенез в різних регіонах організму під час розвитку. Різниця між черепно-мозковим та тулубовим міогенезом, наприклад, полягає в тому, що тулубова параксиальна мезодерма, ембріональна тканина, яка є джерелом м'язів тулуба та кінцівок, сегментується в перехідні епітеліальні соміти, тоді як черепна мезодерма, яка є джерелом більшості м'язових попередників голови та історично вважається морфологічно сегментованою, не виявляється відкрито сегментованою у хребетних [17, 18]. Справді, організація черепної мезодерми в даний час визначається молекулярними маркерами, а не явними анатомічними межами [19]. Ще однією

особливістю черепного міогенезу є його зв'язок із розвитком серця; черепна мезодерма виробляє кардіоміогенні попередники, як і черепно-лицеві м'язи. Це питання представляє значний інтерес, оскільки дає підказки для розуміння еволюції тканини-попередника м'язів голови. Інші м'язи голови, такі як язик і м'язи шиї, походять з клітин, які є закладками м'язів, розташованих у найбільш передніх сомітах.

В еволюційному плані голова хребетних вважається новою структурою [20]. Одночасно нові клітинні компоненти, такі як нервовий гребінь та епідермальні плакоти розвивалися як доповнення до «справжньої голови» під час цього еволюційного переходу від протохордатів до хребетних. Отже, м'язи могли також виникати кілька разів як незалежні події і, отже, м'язи голови могли виникнути незалежно від м'язів тулуба.

Еволюційно нові краніальні м'язи хребетних, до складу яких входять зовнішні м'язи очного яблука, м'язи щелеп та лиця, які разом називаються «черепно-лицевими м'язами», походять від краніальної мезодерми, ембріональної тканини, яка також унікальна для хребетних тварин, еволюційне походження якої до цих пір незрозуміло. Більшість м'язів голови походять із краніальної мезодерми, яка також є джерелом інших типів клітин, у тому числі кардіоміоцитів [21], задньої частини нейрокраніума (частини черепа, що містить мозок), а також ангиогенних клітин [22]. У деяких дослідженнях визначені специфічні регіони краніальної мезодерми як джерела клітин-закладок для окремих груп м'язів голови [23].

Одним із суперечливих питань щодо краніальної мезодерми є відсутність чітких анатомічних меж або визначених молекулярних маркерів для розмежування різних популяцій мезодерми голови, на противагу достатній визначеності щодо розвитку сомітної мезодерми та мезодерми бічної пластинки тулуба.

На стадії відкритої нервової пластинки (стадія Hamburger-Hamilton (HH)7-8 (1-3 соміти) у курча, приблизно ембріональний день (E)8.0 у миші) [24], положення та межі, визначені іншими тканинами, а також маркерний ген

експресії, розмежовують краніальну мезодерму на передхордальний, краніальний параксіальний та краніальний бічний відділи. Після закриття нервової трубки дорсально, а ендодерми вентрально (HH8-10 у курча та E8.5-9.0 у миші), положення та межі тканин змінюються. Передхордальна мезодерма, яка розвивається в осьовому положенні під нервовою пластинкою і яка розташована попереду нотохорда, згодом зміщується каудально і у бік, супроводжуючи бічний ріст передньої нервової пластинки). Потім вона інтегрується з рештою краніальної мезодерми, яка розташована перед сомітами. Таким чином, краніальна мезодерма на ранній стадії ВУР не включає передхордальну мезодерму, але на більш пізніх етапах розвитку – містить. Крім того, початкова серединно-бічна організація краніальної мезодерми переважно трансформується в дорзовентральну схему. Крім того, для мезодерми вище і нижче глотки з'являється новий медіобічний розрив за допомогою експресії маркерного гену та вибору клітинної долі. Де конкретна популяція клітин знаходиться і на якому етапі розвитку ця локалізація настає, ще не встановлено. Пізніше, коли утворюються глоткові дуги, створюється нова система організації.

Протягом третього тижня ВУР три первинних зародкових листки – ектодерма, мезодерма та ендодерма – формують ембріональний диск [25]. Із цих трьох листків лише ектодерма і мезодерма візьмуть участь у розвитку структур очного яблука. Потовщення в ектодермі, видиме на дорсальній поверхні ембріона, формує нервову пластину, яка дасть початок центральній нервовій системі, у тому числі структурам очного яблука. Борозна формує внизу центр цієї пластинки приблизно на 18-й день ВУР, а підвищення ектодерми, які обмежують борозну, перетворюються на нервові складки. Внаслідок розширення борозни ці складки ростуть у напрямку один до одного та з'єднуються, формуючи нервову трубку вздовж дорсальної поверхні ембріону. Нервова трубка формується приблизно на 22-й день ВУР [25].



Ектодерма, яка стає вистилкою нервової трубки, зветься нервовою ектодермою, а та, яка оточує трубку – зовнішньою ектодермою. Вони набувають відмінності як в топографо-анатомічному розташуванні, так і в диференційних потенціалах.

Зовнішня ектодерма є джерелом: кришталика, епітелію рогівки, кон'юнктивального епітелію і слъзових залоз, епітелію повік і вій, залозам Мейбоміна, Цейса і Молла, епітеліальній вистилці носослъзової системи.

Нервова ектодерма є джерелом: пігментного епітелію сітківки, нервових клітин сітківки, волокнам зорового нерва, нейроглії, епітелію війкового тіла, епітелію райдужки (у тому числі м'яза-звужувача та м'яза-розширювача зіниці).

Нервовий гребінь є джерелом: строми рогівки (зачатку мембрани Боумена), ендотелію рогівки (зачатку мембрани Десцемета), більшої частини склери, трабекулярних структур склери, пігментних клітин судинної оболонки, її сполучної тканини та переицитів її судин.

Ділянка клітин на гребені кожної з нервових складок відділяється від ектодерми. Ці клітини нервових гребенів локалізуються між нервовою трубкою та зовнішньою ектодермою. Клітини середнього зародкового листка – мезодерми – також розташовуються між нервовою трубкою та зовнішньою ектодермою.

Очні ямки формуються у вигляді заглибин на обох сторонах нервої трубки в ділянці переднього мозку навіть перед повним закриттям нервової трубки. Приблизно на 25-й день ВУР, після закриття нервової трубки, очні ямки формують бічні мішкоподібні розширення (вирости) – зорові міхурці [26]. Вони спочатку знаходяться в контактi із поверхневою ектодермою, але поступово відділяються від неї клітинами, які походять з нервового гребеня та мезодерми.

Клітини нервового гребеня та мезодерма спільно складають мезенхіму, з якої розвивається сполучна тканина очного яблука та очної ямки. Хоча

більшість сполучної тканини очної ямки походить з нервового гребеня, визначити, походження тієї чи іншої структури – з нервового гребеня або з мезодерми, досить важко, тому що мезодермальні клітини та клітини нервового гребеня морфологічно не диференціюються. Якщо походження невизначене впевнено, то мезенхіма описується як зародковий шар.

У міру вип'ячування зорового міхурця тканина, що сполучає його з нервовою трубкою, стискується, утворюючи очне стебло. Клітини, що вистилають всю внутрішню поверхню цього утвору, вийчасті, а зовнішня його поверхня вкрита тонкою базальною мембраною [26]. Порожнина очного стебельця, як і очного міхурця, є продовженням простору, який згодом стане третім шлуночком мозку.

Поки стінка зорового міхурця знаходиться в контакті із зовнішньою ектодермою, він потовщується та сплющується, формуючи диск сітківки [27]. Нижня стінка зорового міхурця та очної стеблини починає згинатися (закриватися) і рухатися всередину до верхньої та задньої стінок. Ця інвагінація формує розщілину (борозну), яка в різних джерелах по-різному називається: очна борозна, зародкова борозна, або ембріональна борозна. Вона також була названа «хороїдальна борозна», але цю назву радять уникати, тому що вона, можливо, має на увазі, що судинна оболонка залучається до борозни, якою вона не є. Нижня стінка продовжує рухатися всередину, витягуючи передню стінку зорового міхурця і локалізуючи диск сітківки в приблизне розташування майбутньої сітківки. Краї борозни зростаються між собою та починають зливатися на 5-му тижні ВУР; злиття починається в центрі та продовжується спереду в сторону краю очного келиха і ззаду вздовж очного стебла. Закриття завершується на 7-му тижні ВУР, утворюючи двошарові очний келих та очне стебло [28]. Мезенхіма входить у борозну і переміщується в порожнину очного келиха, який розвивається.

Очний келих на цій стадії розвитку складений з двох шарів клітин (обидва нейроектодермального походження), які продовжуються один в інший біля краю келиха. Клітини внутрішнього та зовнішнього шарів очного

келиха обернені одна до одної своїми апікальними полюсами і розділені внутрішньоретинальним простором, який внаслідок зближення шарів між собою, остаточно стане лише потенційним простором. Зовнішній шар очного келиха стане пігментним епітелієм сітківки, зовнішнім пігментним епітелієм війкового тіла і переднім епітелієм райдужки. Внутрішній шар стане нейросенсорною сітківкою, внутрішнім безпігментним епітелієм війкового тіла і заднім епітелієм райдужки.

Мезенхіма проліферує та мігрує навколо очного келиха, і як тільки клітини досягають місця призначення, вони проліферують і диференціюються, утворюючи сполучну тканину очної ямки. Клітини нервового гребеня утворюють строму рогівки та ендотелію, судинну сітку власне судинної оболонки і меланоцити, війковий м'яз, більшу частину склери, сполучну тканину та менінгеальну оболонку зорового нерва, сполучну тканину повік, кон'юнктиву та очну ямку. Ендотелій судин та посмуговані м'язи формуються з мезодерми [27].

Протягом пренатального періоду онтогенезу людини формування та ріст структур залежать від диференціації тканин і взаємодії між ними. Деякі структури не розвиватимуться, якщо вони не знаходяться поблизу іншої ділянки розвитку в певний час. Існує певна невизначеність щодо того, чи дійсно дві структури повинні контактувати або просто знаходитися в безпосередній близькості, але речовини повинні мати можливість проходити між ними [28]. Цей вплив одної структури, яка розвивається, на іншу, називається індукцією. Цілком імовірно, що механізм індукції – це не одна подія, а низка окремих кроків, які, можливо, відбуваються на біохімічному рівні.

Сполучна тканина, у тому числі й жирова клітковина очної ямки, формуються з клітин нервового гребеня. Першою з кісток очної ямки з'являється верхня щелепа на 6-му тижні ВУР, потім лобова, вилична та піднебінна кістки на 7-му тижні ВУР. Мале крило клиноподібної кістки та зоровий канал формуються на 7-му тижні ВУР. Велике крило клиноподібної

кістки – на 10-му тижні ВУР, а крила клиноподібної кістки з'єднуються на 16-му тижні ВУР [29]. Більшість кісток очної ямки осифікуються і з'єднуються між 7-м і 8-м місяцями ВУР [26]. Кут між очними ямками на ранніх стадіях розвитку складає приблизно  $180^\circ$ , зменшуючись до  $105^\circ$  на 3-му місяці ВУР, до  $71^\circ$  у новонароджених, та дорівнюючи  $68^\circ$  після народження.

Зовнішні м'язи очного яблука – мезенхімального походження. М'язові клітини є похідними мезодерми, з якої компоненти сполучної тканини виникають з нервового гребеня [27]. Певний час існувала думка, що зовнішні м'язи розвиваються постадійно – спочатку ззаду, біля очноямкової верхівки, звідки поступово ростуть вперед [30]. Проте, останні наукові роботи стверджують, що початок м'язів, черевця м'язів і прикріплення м'язів розвиваються одночасно [31, 32].

М'язи, які іннервуються III парою черепних нервів, походять з I пари сомітів приблизно на 26-й день ВУР. Бічний прямий м'яз, який іннервується VI парою черепних нервів, розвивається з мезенхіми верхньо- та нижньощелепної ділянок приблизно на 27-й день ВУР. Верхній косий м'яз, який іннервується IV черепним нервом, походить з II пари сомітів на 29-й день ВУР [27].

У новонароджених виявляються слабо скоординовані рухи очей, які проявляються упродовж перших років життя, що свідчить про недостатню розвиненість екстраокулярних м'язів. Ймовірно, що ранній візуальний досвід може впливати на розвиток нормальних бінокулярних рухів очей [33].

## **1.2. Особливості будови м'язових та судинно-нервових структур очної ямки**

Верхівка очної ямки – це найвужча її частина, в якій розміщується ланка між внутрішньочерепною порожниною та очною ямкою. Знання анатомії верхівки очної ямки має вирішальне значення для вибору хірургічного підходу та зменшення ризику ускладнень.

У літературі описані численні варіанти будови структур очної ямки. Варіанти зорового каналу включають дублювання (0,64 %) та аномалію замкової щілини (2,65 %). Варіації пневматизації переднього нахиленого відростка бувають однобічними майже у 10 %, двосторонніми у 9 % та нормальними у 72 %. Рідкісним варіантом верхньої очноямкової щілини (ВОЯЩ) є отвір Уорвіка, який виглядає так, ніби найнижча частина ВОЯЩ відокремлена від основної щілини поперечним кістковим містком.

Верхівка очної ямки – це ділянка між очною ямкою та внутрішньо-черепним простором, де розміщені такі структури, як зоровий канал (ЗК), ВОЯЩ та нижня очноямкова щілина (НОЯЩ), що утворює отвір для очної ямки [34-40]. Верхньобічну частину очної ямки можна розділити на лобову третину до слезової ямки та задню дві третини, що з'єднують ВОЯЩ [41]. Частина між заднім решітчастим отвором та отворами ЗК та ВОЯЩ була описана як верхівка очної ямки [42].

Детальні анатомічні знання верхівки очної ямки є важливими для діагностичних цілей та хірургічних втручань, оскільки критичні анатомічні структури знаходяться в тісній синтопії та межують між собою лише на міліметри [43-45]. Наукові джерела містять численні описи анатомічних варіантів верхівки очної ямки та її структур. Не існує точного визначення того, що саме містить верхівка очної ямки, як і точного опису її топографії.

Кісткова основа очноямкової верхівки – це найвужча частина очної ямки. Мале крило клиноподібної кістки утворює дах верхівки, решітчаста пазуха – присередню стінку, велике крило клиноподібної кістки – бічну стінку, а очноямкова пластинка піднебінної кістки – її дно [36, 46-49]. ЗК межує з клиноподібною кісткою, зверху – з малим її крилом, нижньобічно – із зоровою стійкою, а присередньо – з її тілом. ВОЯЩ розташована нижче та латеральніше до ЗК, відокремлена зоровою розпіркою і межує з малим крилом клиноподібної кістки зверху та присередньо, великим крилом клиноподібної кістки збоку та очноямковим відростком піднебінної кістки знизу [43].

У численних дослідженнях вимірювалась відстань до верхівки очної ямки. I. Danko et al. [50] з'ясували, що відстань від підочноямкового краю до верхівки очної ямки (кільце Цинна) становить 39,1 мм (діапазон 33,6-41,6 мм). В інших дослідженнях вимірювалась відстань від очноямкового краю до ЗК у межах 47,93-49,60 мм знизу, 41,32-46,43 мм – присередньо від слезового гребеня та 44 мм – від бічного очного краю до верхівки [48, 45, 51]. S. Yilmazlar et al. [52] виміряли відстань між верхівкою очної ямки (описується як частина, де ЗК закінчується і очна ямка починається) до горбкового закутка – 11,22-11,47 мм. С. Rene [53] повідомив, що верхівка очної ямки розташована ззаду на 44-50 мм. D. Smerdon [54] заявив, що відстань між задньою частиною очного яблука і верхівкою трохи менше довжини внутрішньоочноямкової частини зорового нерва.

ЗК містить зоровий нерв, очну артерію та постгангліонарні симпатичні нерви, що виникають із сонного сплетення [36, 39, 45-47, 55-65]. Зоровий нерв розміщений присередньо до очної артерії. Зоровий нерв із своїм внутрішньоочноямковим кінцем (зоровим отвором) присередньо межує з тілом клиноподібної кістки, зверху верхнім коренем малого крила клиноподібної кістки, нижньо-латерально – із зоровою стійкою (задній корінець малого крила клиноподібної кістки), а збоку – із переднім нахиленим відростком [58-60, 62, 66-70].

Варіанти будови та топографії ЗК містять подвоєння (0,64-2,98 % очних ямок), яке часто асоціюється із внутрішньою сонною артерією (ВСА), яка з'являється з печеристої пазухи. У випадках подвоєння, нижній канал містить очну артерію, а верхній – зоровий нерв [71-77]. Інший анатомічний варіант – це аномалія замкової щілини (1,64-2,65% очних ямок), при якій ЗК має жолобкувате дно, раніше відома як жолобкуватий ЗК. На рентгенограмах ЗК виглядає у формі замкової щілини [71, 72, 75, 78].

Зоровий нерв можна умовно розділити на чотири сегменти: внутрішньоочний, внутрішньоочноямковий, каналний та внутрішньочерепний [79-86]. Внутрішньоочноямкова частина розташована у каналному просторі

очної ямки і простягається від очного яблука до верхівки очної ямки, проходячи від очного яблука нижньоприсередньо, а потім вище зорового отвору [47, 80, 84,]. Канальна частина розташована над очною артерією у місці, де вона проходить через ЗК та мале крило клиноподібної кістки, оточене м'язовим конусом [47, 79, 80, 84,]. Канальна та внутрішньо-очноямкова частини зорового нерва покриті м'якою, павутиною та твердою мозковими оболонками [65, 84]. Внутрішньочерепний сегмент зорового нерва переходить від ЗК вентро-латерально до задньоприсереднього зорового перехреста. Внутрішньочерепна частина зорового нерва проходить уздовж присереднього боку переднього нахилоного відростка перед тим, як зоровий нерв повернеться до зорового перехреста [65, 80, 84, 87].

Серед кісткових структур навколо ЗК, передній нахилений відросток є безумовно найважливішою кістковою структурою, яка містить частини зорового нерва і очної артерії. Передній нахилений відросток – це невелика трикутна кістка, утворена присереднім і заднім кінцями малого крила клиноподібної кістки. Задній корінь клиноподібної кістки простягається присередньо від переднього нахилоного відростка і утворює дах ЗК [8-89]. Передній нахилений відросток складається з тонкої оболонки зовнішньої щільної кісткової пластинки, яка оточує внутрішню губчасту речовину [88, 90]. Пневматизація переднього нахилоного відростка була виявлена у 14,7-28 % випадків, а нормальна структура – у 72 % сканувань [91, 92]. У кількох дослідженнях було виявлено кісткові злиття між переднім і заднім нахиленими відростками, а також між переднім і середнім нахиленими відростками. У 5-6 % випадків спостерігалося злиття між переднім та заднім нахиленими відростками. Неповне та повне злиття переднього та середнього нахилених відростків спостерігали, відповідно, у 10-24 та 13-15 % випадків [88, 93].

Складки твердої мозкової оболони вкривають передній нахилений відросток, з двома оболонними кільцями поблизу переднього нахилоного відростка і нахилоного відділу ВСА. Дистальне оболонне кільце утворене

твердою мозковою оболонкою із верхньобічної частини переднього нахиленого відростка, тоді як проксимальне – твердою мозковою оболонкою з нижньоприсередньої частини переднього нахиленого відростка. Ці оболонні кільця є важливим орієнтиром місця закінчення печеристого сегмента ВСА та початку нахиленого сегмента, а дистальне кільце позначає закінчення нахиленого сегмента ВСА та початок її зорового сегменту [94-96].

Видалення переднього нахиленого відростка можливе при несудинних ураженнях, таких як менінгіоми клиноподібного гребня та супраселярні ураження, включаючи аденоми гіпофіза та краніофарингіоми [87, 94, 97-101]. Зазвичай його слід видаляти, знімаючи дах ЗК, як при клиноподібно-ямкових менінгіомах, щоб забезпечити оголення, мобілізацію зорового нерва та резекцію пухлини, що поширюється в ЗК. Передній нахилений відросток тісно межує з клиноподібним сегментом ВСА та внутрішньочерепною частиною зорового нерва, тому його видалення несе ризик потенційного пошкодження цих анатомічних структур [88, 102-104].

У 1780 р. Цинн описав «*tendinem verum*», фіброзний канатик внизу і зовні від отвору зорового нерва. Цей канатик розділений на три частини: середній тяж, фіксований до нижнього прямого м'яза, внутрішній тяж, фіксований до присереднього прямого м'яза, та зовнішній тяж, фіксований до бічного прямого м'яза [57, 61, 66]. Кільце Цинна містить зоровий нерв, очну артерію, окоруховий, відвідний, блоковий нерви та носовійковий нерви, симпатичні корінці шийного вузла та верхню очну вену [35, 39, 43, 55, 58, 60]. Відвідний і окоруховий нерви іннервують зовнішні м'язи очного яблука з інтраконального простору після проходження через кільце Цинна, тоді як блоковий нерв іннервує верхній косий м'яз екстраконально. Нижня очна вена проходить нижче кільця Цинна [39, 105].

Кільце Цинна також оточує зоровий отвір, окоруховий отвір та нижню частину ВОЯЩ, створюючи внутрішньокональний та позакональний простори у ВОЯЩ [58-60, 70]. Отвір, що називається зоровим (кільце Цинна), є опуклим кінцем ВОЯЩ і містить носовійковий, окоруховий, відвідний,



лицевий та трійчастий нерви, а також симпатичний корінець війкового вузла [59, 61]. За винятком нижнього та верхнього косих м'язів, усі чотири зовнішні м'язи очного яблука беруть початок на верхівці очної ямки від сухожилкового кільця Цинна і утворюють конус, який розділяє позакональний та внутрішньокональний простори [66, 68, 105, 106]. Нижній косий м'яз бере початок від окістя верхньої щелепи [54, 88]. Він складається з двох сухожилкових частин: нижньої та верхньої. Нижній сухожилок розташований під нижнім відділом зорового отвору і слугує початком для бічних, нижніх та присередніх прямих м'язів. Сухожилок Локвуда (верхній сухожилок) слугує початком верхнього прямого м'яза [36, 47].

Місця початку прямих м'язів розмежовані між собою тонкими сполучнотканинними перегородками. Верхньобічна міжм'язова перегородка була описана А. Ettl et al. [84, 107]. L. Koornneef [108, 109] описали тонкі радіальні перегородки, які проходять від прямого м'яза до стінок очної ямки. У своїх двох дослідженнях він повідомив про стрічки сполучної тканини між обома косими м'язами та капсулою Тенона. Більш позаду він описав перегородки між нижнім косим м'язом і окістям очної ямки в ділянці її дна. Були помічені зв'язки між верхнім кінцем присереднього прямого м'яза та верхнім косим м'язом. Описано численні зв'язки між бічним та нижнім прямим м'язами і м'язом Мюллера з трьома сполучнотканинними перегородками, а також дві перегородки, з'єднані з гілками нижньої очної вени. Відмічене щільне прикріплення бічного прямого м'яза до бічної стінки очної ямки. Решта гілок нижньої очної вени спостерігалися в перегородках між бічним та нижнім прямим м'язами. Бічний прямий м'яз мав синтопічні зв'язки з верхньою очною веною та з зоровим нервом. Радіальні перегородки беруть початок присередньо від присереднього прямого м'яза, зв'язуючи його з окістям решітчастої кістки. Зверху від цього м'яза перегородки з'єднуються з верхньою стінкою очної ямки, верхнім косим м'язом та верхньою очною веною [108, 109].

ВОЯЩ є внутрішньо-бічною структурою по відношенню ЗК, розміщена між великим і малим крилами клиноподібної кістки, з круглою частиною знизу і тоншою частиною верхньобічно. ВОЯЩ може бути у формі ракетки або округлою, з вузькою верхньобічною частиною і ширшою присередньою частиною, нижче зорового отвору. Вона відокремлює задній сегмент бічної стінки очної ямки від верхньої стінки. ВОЯЩ з'єднує середню черепну ямку з очною ямкою і відокремлюється від ЗК та круглого отвору зоровими та верхньощелепними стійками відповідно [35, 36, 43, 55, 56, 81, 91, 110].

Кільце Цинна ділить ВОЯЩ на три частини. Верхньобічна частина містить лобовий, слъзовий і відвідний нерви. Носовийковий нерв, верхня та нижня гілки окоухового нерва та відвідний нерв знаходяться в центральній частині; також через неї проходить верхня очна вена і прямує до печеристої пазухи. Нижня частина ВОЯЩ не містить жодних структур [38, 39, 42, 58, 60, 61, 63, 70]. Очна артерія входить в очну ямку через ВОЯЩ у 5-6% випадків внаслідок аберантного розвитку артеріального кровопостачання очної ямки [63].

Рідкісним варіантом ВОЯЩ є отвір Уорвіка, який у багатьох випадках знаходиться між нижчим краєм ВОЯЩ і круглим отвором. Він відокремлює ВОЯЩ від основної щілини поперечним кістковим містком і з'єднує середню черепну ямку з очною ямкою [40, 63, 71]. Отвір Уорвіка не слід плутати з самим круглим отвором, який знаходиться дещо нижче [40, 63]. Bertelli та Regoli описали наявність цієї структури в 0,61-0,74 % випадків, однобічних у всіх досліджуваних черепах та у пацієнтів віком від 14 до 90 років. У своїх дослідженнях варіанти форми отвору описані як круглі або півмісяцеві, а також зазначені варіанти розміру – діаметр округлого отвору становив 0,5-2,0 мм, а півмісяцевого – 2,88 мм (SD±0,956 мм). Вказаний отвір ніколи не траплявся в черепах плодів [40, 63, 71]. Warwick висунув гіпотезу, що цей отвір може містити нижню очну вену, що також спостерігали E. Regoli, M. Bertelli [63]. Вони запевняють, що отвір веде до крилопіднебінної ямки,

що робить можливим наявність судини, яка з'єднує печеристу пазуху з крилоподібним венозним сплетенням [40, 63, 71].

НОЯЩ знаходиться між бічною та нижньою стінками очної ямки. Вилична кістка утворює передній край, клиноподібна кістка – бічний край, а верхня щелепа – присередній її край. Передня частина цієї щілини кругла, а задня тонка і орієнтована косо. Спереду канал обмежений клиноподібною кісткою (латерально) і верхньою щелепою (присередньо). Він з'єднується нижньо-латерально з підскроневою ямкою [35, 47, 66, 68]. НОЯЩ містить підочноямкову артерію, підочноямковий, верхньощелепний, виличний нерви та гілки нижньої очної вени [35, 39, 47, 57, 61].

Основне артеріальне кропопостачання очної ямки та зорового нерва забезпечується очною артерією від ВСА [47, 53, 54, 56, 70, 86, 111, 112]. У внутрішньочерепному сегменті очна артерія пов'язана з проксимальною частиною ВСА. Вона йде крізь підпаутинний простір у канальний сегмент нижче зорового нерва, а потім продовжується в ЗК, переважно нижньо-латерально до зорового нерва, пронизує його зовнішню піхву на виході з ЗК [113-117]. Вхід очної артерії в очну ямку через ВОЯЩ описується лише у 5-6 % випадків через аберантний розвиток артеріального кровопостачання [63]. J. Lang et al. [118, 119] повідомляють, що у 2-4 % випадків очна артерія знаходиться в окремому кістковому каналі, паралельному ЗК.

Очна артерія проходить нижче верхнього прямого м'яза, навіть досягаючи присередньої стінки очної ямки. Основний стовбур артерії йде біля присередньої стінки очної ямки і розгалужується на кінцеві гілки до структур у межах очної ямки [53, 59, 65, 85, 115, 116, 118]. Після прямування вверх вздовж присередньої стінки очної ямки, очна артерія йде вперед до зорового нерва, де віддає більшість своїх основних гілок, включаючи центральну артерію сітківки, яка проходить нижче зорового нерва, гілочки до м'якої мозкової оболони та задні війкові артерії [47, 53, 59, 113, 114]. У 40 та 20 % випадків центральна артерія сітківки походить із задньої довгої війкової артерії та задньої війкової артерії, відповідно [59, 112]. Центральна артерія

сітківки проникає через зовнішню піхву зорового нерва, досягаючи його на відстані приблизно 1 см позаду очного яблука, щоб зайняти центральне положення в зоровому нерві [47, 53, 112, 113]. Після виходу із зорового нерва всередині очного яблука вона розгалужується на верхні та нижні носові артеріоли сітківки [113]. Маленькі артерії до м'якої оболони відгалужуються від підчнормкової частини очної артерії, поворотної гілки задньої війкової артерії та гілок центральної артерії сітківки і пронизують верхню поверхню піхви зорового нерва під прямим кутом, утворюючи судинну сітку під м'якою оболонною (внутрішньою піхвою) зорового нерва. Ця сітка кровоносних судин сприяє васкуляризації його нервових волокон [120-122].

У літературі описується аномальне відгалуження очної артерії в 1,89-3,1 % випадків [123]. Повідомляється про різні аномалії її відходження, наприклад, у межах печеристої пазухи внаслідок існування дорсальної очної артерії (0,42-14,1 %), від сегмента рваного отвору (сегмент С3) ВСА (3-26,6 %) або печеристого сегмента (сегмент С4) ВСА (0,18-0,35%). Виникнення артерії може бути у вигляді подвоєння з додатковою каудальною артерією, що проходить через ВОЯЩ від роздвоєння ВСА, середньої мозкової артерії з одно- або двобічною відсутністю ВСА, передньої мозкової артерії (0,23 %), задньої сполучної артерії (0,58 %), основної артерії (0,58 %), або середньої мозкової артерії (1,2-4 %) [41, 49, 72, 123-126]. У дослідженнях також описуються варіанти відгалуження від верхньощелепної та середньої мозкової артерій, які є гілками зовнішньої сонної артерії, де очна артерія виникає не з ВСА, а відгалужується від середньої мозкової артерії і входить в очну ямку через ВОЯЩ [13, 41, 72, 111]. Очна артерія може мати два джерела початку: переважно від середньої мозкової артерії та рідше – від ВСА. Виявлений персистентний зв'язок між середньою оболонною артерією та очною артерією як поворотною оболонною гілкою слъзової артерії. Описаний випадок виникнення очної артерії екстрадурально з печеристого сегменту ВСА, де вона проходить через ВОЯЩ замість ЗК [13, 41, 44, 72, 106, 127].

Кровопостачання зорового нерва, яке вперше було описано S.S. Hayreh et al. у 1963 році [85, 128], залишається суперечливим і донині. Дискусії точаться навколо ролі центральної артерії сітківки, наявності окремої центральної артерії сітківки для самого зорового нерва та наявності анастомозів між цією артерією та артеріями, що оточують зоровий нерв. У 1954 р. J. Francois et al. [128, 129] висловили думку, що центральна артерія сітківки виключно термінальна, не віддає гілок протягом усієї своєї протяжності, і припустили, що якщо б вона мала гілки, вона б кровопостачала сітківку очного яблука та сосочок на відміну від самого зорового нерва. У 1960 р. S. Singh et al. [130, 131] описали три гілки центральної артерії сітківки у 82 % випадків. Вони не знайшли внутрішньонервових гілок, які постачають сітківку, як запевняли J. Francois et al. [129]. Внутрішньочноямокві гілки забезпечують кровопостачання зовнішньої піхви зорового нерва. Внутрішньопіхвові гілки є найбільш помітними та схожими на внутрішньонервові гілки. Останні утворюють осьову судинну систему зорового нерва і містять центральні судини [129-122]. S.S. Hayreh [37] також описав наявність низки гілок різного походження.

Існують також суперечки щодо місця виникнення гілок. У кількох дослідженнях були описані капілярні гілки з центральної артерії сітківки в дірчастій пластинці [122, 132]. S. Singh et al. [131] припустили, що внутрішньочноямоквова частина піднімається по всьому ходу артерії, внутрішньопіхвова частина виникає з дистальної половини, а внутрішньонервові частини рівномірно розподілені. Вони не знайшли жодних гілок на рівні дірчастої пластинки, на відміну від досліджень інших вчених [122]. З іншого боку, Francois J. et al. [129] припустили, що внутрішньонервові гілки беруть початок у передній третині центральної артерії сітківки позаду дірчастої пластинки. Ці гілки, на їх думку, є ранніми гілками сітківки і не постачають зоровий нерв. Інші дослідники повідомляють, що всі внутрішньонервові гілки постачають зоровий нерв [85, 122, 128].

Основний венозний відтік забезпечується очною веною [56, 58, 60, 70, 106,]. Вона має безклапанний верхній і нижній відділи, які прямують до верхівки очної ямки і виходять через ВОЯЩ та НОЯЩ [66]. Верхня частина очної вени є продовженням надочноямкової вени, тоді як нижня є кінцевою частиною кутової вени від лицевої вени [133].

Верхня очна вена виявляється верхньо-присередньо біля блока, збоку від верхнього косоного м'яза, і йде дорсально над зоровим нервом і під верхнім прямим м'язом. Зверху надочноямкова вена та знизу кутова вена, зливаючись, утворюють верхню очну вену, яка прямує через очну ямку спереду назад до артерії та проходить під верхнім прямим м'язом, потрапляючи в м'язовий конус. Верхню очну вену можна розділити на три сегменти. Перший з них – це злиття двох приток у передній ділянці очної ямки. Другий сегмент – це місце, де верхня очна вена прямує під верхнім прямим м'язом у середньому відділі очної ямки. Третій сегмент починається там, де верхня очна вена йде діагонально від другого сегмента, переходячи від присередньої позиції до бічної в напрямку бічної межі верхнього прямого м'яза. Звідти вона проходить назад поруч з бічним краєм верхнього прямого м'яза, потім проходить кільце Цинна і ВОЯЩ і впадає в печеристу пазуху [13, 35, 36, 54, 69, 70, 133, 134,]. Нижня очна вена знаходиться на нижній стінці очної ямки та проходить вздовж нижнього прямого м'яза [36, 53, 68]. Вона виникає у вигляді сплетення на нижній стінці очної ямки і прямує безпосередньо або опосередковано, через верхню очну вену, у печеристу пазуху [35, 36].

Анатомічні варіанти структур очної ямки можна пояснити тим, що описи будови не завжди базуються на здорових особах. Більшість досліджень описували анатомічні особливості очної ямки пацієнтів, які перенесли операцію або діагностичну візуалізацію. Анатомічні структури можуть різнитися між різними популяціями та різними особами, що дає різні результати. R.L. Baretto et al. [135] описали суттєві відмінності для деяких показників положення очного яблука та очної ямки між популяціями людей. K. Kato et al. [136] також виявили морфометричні відмінності у внутрішніх очноям-

кових та середніх діаметрах лица в популяціях перуанців, азіатів, європейців та африканців. S.R. Aziz et al. [134], B. Cutright et al. [137] описали расові відмінності у надочноямкових вирізках у представників різних рас. Інші дослідники також повідомляли про різне розташування надочноямкової вирізки [138-140]. C.R. Blake et al. [141] узагальнили відомі на той момент всі расові та етнічні відмінності анатомії органа зору та очної ямки. Аналіз літератури продемонстрував брак та суперечливість відомостей про анатомічні особливості та варіантну топографію заднього відділу очної ямки.

Існує багато суперечок щодо визначення та розташування верхівки очної ямки. Ми виявили численні дослідження, що вивчають відстань до верхівки очної ямки [48, 50-45]. Між цими дослідженнями спостерігалася значна гетерогенність у вимірах через використання різних опорних точок. У більшості досліджень вимірювалася верхівка очної ямки від краю очної ямки до входу в ЗК, але в кількох випадках використовували кільце Цинна як орієнтир [50-45]. Щоб створити чітке визначення верхівки очної ямки, необхідно прийняти фіксовану контрольну точку. Із практичних міркувань слід використовувати доступну для легкого виявлення кісткову структуру.

Варіанти артеріального кровопостачання очної ямки включають аномальне відходження очної артерії, її джерела від верхньощелепної та середньої мозкової артерій, а також зміни в ролі та розгалуженні центральної артерії сітківки [13, 41, 44, 49, 72, 85, 106, 111, 122-131]. Анастомотичні сітки існують між гілками зовнішньої сонної артерії та вищенаведеними гілками очної артерії [85, 128]. Обструкція центральної артерії сітківки призводить до сліпоти, але обструкції очної артерії можуть бути безсимптомними завдяки колатеральному кровообігу із зовнішньої сонної артерії [86, 142].

### **1.3. Сучасні погляди на ембріологічні передумови виникнення аномалій будови структур очної ямки**

Уроджені аномалії розвитку органа зору є досить поширеними, у світі 20 мільйонів дітей до 16 років мають генетично зумовлені катаракти. Існує

декілька генів, які своїм функціонуванням негативно впливають на розвиток очного яблука та очної ямки, більшість мутацій цих генів спричиняють фактори транскрипції [143]. Наведено короткий огляд найбільш поширених порушень очної ямки та генів, що пов'язані з ними.

Гетерозиготні мутанти PAX6 мишей мають маленькі очі, тоді як гомозиготи мають лише залишки тканин очного яблука і гинуть незабаром після народження через назальну дисфункцію. У людини мутація PAX6 є основною причиною аніридії – уродженої відсутності райдужки. Крім того, PAX6 пов'язаний із ізольованою катарактою, макулярною гіпоплазією, кератитом, аномалією Петерса (помутніння рогівки внаслідок дисгенезу переднього сегмента під час розвитку) [144]. Мутація гена SIX3 призводить до голопрозенцефалії та в деяких випадках до мікрофтальмії та колобоми райдужки [145]. У гетерозиготних людей мутація SOX2 супроводжується анофтальмією. Спостереження мишей та людей показало, що для індукції розвитку очей необхідні гени PAX6, RX, SOX2, які кодують фактори транскрипції для правильної просторової та часової експресії відповідної мішені. Важливими є молекули, які регулюють PAX6 та SHH, бо у вражених мишей та людей може виникати голопрозенцефалія із очними проявами, такими як мікрофтальмія, колобома, циклопія.

Мутації гена FOXC1 можуть призвести до аномалії Рігера (Аксенфельда-Рігера), що супроводжується гіпоплазією райдужки, тоді як мутація CYP11B1 у людини проявляється уродженою та інфантильною глаукомою. Мутація FOXE3 у мишей викликає дисгенію кришталика, злиття кришталика із рогівкою (через відсутність ембріологічного поділу) [146]. У людей мутація PITX3 призводить до мезенхімального дисгенезу переднього сегменту.

Мутації людського гомолога MITF викликають 20% випадків синдрому Ваарденбурга. Синдром Ваарденбурга представляє групу чотирьох генетичних симптомів, що спричиняють зниження слуху та зміну пігментації шкіри, волосся та очей. Очі часто бувають блідо-блакитними або мають інше забарв-



лення, наприклад одне око може бути блакитним, а інше – карим. Також може спостерігатися дистопія канторум (тобто бічне зміщення внутрішніх кутів очей) [147].

Мутація *paired-type homeodomain protein (CHX)10* у людини призводить до мікрофтальмії, катаракти та серйозних порушень райдужки [148]. Уроджений амавроз Лебера – група автосомних рецесивних дистрофій сітківки, що є причиною найпоширеніших уроджених генетичних розладів сітківки. На неї припадає 10%-18% випадків уродженої сліпоти. Існує щонайменше 7 генів (*guanylate cyclase 2D [GUCY2D]*, *retinal pigment epithelium-specific protein 65 kDa (RPE65)*, *cone-rod homeobox gene [CRX]*, *aryl hydrocarbon receptor interacting protein-like 1 [AIPL1]*, *ribosomal protein gene [RPGRIP1]*, *Crumbs family member 1 for photoreceptor morphogenesis [CRB1]*, and *TULP1*), які сприяють цьому розладу. Мутації RPE65 та CRX призводять також до пізніх дистрофій сітківки, пігментного ретиніту, дистрофії фоторецепторів. Мутація PAX6 у мишей супроводжується дефектами очей та нирок, у той час як у людей характерним є синдром ниркової колобоми (також відомий як папілоренальний синдром).

Дегенеративна міопія (короткозорість) передається як автосомно-рецесивний стан. Через це частота захворювання залежить від етнічних груп, тому що може передаватися різними способами між поколіннями та призводить до різних ступеней короткозорості членів сім'ї. Хвора особа вирізнятиметься прискореним збільшенням розмірів очей в дитинстві та підлітковому віці, так до пізнього підліткового періоду або до початку 20 років око значно більше за нормальне. Око має високу осьову міопію (короткозорість). Ген, що найчастіше призводить до міопії – GATA30F04 [149].

Дистрофія сітківки – гетерогенна група хвороб при якій дегенерується сітківка. Тяжка форма спадковості, пігментний ретиніт та різні дегенерації макули виражені приблизно 1:3000 випадків. Більшість людей мають вікову макулярну дистрофію [150]. Пігментний ретиніт – це успадкована хвороба дегенерації очей, що викликає сильні порушення зору та часто призводить до

сліпоти. Може передаватися автосомно-рецесивно, автосомно-домінантно чи Х-зчеплено рецесивно. Більшість випадків зумовлені помилковими мутаціями та успадковуються автосомно-домінантним шляхом. Є декілька генів, які при мутації викликають пігментний ретиніт. Було виявлено більше 100 мутацій гену родопсину, який відіграє важливу роль в трансдукційному каскаді перетворень, що дозволяє бачити при низькому рівні освітлення. На цей ген припадає близько 15 % всіх типів дегенерацій сітківки. Вікова дегенерація макули є найпоширенішою причиною незворотньої сліпоти людини в країнах, що розвиваються. Мутація гену HF1 запускає патогенний механізм, що лежить в основі вікової дегенерації макули.

У більшості випадків уроджений птоз є ідіопатичним, однак, сімейні випадки вказують на те, що існують генетичні чи хромосомні дефекти, які ймовірно передаються як автосомно-домінантне захворювання. При гістологічному дослідженні м'яза-підіймача верхньої повіки та тканинного апоневрозу спостерігалася інфільтрація, чи заміна на жирову або фіброзну тканину, а у тяжких випадках посмугований м'яз був майже відсутній. Це вказує на те, що уроджений птоз є вторинним місцевим дефектом розвитку м'язової структури. При тяжких випадках птозу опущена повіка може частково чи повністю охоплювати зіницю та впливати на зір, викликаючи амбліопію [52]. Хвороба асоційована із геном D1S2677.

Уроджений мікрофтальм та анофтальмія – є уродженими патологіями очей. При анофтальмії з народження відсутнє одне або обидва очні яблука. Мікрофтальмія, відома як синдром малого ока є уродженим дефектом, при якому одне чи обидва очні яблука є недорозвиненими та мають аномально малий розмір. Найчастіше трапляється автосомно-домінантна унаслідувана мутація гену Sry-related homeobox gene (SOX2). Однак, більшість пацієнтів у яких анофтальмія викликана SOX2 зазнають першими цю мутацію в родині. Ідентифіковано щонайменше 33 мутації гена SOX2, що призводять до анофтальмії. Деякі з цих генних мутацій спричиняють утворення білка SOX2, інші мутації створюють лише нефункціональну версію цього білка.

Важливими також є гени OTX2, CHX10 та retina and anterior neural fold homeobox gene (RAX) для експресії сітківки. Мутації в цих генах можуть спричинити збій диференціації сітківки. OTX2 домінантно успадковується, а ефекти від мутації різняться за ступенем вираженості та можуть включати мікрофтальмію. ВРМ4, що домінантно успадковується, призводить до анофтальмії, може викликати міопію та мікрофтальмію. ВРМ4 взаємодіючи із SHH спричинює міопію [151].

Уроджена катаракта є причиною втрати зору близько 10% дітей у всьому світі. Вона може передаватися як автосомно-рецесивним так і автосомно-домінантним шляхом. Приблизно 50 % всіх випадків хвороби стається через генетичні дефекти, гетерогенність хвороби дозволяє формувати із однієї мутації гену різні фенотипи. Мутації різних генів, що кодують основні цитоплазматичні білки кришталика призводять до катаракти різної морфології, до цих генів належать: genes encoding crystallins (CRYA, CRYB, and CRYG), lens-specific connexins (Cx43, Cx46, and Cx50), major intrinsic protein (MIP) або aquaporin, cytoskeletal structural proteins, paired-like homeo-domain transcription factor 3 (PITX3), avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (MAF), and heat shock transcription factor 4 (HSF4) [152].

Уроджена глаукома виявляється або при народженні, або протягом перших кількох років життя. Цей стан зумовлений порушенням розвитку кута передньої камери, що в подальшому перешкоджає відтоку вологи при відсутності інших системних відхилень. Існує спадкова форма, що є автосомно-рецесивною з високою пенетрантністю первинної мутації гена cytochrome gene CYP1B [153].

Спадкова очна нейропатія Лебера – уроджена мітохондріальна дегенерація гангліонарних клітин сітківки та їх аксонів, що призводить до гострої або підгострої втрати центрального зору. Хоча цей стан зазвичай розвивається на другому чи третьому десятилітті, рідкісні випадки з'являються в зрілому віці. Спадкова очна нейропатія Лебера передається лише через матір, оскільки мутація в першу чергу відбувається в геномі

мітохондрій і як правило через патогенну мутацію мітохондріальної ДНК (мтДНК) в генах MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4 L, MT-ND6. Залишається незрозумілим, як ці генетичні зміни призводять до загибелі клітин зорового нерва та спричиняють ряд специфічних особливостей хвороби [154].

Уроджений первинний ністагм може з'явитися при народженні або до 3 місячного віку. Уроджений руховий ністагм як правило є горизонтальним (у 95% випадків), але може бути бібічним або ідіопатичним. Відомі випадки автосомно-домінантного, автосомно-рецесивного, X-зчепленого доміантного та рецесивного шляху успадкування. Мутація гену *nystagmus* (NYS) 2 викликає автосомно-домінантний тип передачі, в той час як мутація гену *NYS1* пов'язана із X-зчепленим успадкуванням. Існує також зв'язок між мутацією гену *FERM domain-containing protein 7* (FRMD7) [155].

Уроджена колобома описується як випадок дефекту очей, що може бути пов'язаний із повікою, кришталиком, рогівкою, райдужкою, цилиарним тілом та кільцем, сітківкою, власне судинною оболонкою чи очним нервом. Більшість випадків припадає лише на райдужку. Колобома може бути одностороння чи двостороння та успадковуватися, як правило, автосомно-домінантно. Дефект зазвичай розташований в нижньоназальному квадранті та часто пов'язаний із мікрофтальмією. Колобому викликає мутація гену *PAX2*, але також можливий прояв ізольованого дефекту чи у варіації із іншими синдромами [156].

Існують численні інші вади очної ямки, які клінічно виглядають уродженими, але не мають підтвердженого генетичного зв'язку. Сюди відносять очноямковий гіпертелоризм, який проявляється збільшенням відстані між присередніми сторонами очної ямки. Телекантус – аномалія, що характеризується збільшенням відстані від присереднього кантуса до міжзінничної чи міжочноямкової ділянки. Дистопія канторум (Ваарденберзький синдром I типу) викликає мутація *PAX1* та проявляється поєднанням телекантуса із бічно зміщеною лакримальною точкою. Кантальна дистопія характеризується присередньою або бічною кантальною деформацією, що

виникає при численних черепно-лицевих синдромах. Кривофталмія відноситься до повного чи часткового неправильного розширення шкіри від лоба до щоки, що захоплює при цьому око (недорозвиненість повік, при якому здається, що око відсутнє). Агенезія позаочних м'язів найбільше уражає м'яз-підіймач верхньої повіки, верхній косий сухожилок та в цілому всі зовнішні м'язи очного яблука [157].

Крім того, існують різноманітні вади розвитку, які уражають повіки, але ще не мають остаточного зв'язку із генами, хоч і генетично успадковуються. Сюди відносяться: колобома повік (вище описана), що утворює товсту щілину на краю повіки; анкілоблефарон характеризується аномальною спайкою між верхньою та нижньою повікою; евриблефарон формує горизонтальне розширення міжповікової щілини; мікроблефарон призводить до вертикального вкорочення повік; епікантус та епіблефарон має 4 різні підтипи (епікантус поверхневий представляє собою епікантальну складку, що простягається від брови до слезового мішечка та нізді; епікантус повіковий є епікантальною складкою від верхньої повіки до нижнього краю очної ямки; епікантус тарзалис («монгольська складка») утворюється епікантальна складка латерально над тарзальною складкою та продовжується до шкіри біля присереднього кантуса; епікантус транспозиційний являє собою невелику епікантальну складку, що виникає на нижній повіці та поширюється вгору, щоб частково прикрити присередній кантус); уроджений ектропіон відноситься до зовнішнього повороту (вивороту) повіки; дихізіаз проявляється зростанням справжніх вій на ектопічних ділянках та утворення зайвих рядів уздовж краю повік та на виступах залоз Мейбоміна [157].

Аналіз сучасних наукових джерел дозволив систематизувати та узагальнити основні суперечливі питання щодо особливостей морфогенезу зовнішніх структур очної ямки, а також визначити основні завдання дослідження, які б дозволили уточнити існуючі погляди та дати нове вирішення важливих теоретичних питань будови та топографічних перетворень м'язових та судинно-нервових структур органа зору людини. Отже, на даний

момент невирішеними та суперечливими питаннями пренатальної морфології структур очної ямки є:

1. Не вивчені джерела та часові закономірності закладки судинно-нервових та м'язових структур органа зору людини.

2. Не з'ясовані морфологічні передумови виникнення варіантів будови та вад розвитку структур органа зору, а також їх взаємозв'язок із конституційним типом будови індивідууму.

3. Відсутня вірогідна динаміка морфометричних показників, синтопії та просторово-часової організації структур органа зору із структурами очної ямки упродовж раннього періоду онтогенезу.

#### **Матеріали розділу оприлюднені в наукових джерелах:**

1. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Процак ТВ, Забродська ОС. Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини. *Morphologia*, 2019; 13(4): 61-65. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.61-65>.

2. Kozariychuk Nya. Evaluation of dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. Матеріали 100-ї підсумкової наук. конференції проф.-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 11, 13, 18 лютого 2019. Чернівці; 2019:194-195.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріал дослідження

Дослідження особливостей морфогенезу та будови структур органа зору і, зокрема, очної ямки у динаміці пренатального періоду онтогенезу, з'ясування їх варіантної анатомії, критичних періодів розвитку та хронології топографо-анатомічних змін потребують застосування адекватного та сучасного комплексу методів морфологічного дослідження.

Для з'ясування особливостей морфогенезу м'язових та судинних структур органа зору людини у хронологічній послідовності її пренатального розвитку – від закладки і до набуття основних рис її дефінітивної будови – важливого значення мають раціональні методологічні підходи та застосовані методики морфологічного дослідження, зокрема, певний їх алгоритм, адекватність та комплексність їх поєднання, наукова репрезентативність зіставлення класичних методів досліджень із сучасними методами медичної діагностичної візуалізації [158]. Виконання етапів наукового дослідження в раціональній послідовності забезпечує не тільки високу вірогідність і статистичну цінність отриманих результатів, але й раціональне використання матеріалу.

Дослідження проведено на препаратах 30 зародків, 30 передплодів та 60 плодів людини безпосередньо в комунальній медичній установі «Чернівецьке патологоанатомічне бюро» згідно договору про співпрацю.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), ІСН GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за

участю людини (1964-2008 рр.), директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., №944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 20.12.2021 р.) не виявлено порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи.

Періоди пренатального розвитку систематизовані згідно класифікації Г.А. Шмідта (1955) та з урахуванням Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, затвердженої Наказом МОЗ України № 179 від 29 березня 2006 р. Вік об'єктів визначали за зведеними таблицями Б.М. Пэттена (1959) [159], Б.П. Хватова, Ю.Н. Шаповалова (1969) [160] на підставі вимірювання тім'яно-куприкової (ТКД) та тім'яно-п'яткової довжини (ТПД).

Під час соматоскопії свіжого матеріалу визначали наявність можливих зовнішніх ознак вад розвитку та анатомічних варіантів будови. Матеріал з вадами розвитку голови вилучався із дослідження.

Антропометрію застосовували для визначення віку. Зародки та передплоди фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну упродовж 3 тижнів, фіксацію плодів здійснювали після ін'єкції кровоносних судин сумішами з барвниками. Препарати між етапами дослідження зберігали в 5 % розчині формаліну.

## **2.2. Методи морфологічного дослідження**

Вивчення особливостей розвитку та становлення будови і топографії зовнішніх структур очного яблука у послідовній динаміці ВУР людини проведено, згідно порад Б.М. Пэттена [159], із застосування історичного підходу як найдоцільнішого методологічного засобу в анатомічному дослідженні.

Для з'ясування особливостей морфогенезу, часової динаміки структурних змін та становлення топографії зовнішніх струкутр очного яблука застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, які для дотримання наукової методології та для раціонального використання



матеріалу застосовані в такій послідовності: 1) антропометрія; 2) ін'єкція судин; 3) рентгенографія; 4) макроскопія; 5) виготовлення гістологічних зрізів; 6) морфометрія; 7) тривимірне комп'ютерне реконструювання; 8) статистичний аналіз.

Віковий і кількісний склад об'єктів дослідження із зазначенням застосованих методів дослідження представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

## Віковий та кількісний склад об'єктів дослідження

Періоди пренатального розвитку	Вік		ТКД, мм	ТПД, мм	Методи дослідження				Всього об'єктів	
	тижні	місяці			Макро-скопічні	Мікро-скопічні	Рентгенологічні	Реконструюванн		
Зародковий	3	1	3,0-3,6	–	–	3	–	1	3	30
	4		4,0-5,5	–	–	3	–	2	6	
	5	2	6,0-8,5	–	–	6	–	2	11	
	6		9,0-13,5	–	–	11	–	2	10	
Перед-плодовий	7	2	14,0-20,0	–	–	6	–	1	6	30
	8		21,0-30,0	–	–	4	–	2	4	
	9	3	31,0-41,0	–	–	5	–	1	5	
	10		42,0-53,0	–	–	5	–	2	5	
	11		54,0-66,0	–	–	5	–	2	5	
	12		67,0-80,0	–	–	5	–	1	5	
Плодовий	13-16	4	85,0-130,0	160,0-200,0	8	3	6	6	8	60
	17-20	5	135,0-185,0	210,0-250,0	9	4	5	5	9	
	21-24	6	190,0-230,0	255,0-300,0	9	5	4	4	9	
	25-28	7	240,0-270,0	310,0-350,0	9	4	5	5	9	
	29-32	8	280,0-310,0	360,0-400,0	9	3	6	6	9	
	33-36	9	320,0-340,0	410,0-450,0	8	4	4	4	8	
	37-40	10	350,0-370,0	460,0-500,0	8	3	5	5	8	
Всього					60	79	35	35	120	

**2.2.1. Антропометрія.** Важливим етапом морфологічного дослідження є антропометрія, яка дозволяє визначити вік об'єкта і, крім того, конституційний тип плода. Для цього всі свіжі трупи об'єктів до фіксації вимірювали для уточнення віку. Поздовжні розміри (ТКД, ТПД) вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки; поперечні розміри, а також поздовжній і поперечний діаметр голови – за допомогою штангельного чи товстотного циркулів; обводи – за допомогою сантиметрової стрічки, кути – за допомогою кутоміра.

**2.2.2. Ін'єкція судин.** Ін'єкцію судин виконували для подальших макроскопічного, мікроскопічного, рентгенологічного досліджень та тривимірного комп'ютерного реконструювання [161]. Кровоносні судини, заповнені ін'єкційними сумішами різного кольору, значно легше ідентифікувати після фіксації під час препарування та реконструювання.

Ін'єкцію артеріальних кровоносних судин здійснювали через катетер, уведений у грудну аорту з боку лівої плевральної порожнини через задньо-бічний доступ у шостому міжребровому просторі. Ін'єкцію судин венозної системи здійснювали на нефіксованих трупах плодів. У 4-5 місячних плодів рентгеноконтрастну суміш вводили через катетер, уведений у проксимальну частину верхньої порожнистої вени. Використовували доступ – передньо-бічну торакотомію справа в VI міжреберному просторі. У плодів віком більше 6 місяців ВУР суміші вводили через пупкову вену.

**2.2.3. Рентгенографія.** Для вивчення особливостей будови структур очної ямки у плодів людини застосовували метод рентгенографічного дослідження. Після фіксації препаратів у формаліні упродовж 20 діб проводили оглядову рентгенографію на апараті ER-750B. При цьому напруга на трубці становила 40-50 кВ, сила струму – 25-50 мА, фокусна відстань – 90 см, експозиція – 25-34 с. Для вивчення артерій і вен одночасно на одному препараті поліконтрастні суміші готували на основі рентгенконтрастної речовини та барвника.

**2.2.4. Макроскопія.** Макроскопію здійснювали під контролем збільшувальної оптики на фіксованих препаратах [162]. Для фіксації готували три види розчинів формаліну: 5 %, 10 % та забуферений нейтральний розчин (формалін (40% розчин формальдегіду) – 100 мл, однозаміщений натрію фосфат – 4 г, безводний двоаміщений натрію фосфат – 6,5 %, вода дистильована – до 1000 мл).

Перед фіксацією забирали матеріал для гістологічного дослідження і фіксували його в забуференому нейтральному формаліні. Для запобігання забруднення розчину кров'ю, меконієм, фрагментами плодових оболонок, ін'єкційними сумішами і розчинниками, свіжий препарат ретельно промивали і, обережно розітнувши порожнини тіла невеликими розрізами, занурювали в 5% розчин формаліну для "проміжної" фіксації при 5° С на 3 доби. У порожнини тіла плода вводили іригатори. Завдяки цьому надалі значно полегшувалися рентгенографічне та макроскопічне дослідження. Остаточна фіксація і зберігання препаратів між етапами дослідження тривали в 10% розчині формаліну.

Під контролем збільшувальної оптики ( $2^x$ - $3^x$ ) відпрепарувували очну ямку, починаючи від її зовнішніх країв. Обережно видаляли шкіру з підшкірною жировою клітковиною та повіками, намагаючись не пошкодити м'яз-підіймач верхньої повіки та кутові судини. Заповнені сумішшю судини набагато легше ідентифікувати і виділяти з оточуючих тканин без порушення їхньої цілісності. Усі етапи дослідження фотодокументували. Дані вимірювань та виявлені топографо-анатомічні особливості заносили в протокол, а згодом систематизували в електронні таблиці для математичної та статистичної обробки.

**2.2.5. Гістологічне дослідження.** Гістологічне дослідження структур очної ямки зародків та передплідів людини здійснювали за допомогою виготовлення та вивчення під світловим мікроскопом серій півтонких зрізів [163]. Проводили мікроморфометрію, із серій послідовних гістотопогра-

фічних зрізів робили графічні та тривимірні комп'ютерні реконструкції, виготовляли мікрофотографії.

Фіксовані в забуференому нейтральному формаліні фрагменти органо-комплексів із структурами очної ямки промивали проточною водою упродовж однієї доби. Для уникнення набряку сполучної тканини препарати обробляли також 5 % розчином сірчаноокислого натрію. Зневоднення препаратів здійснювали шляхом проведення їх через батарею етилового спирту зростаючої концентрації (від 30° до абсолютного спирту включно). Заливали препарати у парафін. Як проміжне середовище між абсолютним спиртом та парафіном використовували ксилол. Із парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли серії гістологічних зрізів завтовшки 5-10 мкм. Гістологічні зрізи проводили в одній із трьох взаємно перпендикулярних площин (фронтальній, сагітальній, горизонтальній), що давало змогу точно визначити будову різних частин очної ямки. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, борним карміном, імпрегнували сріблом. Після забарвлювання гістологічні зрізи заключали під покривні скельця у канадський бальзам [164]. Виготовлені препарати через 1-2 доби вивчали під мікроскопом та фотодокументували.

**2.2.6. Тривимірне комп'ютерне реконструювання.** Із кожної серії гістотопографічних зрізів виготовляли тривимірні комп'ютерні реконструкції для вивчення просторової будови та топографії структур очної ямки [165, 166]. Для цього за загальноприйнятою методикою виготовляли парафіновий блок із препаратом, закріплювали його в об'єктотримачі мікротома, задавали товщину виконання послідовних зрізів – від 7 до 10 мкм. На штативі закріплювали цифрове мікрофотографічне устаткування, фокусували оптичну систему на поверхні блока (оптична вісь її повинна бути перпендикулярною до площини руху мікротомного леза), кадрували зображення, моделювали освітлення. Поліхромна ін'єкція кровоносних судин, яку ми виконували плодам, значно полегшує ідентифікацію артерій і вен (рис. 2.1, 2.2).

Після кожного робочого руху мікротомного леза фотографували поверхню парафінового блоку з препаратом. На перший кадр фотографували мікрометричну шкалу в площині зрізу з метою масштабування та калібрування морфометричного модуля комп'ютерної програми для реконструювання та морфометрії. З окремих зрізів виготовляли гістологічні препарати. Із серії отриманих цифрових зображень за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення (Virtual Anatomist) виготовляли тривимірну комп'ютерну модель досліджуваної анатомічної структури, виконували морфометрію.

Для побудови тривимірного комп'ютерного зображення виконували зіставлення та контурування анатомічних структур на серійних зображеннях за допомогою графічного маніпулятора Wacom, потім здійснювали поверхневий рендерінг. Тривимірна модель дозволяє чітко уявити їх форму, взаєморозміщення, відносні розміри тощо. Крім того, програмне забезпечення для побудови реконструктивних моделей надає можливість проводити морфометрію – визначати розміри, кути, площу, об'єм анатомічних структур.

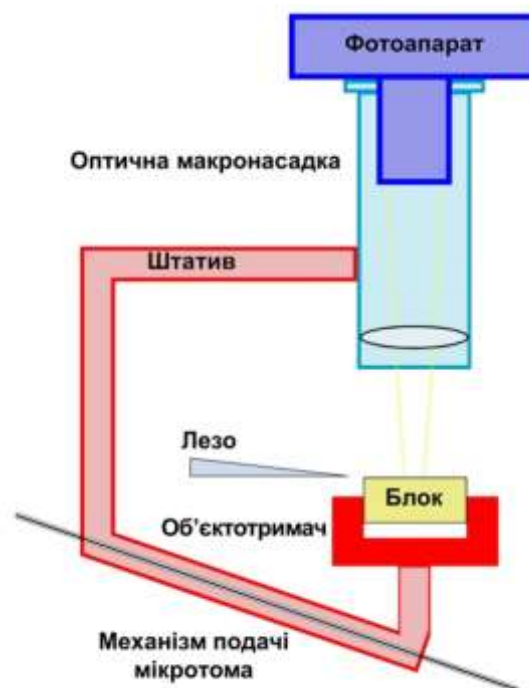


Рис. 2.1. Схема пристрою для тривимірного комп'ютерного реконструювання мікроскопічних структур.

Алгоритм виготовлення тривимірної комп'ютерної реконструкції одночасно з гістологічними препаратами представлений на рис. 2.3 і має таку послідовність операцій:

1. Оцифрування зрізів (отримання серії послідовних зрізів у вигляді графічних файлів);
2. Завантаження серії файлів у комп'ютерну програму для реконструювання;
3. Калібрування серії (визначення розміру пікселя та вокселя);
4. Сегментація (обведення на кожному зрізі структур, які вивчаються);
5. Рендерінг (об'ємний чи поверхневий) – створення просторової моделі.



Рис. 2.2. Програмно-апаратний комплекс для тривимірного комп'ютерного реконструювання мікроскопічних структур за серією мікротомних зрізів:

- 1 – парафіновий блок з препаратом; 2 – мікротом; 3 – механізм подачі; 4 – мікротомне лезо; 5 – цифрова фотокамера; 6 – макроскопічна фотонасадка; 7 – освітлювач; 8 – фотоштатив на механізмі подачі мікротома; 9 – зображення мікрометричної шкали у вікні програми для тривимірного реконструювання; 10 – водяна баня для зрізів.

Для того, щоб комп'ютерна реконструкція відповідала всім пропорціям оригінала та для уникнення похибок під час її морфометрії, проводили калібрування кожної серії послідовних графічних файлів. У комп'ютерну програму вводили розміри пікселя (координати X, Y) та розмір вокселя (координата Z) графічного файлу. Наприклад, якщо ширина кожного графічного файлу послідовної серії, яка підлягає реконструюванню, дорівнює 1200 пікселів, що, відповідно до мікрометричної лінійки, є тотожним 19 мм, то розмір одного пікселя дорівнює 0,0158 мм (19:1200). Розмір вокселя – це міра товщини зрізу (координата Z), залежить від товщини препарата та кількості виготовлених з нього зрізів.

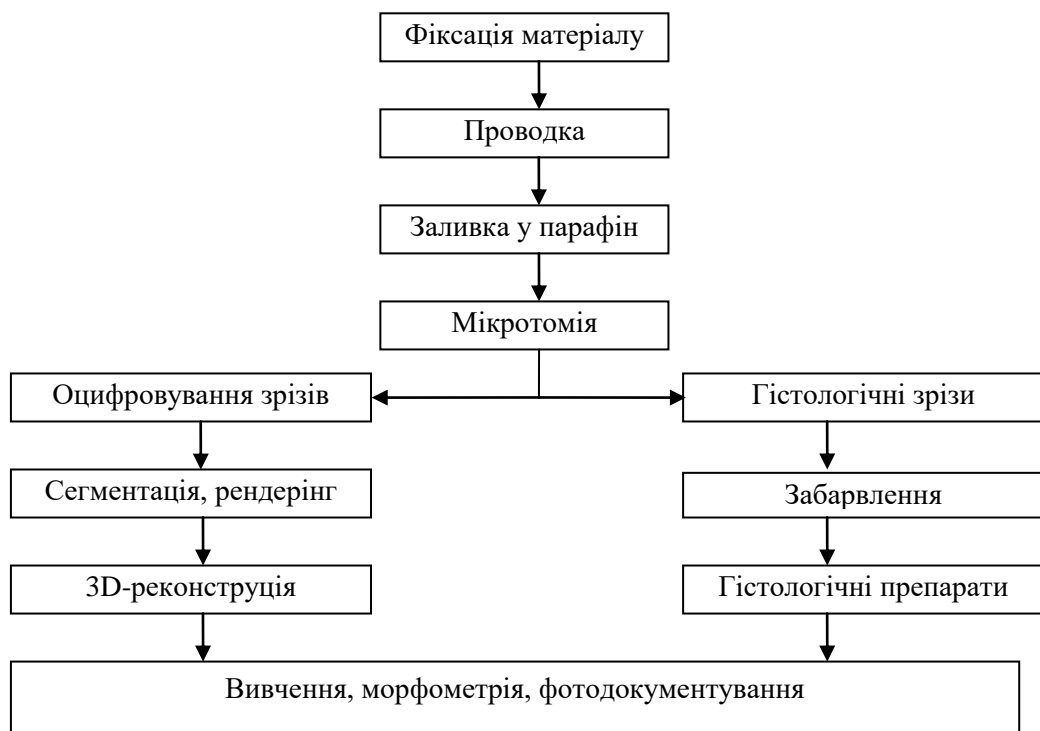


Рис. 2.3. Алгоритм етапів гістологічного дослідження та тривимірного комп'ютерного реконструювання.

Наприклад, товщина препарата – 4 мм, а кількість виготовлених зрізів (графічних файлів) – 350. У такому випадку розмір вокселя дорівнює 0,0114 мм (4:350). Наш досвід свідчить, що недоцільно завантажувати в програму для реконструювання всю серію зрізів, оскільки ручна сегментація кількох

сотень файлів трудомістка, а їхній рендерінг вимагає колосальних ресурсів комп'ютера. Найкращі результати отримані під час обробки серії з 60-80 файлів. Для цього ми відбирали кожен третій чи кожен четвертий файл та перерахувати розмір вокселя. Наприклад, із 350 файлів-зрізів, виготовлених із препарата товщиною 4 мм, ми відібрали кожен 5-й зріз, тобто 70 файлів. У такому разі розмір вокселя дорівнює 0,058 (4:70).

Із серії цифрових зображень за допомогою відповідного програмного забезпечення виготовляли тривимірну реконструкційну модель досліджуваних структур і проводили морфометрію. Головними перевагами способу є: 1) простота виготовлення послідовної серії цифрових зображень анатомічного препарату; 2) вирішення проблеми дотримання послідовності та точного зіставлення зображень; 3) можливість точно вимірювати кути між анатомічними структурами та їх розміри в потрібних площинах.

**2.2.7. Морфометрія.** Вимірювання розмірів здійснювали за допомогою штангенциркуля, транспортиру, окуляра з мікрометром. Довжину визначали як найбільший краніокаудальний розмір, ширину – як найбільший поперечний, а товщину – найбільший передньозадній розмір органа. Визначали об'єм очної ямки за допомогою морфометричних інструментів спеціалізованого програмного забезпечення для тривимірного реконструювання.

**2.2.8. Статистичний аналіз** матеріалів морфологічного дослідження проводився з використанням обчислювальної техніки з програмним забезпеченням у вигляді математичного апарата електронних таблиць «StatPlus 2005 Professional 3.5.3» (Analyst Soft). Для аналізу отриманих даних використовували загальноприйняті методи дескриптивної статистики та кореляційного аналізу.

При обробці результатів, що потрапляли під нормальний розподіл, використовували методи варіаційної статистики з вирахуванням середньої арифметичної величини та середньоквадратичної помилки середньої арифметичної. Вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою критерія надійності Ст'юдента ( $t$ ). Для твердження про вірогідність



відмінностей бралася загальноприйнята в медико-біологічних дослідженнях величина рівня вірогідності –  $p < 0,05$ .

Для вивчення взаємозв'язків між різними показниками проводився кореляційний аналіз з вирахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона, який характеризує напрямок та силу зв'язків, у невеликих вибірках – коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. До уваги брали тільки показники з величиною рівня вірогідності  $p < 0,05$ .

### **Матеріали розділу оприлюднені в наукових джерелах:**

1. Бойчук ТМ, Цигикало ОВ, Столяр ДБ, Козарійчук НЯ. Поплавець для охолодження парафінових блоків. Здобутки раціоналізаторів ВДНЗУкраїни «БДМУ» 2014-2018 рр., присвячується 75-річчю Буковинського державного медичного університету. Чернівці: Медуеіверситет; 2019: 291-292.

2. Патент України на корисну модель А61 В 3/00, № 130909. Спосіб вимірювання порогової частоти злиття мерехтінь. Клепіковський АВ, Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Андрущак ЛА. Заявл. 18.07.2018; Опубл. 26.12.2018. Офіційний бюл. № 24.

3. Патент України на корисну модель А61 В 3/00, А61 Р 27/02 (2006.01), № 130908. Прилад для вимірювання порогової частоти злиття мерехтінь. Клепіковський АВ, Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Андрущак ЛА. Заявл. 18.07.2018; Опубл. 26.12.2018. Офіційний бюл. № 24.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ ДЖЕРЕЛ ЗАКЛАДКИ ТА МОРФОГЕНЕЗУ СТРУКТУР ОЧНОЇ ЯМКИ В ЗАРОДКОВОМУ ПЕРІОДІ РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ

Розвиток ділянки очної ямки з органом зору передуює процесу диференціації зачатка переднього відділу нервової трубки з трьох мозкових міхурів (переднього, середнього та заднього) у п'ять завдяки розділенню середнього та заднього мозкових міхурів. Так, на початку 3-го тижня ВУР добре помітні три окремі популяції черепно-мозкових клітин нервового гребеня (передній, середній і задній мозок). Також у ембріонів цього вікового періоду розвитку спостерігається сегментація, або округлення, параксіальної мезодерми (мезодерми, яка безпосередньо прилягає до обох боків нервової трубки) на соміти. Сомітні сегменти, які розташовані каудально до зачатка внутрішнього вуха (постотичні соміти), мають чіткий виріз і чітко визначені мезодермальні блоки. На відміну від сомітів, сомітомери мають вигляд блоків з нечіткими межами. Із переднього мозкового міхура утворюється проміжний та кінцевий мозок.

Процеси закладки очного яблука спостерігаються вже на початку 3-го тижня ВУР (ембріони 3,3 і 3,6 мм ТКД), коли у зародків вперше простежуються зорові борозни у вигляді інвагінації внутрішньої поверхні проміжного мозку (рис. 3.1).

Поступове поглиблення борозен викликає утворення зорових випинань, які згодом трансформуються у добре помітні зорові ямки. На цій стадії розвитку не простежуються ознаки очної ямки, за винятком пухкої сітки недиференційованих мезенхімальних клітин.

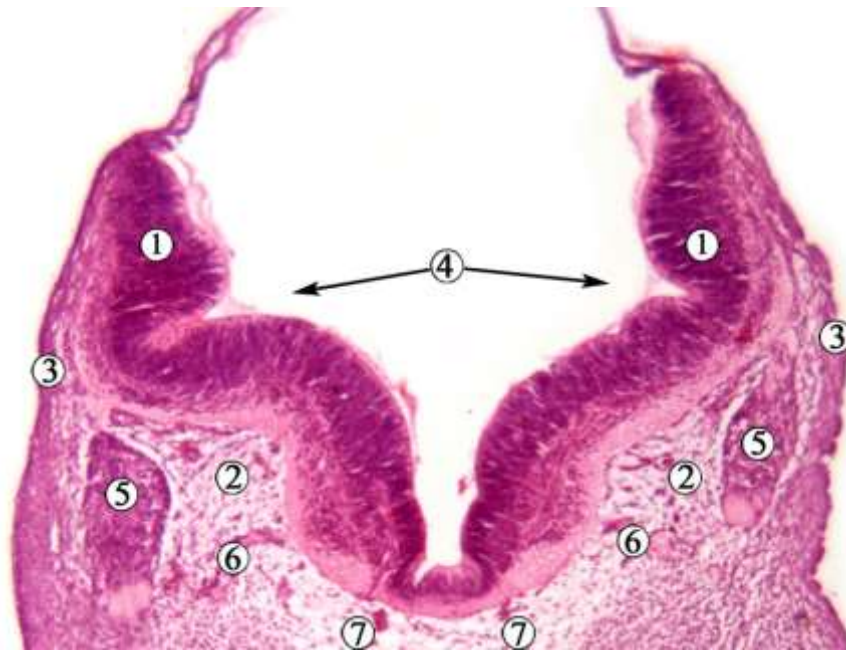


Рис. 3.1. Фронтальний зріз зародка людини 3,6 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x120:

1 – нейроектодерма проміжного мозку; 2 – мезенхіма; 3 – покривна ектодерма; 4 – зорові ямки; 5 – зачаток трійчастого нерва; 6 – зачаток лицевого нерва; 7 – зачаток внутрішньої сонної артерії.

У момент, коли бічні випини нейроектодерми проміжного мозку (очні міхурці) досягають ектодермального покриву зародка, визначається закладка органа зору та очноямкової ділянки, яка представлена місцем щільного контакту нейроектодерми стінки очного міхурця з прилеглою покривною ектодермою, а також оточуючою це місце контакту мезенхімою. У ембріонів 3,5 мм ТКД спостерігається зачаток очного стебла, як результат трансформації місця зв'язку ділянки закладки очного яблука з мозком (рис. 3.2).

Наприкінці 3-го – початку 4-го тижня ВУР (зародки 3,6 та 4,0 мм ТКД) зорові ямки спрямовані назовні від головного мозку, до покривної ектодерми. Два бічні випини, спричинені розширенням назовні зорових ямок, стають мішечкоподібними утвореннями – очними міхурцями (рис. 3.3).

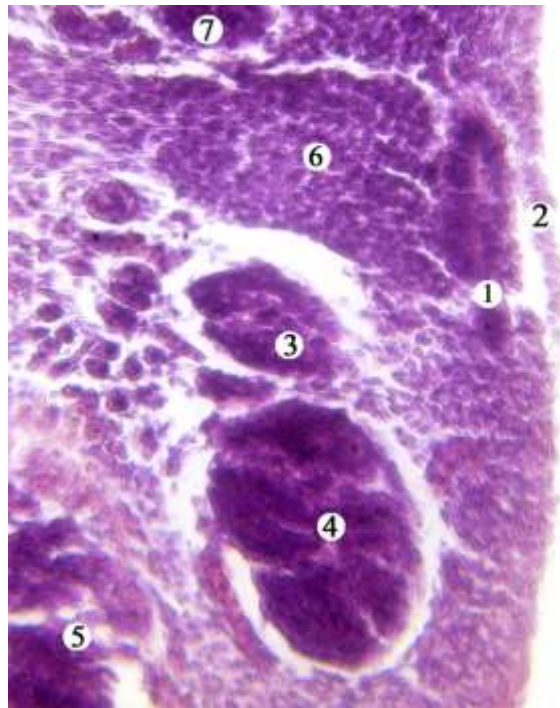


Рис. 3.2. Фронтальний гістологічний зріз головного кінця зародка людини 3,5 мм ТКД (права половина). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: x250:

1 – нейроектодерма очного міхурця; 2 – ектодермальна кришталікова плакода; 3 – закладка VII черепного нерва; 4 – закладка VIII черепного нерва; 5 – нейроектодерма середнього мозку; 6 – зачаток очного стебла; 7 – нейроектодерма кінцевого мозку.

На цьому етапі кут між умовними лініями, проведеними через оптичну вісь зорових міхурців, становить  $180^\circ$ . Звуження зорового міхурця у місці його прикріплення до стінки переднього мозку утворює зорове стебло. У цей період розвитку воно досить коротке, і є зачатком зорового нерва. На гістологічних препаратах зорове стебло на цій стадії розвитку є порожнистою структурою, стінки якої складаються з одного шару недиференційованих нейроектодермальних епітеліальних клітин. Закладка зорового нерва відрізняється від зорового стебла тим, що він має широкий центральний просвіт, який вільно сполучається з порожниною зорового міхура і переднього мозку на обох кінцях.

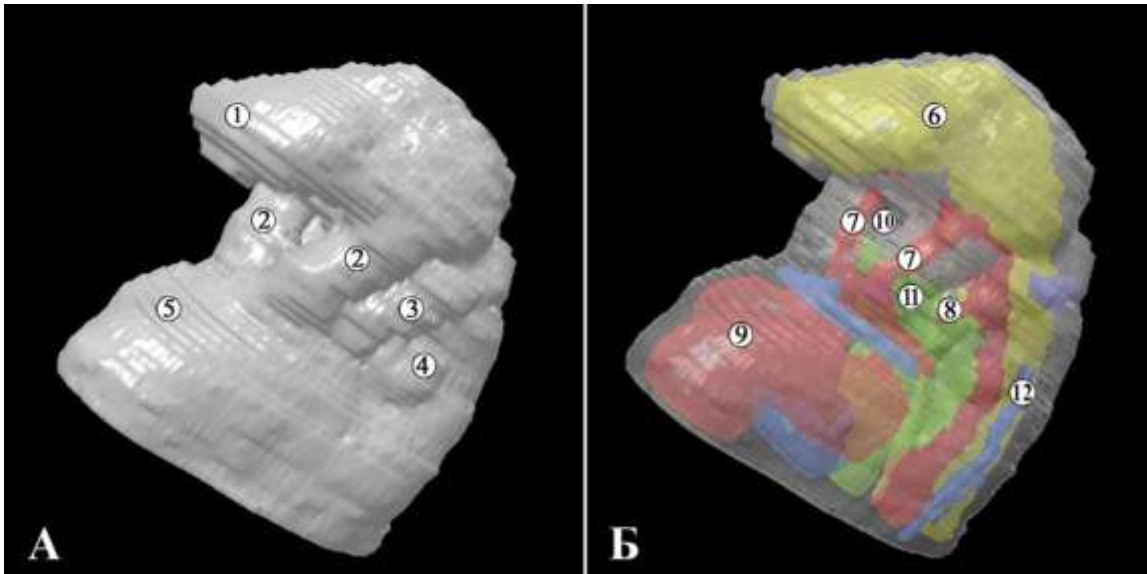


Рис. 3.3. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої половини зародка людини 4,0 мм ТКД. Ліва передньобічна проекція. А – зовнішні контури (ектодерма); Б – внутрішні нейроектодермальні, мезодермальні та ендодермальні структури. Зб. x12:

1 – лобовий відросток; 2 – I (нижньощелепна) зяброва дуга; 3 – II (під'язикова) зяброва дуга; 4 – III зяброва дуга; 5 – серцевий виступ; 6 – зоровий міхурець; 7 – дорсальні аорти; 8 – I аортальна дуга; 9 – серце; 10 – глоткова мембрана; 11 – ендодермальний зачаток первинної кишки; 12 – прекардинальна вена.

На 4-му тижні ВУР відбуваються процеси формоутворення лица внаслідок злиття 5 лицевих відростків – непарного лобового та парних верхньощелепного та нижньощелепного відростків. Тривимірні реконструкції 4-тижневих зародків людини продемонстрували той факт, що межі між цими лицевими відростками слабо виражені.

Вважаємо, що на даному етапі розвитку зоровий міхурець є топографічним осередком, своєрідним морфологічним орієнтиром для клітинної міграції та диференціації, перебігу процесів гістогенезу, які в подальшому призведуть до утворення очного яблука та суміжних структур (очної ямки,

зовнішніх м'язів очного яблука, судин та нервів), тому кінець 4-го місяця ВУР можна вважати часом утворення закладок очної ямки у людини і тому його слід вважати критичним періодом морфогенезу органа зору та асоційованих структур у цілому.

У зародків 4,0-5,0 мм ТКД (4-й тиждень ВУР) спостерігаються структурні перетворення тканин в місці контакту нервової тканини очного міхурця та ектодерми кришталикової плакоти. Нервова тканина продовжує випинатися в прилеглу мезенхіму в напрямку ектодерми, а ектодерма кришталикової плакоти потовщується, інвагінує прилеглу нейроектодерму, що призводить до утворення кришталикових ямок та початку утворення очних келихів (рис. 3.4).

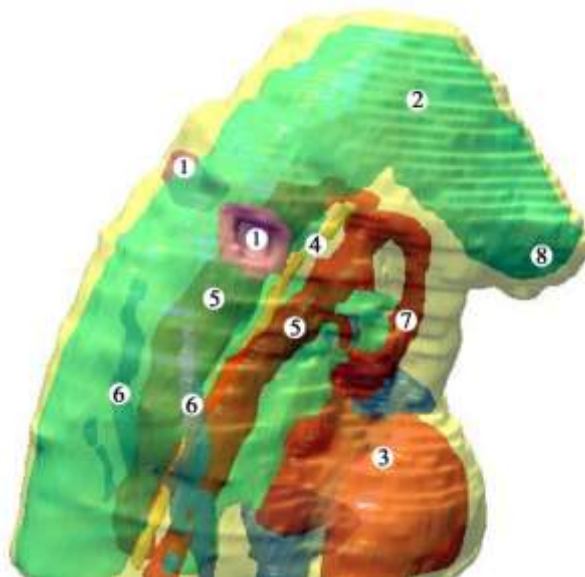


Рис. 3.4. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої половини зародка людини 4,5 мм ТКД. Права задня проекція. Зб.: x20:

1 – кришталикові ямки; 2 – зачаток головного мозку; 3 – зачаток серця; 4 – нотохорд; 5 – дорсальні аорти; 6 – кардинальні вени; 7 – аортальні дуги; 8 – лобовий відросток.

З середини 4-го тижня ВУР внутрішня сонна артерія (ВСА) виходить із злиття дорсальної аорти та артерій зябрових дуг. Вона розділяється на 2

основні відділи біля верхівки очного міхурця: каудальний відділ, який утворює задню сполучну артерію, і черепний відділ, який вигинається навколо основи очного міхурця і віддає кілька гілок до зачатків мозку і лицевого відділу голови (рис. 3.5). Зачаток верхньощелепної артерії бере свій початок від майбутнього печеристого сегмента ВСА. У судинному сплетенні навколо очного міхурця з'являється кілька коротких гілок, які походять із зачатків верхньощелепної артерії, ВСА.

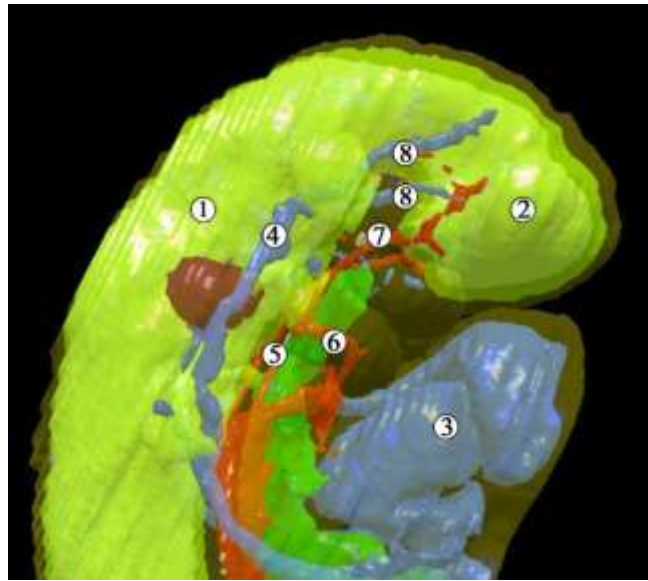


Рис. 3.5. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої половини зародка людини 4,7 мм ТКД. Права проекція. Зб.: x20:

1 – зоровий міхурець; 2 – зачаток головного мозку; 3 – зачаток серця; 4 – кардинальна вена; 5 – дорсальні аорти; 6 – II зяброва артерія; 7 – зачаток внутрішньої сонної артерії; 8 – серединна вена голови.

Ймовірно, серед острівців локального ангиогенезу навколо зачатка очного яблука є зачатки вен, але гістологічно вони не розрізняються від артеріальних острівців. На цьому етапі ВУР не помітно різниці між артеріями і венами навколо всього зачатка головного мозку. Це можна пояснити тим, що ще не розпочався розвиток венозних «позаорганних» судин та ускладнення будови системи приток прекардинальних вен. Наприкінці 4-го

тижня ВУР на гістологічних зрізах та тривимірних реконструкціях зародків добре помітне примітивне венозне сплетення, яке охоплює зачаток головного мозку, і яке на цьому етапі розвитку з'єднане з непарною провізornoю серединною веною голови (*vena capitis medialis*) (див. рис. 3.5).

Мезенхіма оточує очні міхурці та очне стебло, і простягається від мозку до ектодермального покриву головної частини ембріону. У зародків людини 4,0 та 5,0 мм ТКД (4-й тиждень ВУР) вперше спостерігається ущільнення мезенхіми зачатка очноямкової ділянки, локалізоване навколо сполучення очного стебла з мозковим міхуром. Вважаємо що дана конденсація мезенхіми у вигляді перетинчастої пластинки, наближеної до зачатка головного мозку, не має безпосереднього анатомічного відношення до органа зору, і є зачатком ектоменінгеальної капсули.

На 5-му тижні ВУР (зародки 6,0-8,0 мм) відбуваються швидкі процеси структурних перетворень закладки органа зору. Очний міхурець зазнає активної інвагінації всередину себе, в результаті чого утворюється двошарова келихоподібна структура – очний келих (рис. 3.6). Ця інвагінація є асиметричною по окружності, або нерівною, що одночасно призводить до утворення борозни – зорової щілини, або зародкової щілини. На 5-му тижні ВУР стає помітною міграція зачатків очного яблука з їх початкового положення, яке спостерігається на 4-му тижні ВУР (180 ° – крайній гіпертелоризм) у напрямку до більш фронтального (лобового) положення. Отже, починається процес фронталізації очних яблук (рис. 3.7).

На початку 4-го тижня ВУР задній мозок (ромбенцефалон) ділиться на окремі сегменти – ромбомери. Цей віковий період і цей процес подальшої диференціації заднього мозку є початковим етапом появи джерел та морфогенезу черепних нервів. У результаті такої сегментації кожен ромбомер набуває свою власну частину черепного нервового гребеня, а отже і молекулярних шляхів, які зазвичай не перетинають межі ромбомерів, тим самим направляючи відповідні аксони у заздалегідь визначене стереотипне місце.





Рис. 3.6. Фронтальний зріз лівої половини голови зародка 9,0 мм ТКД (початок 6-го тижня ВУР). Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: x40: 1 – зачаток очного яблука; 2 – очне стебло; 3 – кришталіковий міхурець; 4 – склиста артерія.

Чутливі та рухові нерви в зачатку очної ямки походять з двох різних джерел – ромбомера (клітин черепної частини нервового гребеня) та ектодермальних плакод, які є пластинчастими ущільненнями поверхневої ектодерми.

У зародків 7,0 і 7,5 мм ТКД (5-й тиждень ВУР) відбувається поступова інвагінація кришталікових плакод у прилеглу мезенхіму, що призводить до перетворення їх в кришталікові ямки, а потім – у кришталікові міхурці. Останні починають відшнуровуватися від покривного епітелію голови, замикаються та перетворюються в епітеліальні тіла округлої форми, прилеглі до очних міхурців. Стінка їх інвагінується, внаслідок чого вони поступово перетворюються в двостінні келихи. Очні келихи за допомогою очних стебел з'єднані з порожниною переднього мозкового міхура. Як очні келихи, так і очні стебла знаходяться в клітинній масі мезенхіми. Очний келих сполучається з проміжним мозком через очне стебло. Згодом кришталікова плакода формує кришталік очного яблука, тоді як очний келих утворює сітківку та інші частини очного яблука (рис. 3.7).

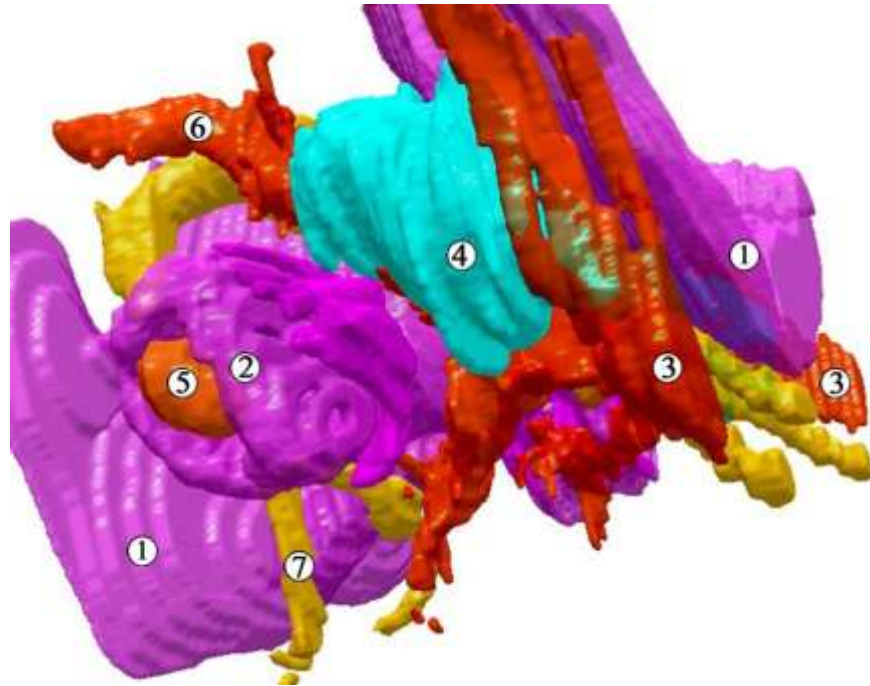


Рис. 3.7. Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої половини зародка людини 8,0 мм ТКД. Ліва задньо-бічна проекція. Зб.: x30:

1 – нейроектодерма зачатка голлоного мозку; 2 – очний келих; 3 – зачаток внутрішньої сонної артерії; 4 – зачаток трійчастого вузла; 5 – зачаток кришталика; 6 – задня сполучна артерія; 7 – зачаток лицевого нерва.

На 5-му тижні ВУР вперше помітні ознаки трибічного відділу трійчастого вузла, причому очний відділ з'являється першим (див. рис. 3.7). На цьому етапі ВУР війковий вузол також вперше визначається в зачатку очної ямки.

На цьому етапі розвитку зародка кровопостачання очної ямки все ще плексиформне. ВСА віддає примітивну дорсальну очну артерію у вигляді довгої гілки, яка прямує вздовж задньо-нижнього краю очного келиха. Примітивна дорсальна очна артерія видає 2 різні гілки – артерію склистого тіла (майбутню центральну артерію сітківки), яка проходить через зародкову щілину в очному келиху, і загальну скронеvu війкову артерію (майбутню задню бічну війкову артерію).

Серединна вена голови на цьому етапі вже не простежується, а примітивна мозкова венозна система стає поділеною на парні передні, середні та задні сплетення. Вони з'єднані з дефінітивною примітивною головною веною – бічною веною голови. Ця вена має головну притоку – примітивну верхньощелепну вену, яка тісно пов'язана з зачатком очного яблука і трійчастим вузлом. На ранніх стадіях розвитку зародка ця вена дренує більшу частину зачатка очної ямки та нюхову ділянку.

Найбільш ранніми ознаками зовнішніх м'язів очного яблука є дві ділянки мезенхімальної конденсації, тобто 2 популяції мезодермальних клітин. Перша – це ростральні сомітомери несегментованої параксиальної мезодерми голови – джерела закладки бічного прямого та верхнього косого м'язів (іннервуються відповідно відвідним та блоковим нервами). Друга – це прехордальна мезодерма голови, яка є джерелом закладки присереднього прямого, нижнього прямого, верхнього прямого та нижнього косого м'язів (іннервуються окооруховим нервом) (рис. 3.8).

Закладка м'язів очного яблука виявлена наприкінці 5-го тижня ВУР, коли у зародків 7,0 та 7,5 мм ТКД у прилеглий мезенхімі позаду очних келихів і навколо очних стебел з'являються осередки ущільнення клітин мезодерми неправильної видовженої форми.

У 6-тижневих зародків (9,0-13,5 мм ТКД) спостерігаються перші ознаки остеогенезу навколо основного нервового та вісцерального вмісту зачатка очної ямки. На тривимірних реконструкціях виявлені зачатки 7 кісток, які утворюють очну ямку, а також більшість кісток склепіння та основи черепа. Зачатки кісток очної ямки містять сітку з дрібних зон скостеніння в центрі, розділених великими неосифікованими ділянками. Кожен зачаток кістки складається з тонкої перетинчастої мезенхімальної капсули – своєрідної моделі, над якою окремі кістки розвиваються як шляхом перетинчастого, або прямого остеогенезу, так і хрящового, або непрямиго остеогенезу. Окремі зони скостеніння поступово наближаються одна до одної, залишаючи між собою нескостенілі шви.

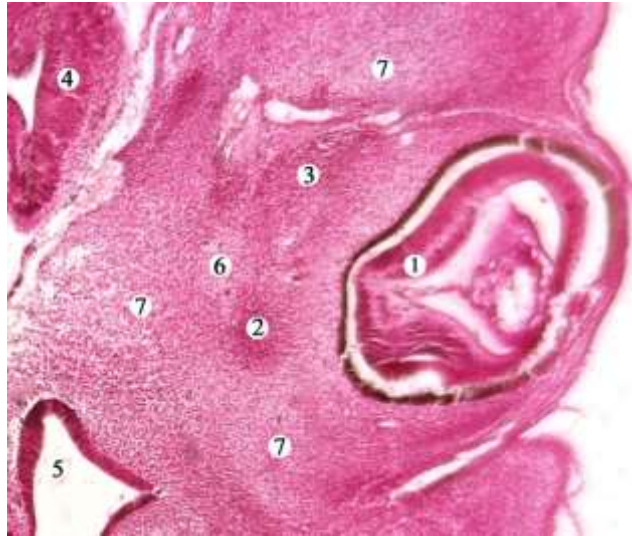


Рис. 3.8. Фронтальний зріз лівої частини голови зародка людини 7,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: х60:  
 1 – зачаток очного яблука; 2 – ущільнення прехордальної мезодерми; 3 – ущільнення параксиальної мезодерми; 4 – головний мозок; 5 – порожнина стомодеума; 6 – зачаток зорового нерва; 7 – мезенхіма голови.

Найпершою кісткою у складі очної ямки з'являється верхня щелепа, яка спочатку виглядає одиночним центром скостеніння або ж тонкою смужкою кісткової тканини над зубною пластинкою майбутнього ікла (рис. 3.9). За винятком клиноподібної та решітчастої кісток, кістки очної ямки розвиваються шляхом прямого, перетинчастого, скостеніння (рис. 3.10).

Наприкінці 6-го тижня ВУР (зародки 12,0-13,5 мм ТКД) краї зорової щілини зливаються. Внаслідок цього процесу, який розпочинається центрально і прогресує в обидві сторони, артерія склистого тіла та оточуюча її мезенхіма замикається у центрі очного стебла. Тонкі, видовжені мезенхімальні клітини, ймовірно, похідні нервового гребеня, починають оточувати зорове стебло наприкінці 6-го тижня ВУР. Ці клітини є зачатком оболонки зорового нерва.

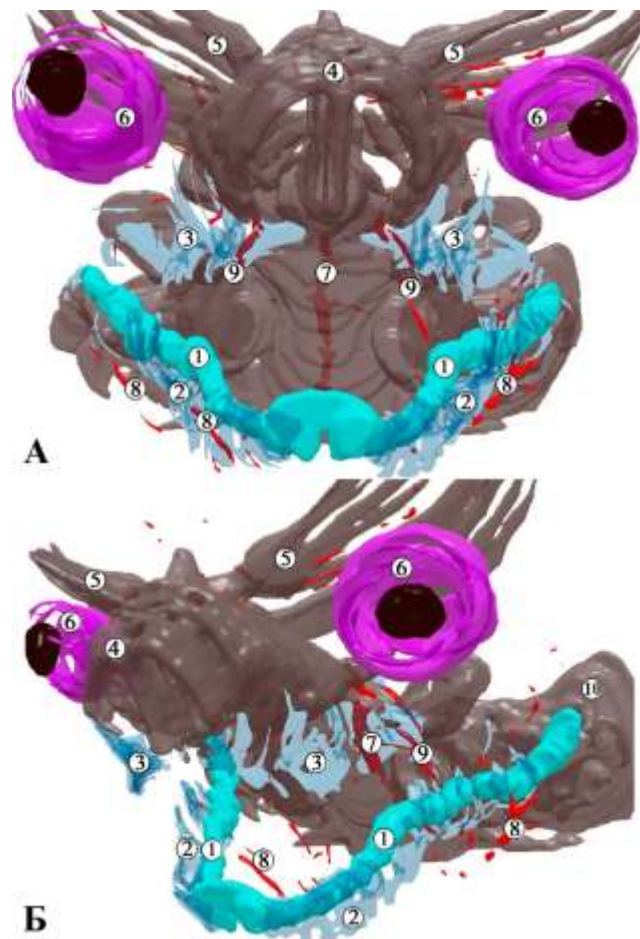


Рис. 3.9. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови зародка людини 13,5 мм ТКД. А – передня проекція, Б – ліва передньо-бічна проекція. Зб.: x15:

1 – хрящ Меккеля; 2 – осередки остеогенезу нижньої щелепи; 3 – осередки остеогенезу верхньої щелепи; 4 – носова капсула; 5 – хрящові зачатки кісток черепа; 6 – очні яблука; 7 – основна артерія; 8 – нижня коміркова артерія; 9 – верхньощелепна артерія; 10 – хрящ вушної капсули.

У цей віковий період відбувається інтенсивний ріст черепних нервів, ромбенцефалон (задній мозок) займає майже половину зачатка головного мозку, і всі черепні нерви з III по XII пару добре визначаються на тривимірних реконструкціях і серіях гістологічних зрізів. Трійчасті волокна утворюють 3 товсті пучки. Наприкінці 6-го тижня ВУР (зародки 12,0-13,5 мм ТКД) також можна розпізнати всі основні гілки лицевого нерва, крім його колінцевого вузла.

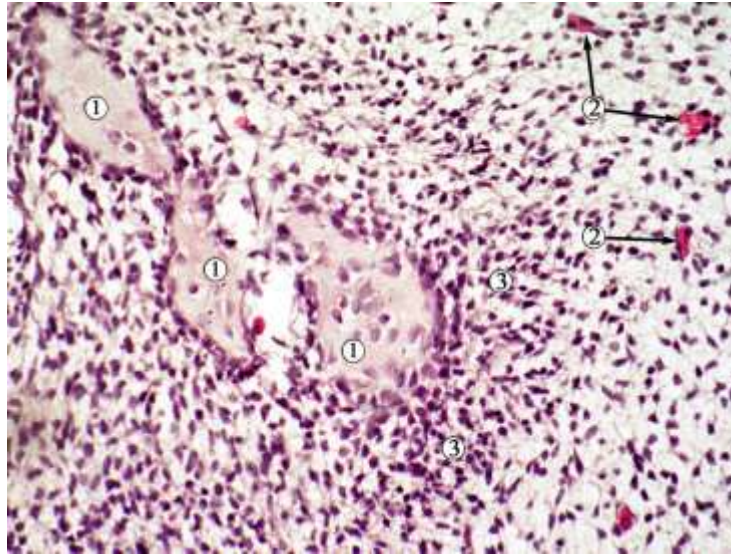


Рис. 3.10. Гістологічний зріз верхньої щелепи зародка 13,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: x190:

1 – остеогенні острівці, 2 – конденсована мезенхіма навколо остеогенних острівців, 3 – кров'яні острівці.

Протягом 6-го тижня ВУР плексиморфне артеріальне сплетення, яке постачає очний келих та очноямкову ділянку, збільшується. Воно забезпечується двома очними артеріями (рис. 3.11), які чітко визначаються в зачатку очної ямки – більшою дорсальною очною артерією, яка вже виявляється на 5-му тижні ВУР, та меншою вентральною очною артерією, яка виникає пізніше за дорсальну, і на більш високому рівні. Вентральна очна артерія віддає загальну носо-війкову артерію (зачаток дефінітивної задньої присередньої війкової артерії). Примітивна верхньощелепна артерія регресує протягом 6-го тижня ВУР.

На цій же стадії ВУР уперше виявлена стремінцева артерія, яка є гілочкою артерії склистого тіла (див рис. 3.11), і є основним джерелом артеріального кровопостачання зачатка очної ямки.

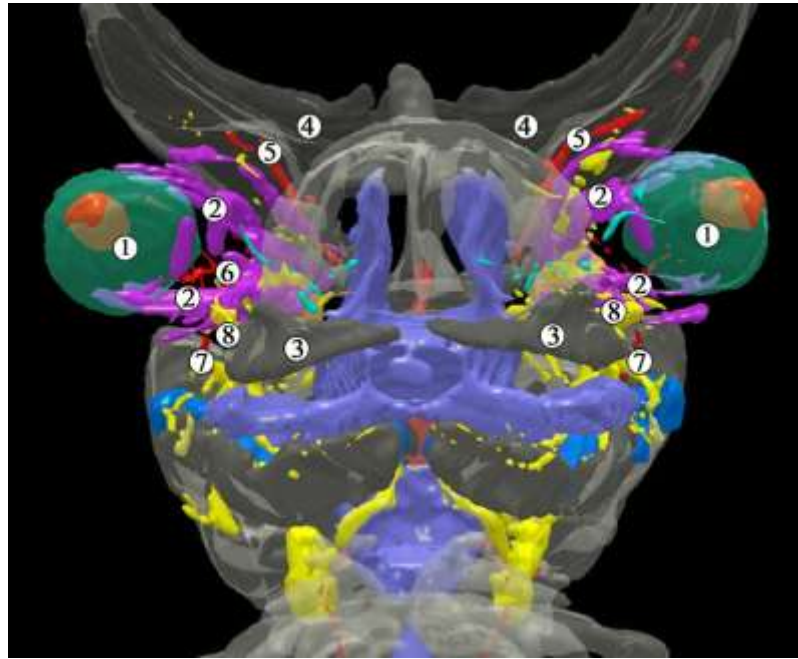


Рис. 3.11. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови зародка людини 13,5 мм ТКД. Передня проекція. Зб.: x15:

1 – зачаток очного яблука; 2 – зачатки зовнішніх м'язів очного яблука; 3 – зачаток верхньої щелепи; 4 – зачатки кісток мозкового відділу черепа; 5 – дорсальна очна артерія; 6 – артерія склистого тіла; 7 – вентральна очна артерія; 8 – зачатки черепних нервів.

Надзорова вена (примітивна надочноямкова або верхня очна вена) збирає кров з поверхневих тканин краніально і дорсально від очного яблука і тісно пов'язана з очним відділом трійчастого нерва. Подібно до верхньощелепної вени, вона також впадає в примітивну головну вену, але в цей віковий період очноямкові структури переважно дрениуються у верхньощелепну вену.

Завдяки комп'ютерному тривимірному реконструюванню з'ясовано форму мезодермальних зачатків м'язів очного яблука і початкові ознаки диференціювання кожного окремого м'яза, які згруповані у лійкоподібну структуру та охоплюють очне стебло. Розширений кінець лійки спрямований до очного яблука і закінчується попереду п'ятьма невеликими виступами (рис. 3.12).

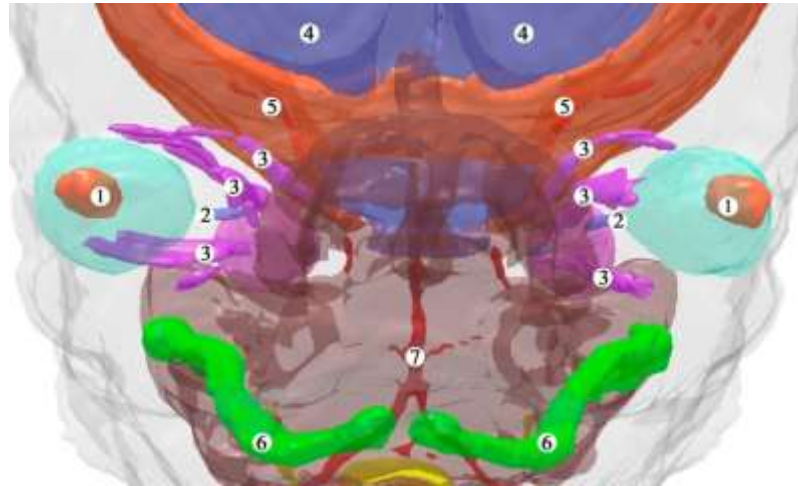


Рис. 3.12. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови зародка людини 13,5 мм ТКД. Передня проекція. Зб.: x25:

1 – зачатки очних яблук; 2 – зоровий нерв; 3 – зачатки зовнішніх м'язів очного яблука; 4 – півкулі головного мозку; 5 – зачаток кісток черепа; 6 – хрящ Меккеля; 7 – основна артерія.

Одночасно із закладкою м'язів очного яблука відбувається закладка і вrostання в очну ямку блокового та відвідного нервів. У зародковому періоді нами відзначено досить великий діаметр зазначених нервів відносно незначної товщини зачатків м'язів (рис. 3.13). Пізніше, в процесі подальшого розвитку, відбувається поступове переважання росту м'язів очного яблука щодо нервів, що забезпечують їх іннервацію.

Отже, процеси закладки очного яблука та очноямкової ділянки спостерігаються вже на початку 3-го тижня ВУР у вигляді зорових борозен – інвагінації внутрішньої поверхні проміжного мозку. Наприкінці 3-го – початку 4-го тижня ВУР утворюються два бічні випини, спричинені розширенням назовні очних ямок, – очні міхурці. На 4-му тижні ВУР спостерігаються кришталикової плакоти, потім кришталикові ямки та початок утворення очних келихів. На 4-му тижні ВУР починає формуватися система кровопостачання зачатка органа зору та очної ямки у вигляді позаорганних судин – гілок примітивної ВСА. Примітивне венозне сплетення визначається наприкінці 4-го тижня ВУР.



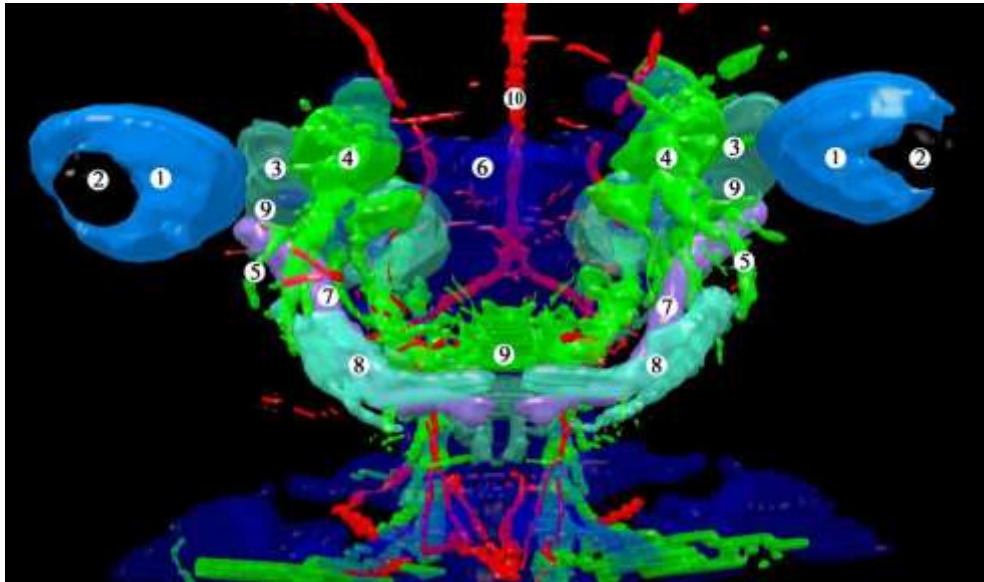


Рис. 3.13. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови передплода людини 13,0 мм ТКД (6-й тиждень ВУР). Передня проекція. Зб.: x25:

1 – очні яблука; 2 – кришталик; 3 – зоровий нерв; 4 – трійчастий нерв; 5 – лицевий нерв; 6 – зачаток кісток черепа; 7 – хрящ Меккеля; 8 – зачаток нижньої щелепи; 9 – спинний мозок; 10 – основна артерія.

Встановлено, що на 5-му тижні ВУР утворюється двошарова келихоподібна структура – очний келих, а також помітний трибічний відділ трійчастого вузла та війковий вузол. Перші ознаки закладок зовнішніх м'язів очного яблука виявлені на 5-му тижні ВУР, які походять з двох популяцій мезодермальних клітин. Перша – це ростральні сомітомери несегментованої параксиальної мезодерми голови – джерела закладки бічного прямого та верхнього косого м'язів (іннервуються відповідно відвідним та блоковим нервами). Друга – це прехордальна мезодерма голови, яка є джерелом закладки присереднього прямого, нижнього прямого, верхнього прямого та нижнього косого м'язів (іннервуються окоруховим нервом). Одночасно відбувається закладка і вrostання в очну ямку блокового та відвідного нервів. У 6-тижневих зародків спостерігаються перші ознаки остеогенезу навколо основного нервового та вісцерального вмісту зачатка очної ямки. На

тривимірних реконструкціях виявлені зачатки 7 кісток, які утворюють очну ямку, а також більшість кісток склепіння та основи черепа. На 6-му тижні ВУР відбувається інтенсивний ріст черепних нервів, добре помітні очні артерії, які постачають зачаток очного яблука та очноямкову ділянку.

**Матеріали розділу оприлюднені в наукових джерелах:**

1. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*, 2019; 18(3): 90-5. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep\\_2019\\_18\\_3\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2019_18_3_17).

2. Tsyhykalo OV, Oliinyk IYu, Kozariichuk NYa, Fedoniuk LYa, Fomina LV, Ocheretna OL, Piliponova VV. Peculiarities of the orbit morphogenesis at an early period of human ontogenesis. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(2):179-183.

3. Козарійчук НЯ, Цигикало АВ. Источники и хронологическая последовательность закладки структур глазницы человека. Мат. научно-прак. конф. «Актуальные проблемы гистологии, цитологии и эмбриологии», посвященной 60-летию организации кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ. 22 июня 2018, Гродно: ГрГМУ; 2018:56-59.

4. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Джерела та особливості розвитку структур очної ямки людини. Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2-4 жовтня 2019 р. Одеса: Бондаренко МО; 2019:172-174.

5. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NYa, Protsak TV, Zabrods'ka OS. Peculiarities of the morphogenesis and topography of the human orbit. Третя всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 9-11 жовтня 2019 року. Дніпро; 2019:145-146.

6. Козарійчук ПЯ, Цигикало ОВ, Кашперук-Карпюк ІС. Джерела та хронологічна послідовність розвитку структур очної ямки людини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,

приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» *«Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині»*, 24-25 жовтня 2019 року, Чернівці; 2019:185-188.

7. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Особливості розвитку структур очної ямки людини. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю *«Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини»* (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку). 9–11 квітня 2020 року, Тернопіль; 2020:96-97.

8. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NY. Peculiarities of eye morphogenesis in the embryonic and prefetal periods of human ontogenesis. Materials of the International Scientific Conference *«Actual issues of morphology»* dedicated to the 75th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, Chisinau, 30-31 October 2020, Chisinau, Republic of Moldova; 2020:93-105.

9. Козарійчук НЯ. Топографоанатомічні особливості закладки очної ямки в пренатальному періоді онтогенезу людини. Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. проф.-виклад. персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 10, 12, 17 лютого 2020 року. Чернівці: Медуніверситет; 2020:43.

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА БУДОВИ ЗОВНІШНІХ М'ЯЗІВ ОЧНОГО ЯБЛУКА, СУДИН ТА НЕРВІВ ОЧНОЇ ЯМКИ У ПЕРЕДПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

На 7-му тижні ВУР (передплоди 14,0-20,0 мм ТКД) інтенсивно зростають морфометричні показники голови відносно тулуба, що позначається і на розмірах очної ямки. Так, ширина центральної зони лиця (міжочноямкова відстань) становить біля 60% від його ширини.

Спостерігається нерівномірна динаміка росту очного стебла, яке видовжується, але стає тоншим, досягаючи на початку передплодового періоду розвитку діаметру 0,5 мм. Очне стебло втрачає просвіт (рис. 4.1), заповнюючись аксонами, які походять від гангліонарних клітин сітківки очного яблука і проникають через пігментний епітелій сітківки, оточуючи артерію склистого тіла.

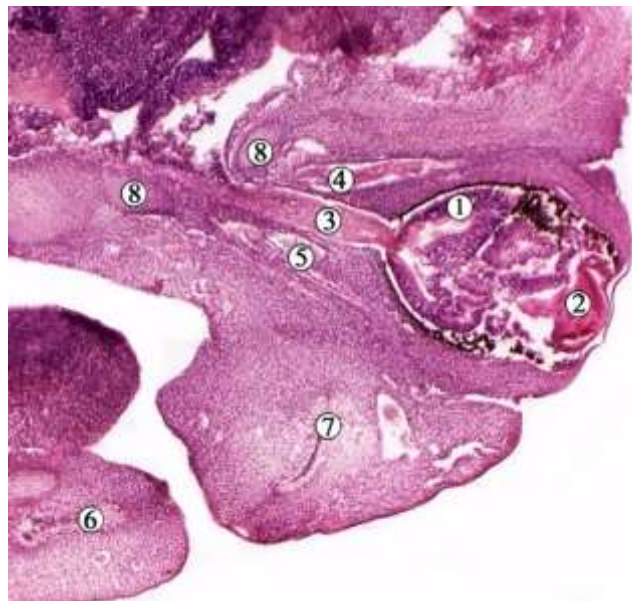


Рис. 4.1. Фронтальний зріз лівої частини голови передплода людини 14,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: х60:

1 – пігментна оболонка очного яблука; 2 – кришталик; 3 – зоровий нерв; 4 – верхній прямий м'яз; 5 – нижній прямий м'яз; 6 – нижня щелепа; 7 – осередки скостеніння верхньої щелепи; 8 – зачатки кісток основи черепа.

Спостерігається апоптоз та дезінтеграція нейроектодермальних клітин в очному стеблі. Навколо зачатка зорового нерва помітні подовжені мезенхімальні клітини, які утворюють суцільний компактний шар – зачаток мозкових оболонок.

Простежуються інтенсивні процеси перебудови та диференціації артеріального постачання структур очної ямки – проксимальні частини дорсальної та вентральної очних артерій регресують, внаслідок чого з'являється постійний стовбур очної артерії, але очноямкові гілки ще не простежуються. Крім передньої гілки стремінцевої артерії, яка на цій стадії розвитку є основним джерелом кровопостачання очної ямки, стремінцева артерія віддає нижню гілку, або верхньощелепно-нижньощелепну гілку. Передня гілка стремінцевої артерії входить в очну ямку через ВОЯЩ. Система артерії склистого тіла добре розвинута (рис. 4.2).

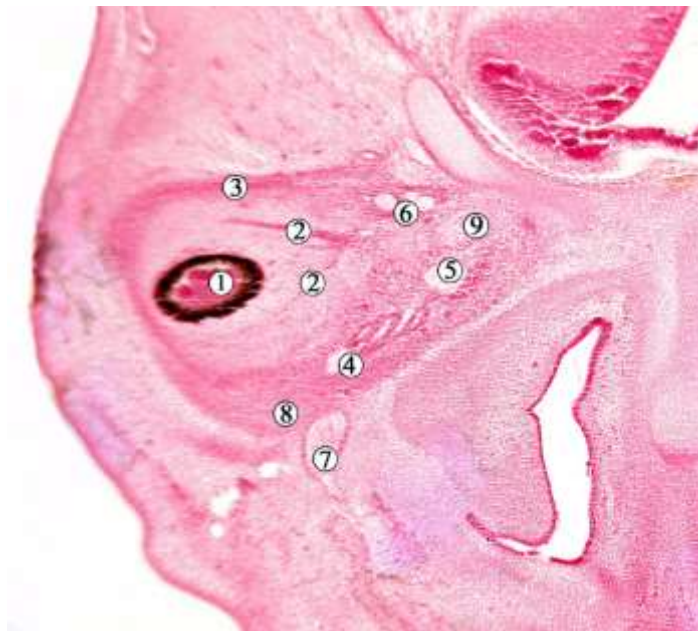


Рис. 4.2. Фронтальний зріз правої частини голови передплода 14,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: х60:

1 – зачаток очного яблука; 2 – гілки артерії склистого тіла; 3 – верхній прямий м'яз; 4 – нижня гілка окорухового нерва; 5 – війковий вузол; 6 – верхня гілка окорухового нерва та блоковий нерв; 7 – підочноямковий нерв; 8 – м'яз Мюллера 9 – зоровий нерв.

Поблизу очного стебла помітна гілка примітивної верхньощелепної вени, яка є зачатком центральної вени сітківки.

Наприкінці 7-го тижня ВУР чітко визначається черевце верхнього косоного м'яза, яке йде прямує уздовж бічної стінки носової капсули (рис. 4.3). Передня частина черевця верхнього косоного м'яза ледь помітна біля білкової оболонки, але блок неможливо ідентифікувати.

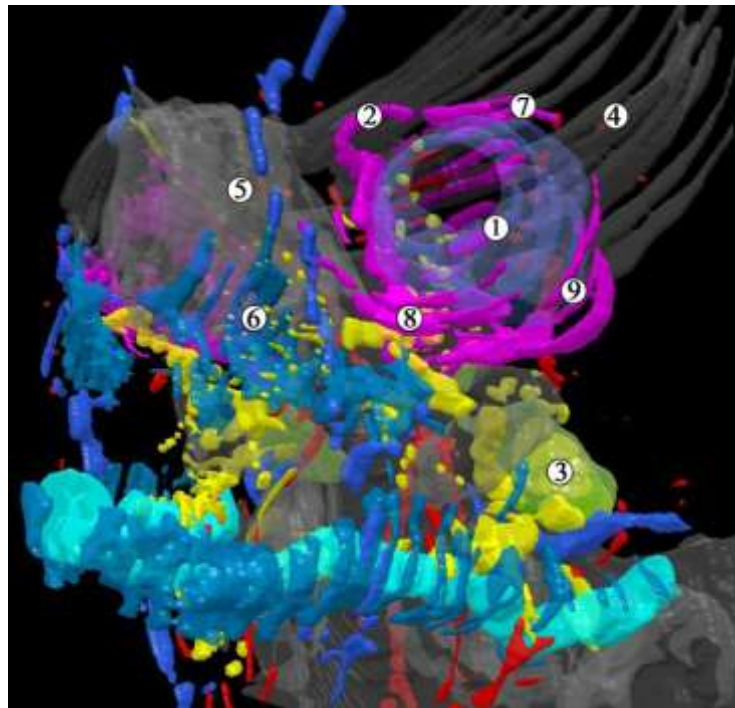


Рис. 4.3. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови зародка людини 19,0 мм ТКД. Ліва передньо-бічна проекція. Зб.: x25:

1 – зачаток очного яблука; 2 – верхній косий м'яз; 3 – трійчастий вузол; 4 – зачаток лобової кістки; 5 – носова капсула; 6 – осередки скостеніння верхньої щелепи; 7 – верхній прямий м'яз; 8 – нижній прямий м'яз; 9 – бічний прямий м'яз.

На початку 7-го тижня ВУР (передплоти 14,0 та 15,0 мм ТКД) простежується епітеліально-мезенхімальне потовщення на рівні верхнього склепіння сполучної оболонки.

У 8-тижневих передплодів (21,0-30,0 мм ТКД) добре помітні швидкі темпи переорієнтації очних ямок на більш присереднє положення, але ширина міжочноямкової відстані все ще залишається значною. Тривають інтенсивні процеси росту голови зародка та формування лиця. Наприкінці 8-го тижня ВУР лице передплода починає набувати дефінітивних рис, але має виражені ознаки гіпертелоризму, оскільки очноямкові вісі ще не стабілізувались у дефінітивному положенні.

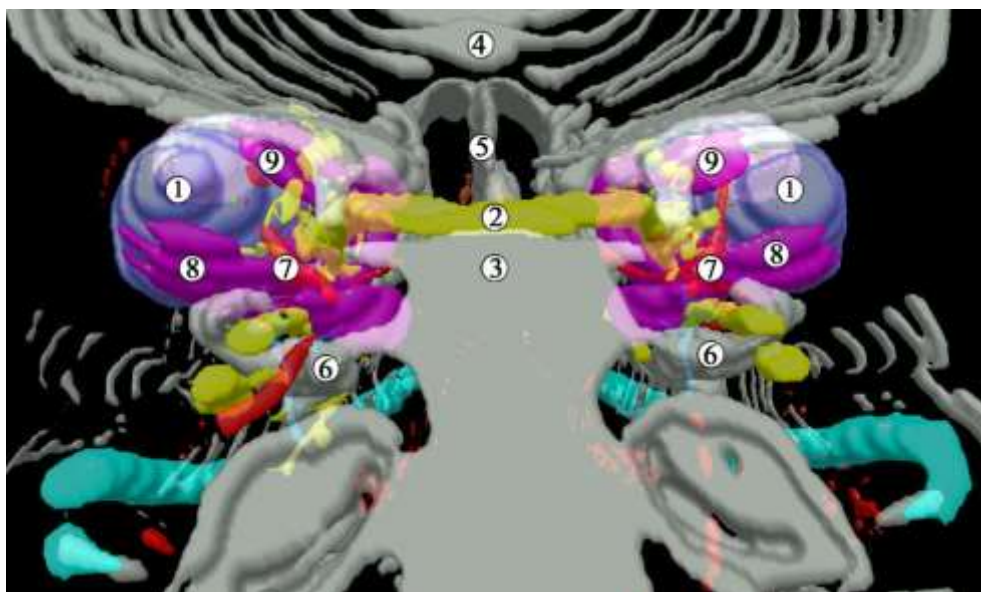


Рис. 4.4. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови зародка людини 22,0 мм ТКД. Задньо-верхня проекція. Зб.: x25:

1 – зачаток очного яблука; 2 – зоровий нерв; 3 – тіло клиноподібної кістки; 4 – лобова кістка; 5 – носова капсула; 6 – велике крило клиноподібної кістки; 7 – очна артерія; 8 – нижній прямий м'яз; 9 – верхній прямий м'яз.

На 8-му тижня ВУР помітне перетинчасте скостеніння лобової кістки, яке починається спереду біля надочноямкової опуклості та поширюється назад. У цей же термін ВУР визначається зачаток малого крила клиноподібної кістки як добре виражена хрящова структура латерально від зорового нерва. Між лобовою кісткою та малим крилом клиноподібної кістки

видно невелику хрящову структуру, що простягається від зачатка решітчастої кістки присередньо до очноямкових крил – клиноподібно-решітчастий хрящ.

Протягом 8-го тижня ВУР спостерігається також перетинчасте скостеніння виличної та піднебінної кісток. Нижня стінка очної ямки відмежована від крилопіднебінної ямки очноямковим м'язом Мюллера.

У цей віковий період спостерігаються також процеси становлення дефінітивної будови зорового нерва. Очне стебло повністю зайняте аксонами, воно досягає проміжного мозку та охоплює артерію склистого тіла. Навколо зорового нерва простежуються зачатки твердої, м'якої та павутинної оболон. На гістологічних препаратах навколо зачатка зорового нерва помітні гліальні клітини – похідні нейроектодерми.

Передня гілка стремінцевої артерії, прямуючи до очної ямки, супроводжує очну гілку трійчастого нерва (V1) та віддає відповідні артеріальні гілки, що супроводжують слезовий, лобовий та носо-війчастий нерви. Надалі вона анастомозує із стовбуром очної артерії, утворюючи артеріальне кільце навколо зорового нерва (рис. 4.4). Нижня гілка стремінцевої артерії (верхньощелепно-нижньощелепна артерія), розгалужуючись, віддає гілки, що супроводжують верхньощелепну (V2) та нижньощелепну гілки (V3) трійчастого нерва.

Набуває ускладнення венозна сітка очної ямки. У цей віковий період, крім примітивної верхньощелепної вени, венозний відтік здійснюється й іншими венами. Надочна вена (зачаток дефінітивної верхньої очної вени) збільшується і подовжується в напрямку вперед і дещо вниз. Завдяки новоутвореним численним анастомозам, які об'єднують басейн надочної вени з регресуючим головним стовбуром примітивної верхньощелепної вени (зачаток нижньої очної вени), вона відіграє домінуючу роль у венозному відтоку від очної ямки. Спостерігається також регрес більшої частини примітивних вен голови, за винятком про-вушної пазухи (pro-otic sinus) – зачатка дефінітивної печеристої пазухи. Верхня та нижня очні вени впадають у печеристу пазуху.



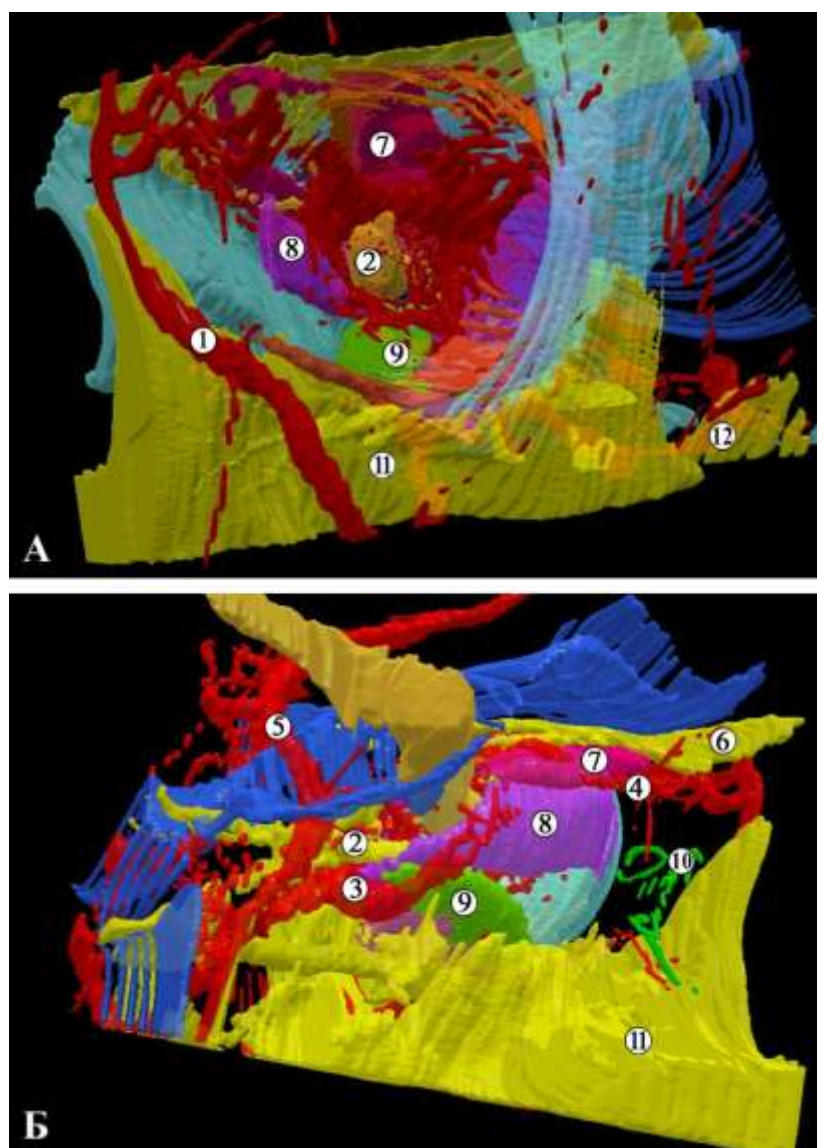


Рис. 4.4. Тривимірна комп'ютерна реконструкція лівої половини голови передплода людини 22,0 мм ТКД. А – передньо-бічна проекція, Б задньо-верхня проекція. Зб.: x25:

1 – лицева артерія; 2 – зоровий нерв; 3 – внутрішня сонна артерія; 4 – передня гілка стремінцевої артерії; 5 – верхня очна артерія; 6 – лобова кістка; 7 – верхній косий м'яз; 8 – бічний прямий м'яз; 9 – нижній прямий м'яз; 10 – слъзовивідні шляхи; 11 – верхня щелепа; 12 – вилична кістка.

Епітеліально-мезенхімальна конденсація у верхньому склепінні кон'юнктиви набуває форми вузла, а 5-6 округлих епітеліальних бруньок інвагують у навколишню мезенхіму, утворюючи первинну слъзову залозу.

Наприкінці 8-го тижня ВУР (передплоти 27,0-30,0 мм ТКД) зачаток очноямкової частки слъзової залози отримує слъзову артерію і слъзовий нерв. Нерв потрапляє в залозу через її задньоприсередній відділ. Цей процес васкуляризації та іннервації передує розвитку ацинарних просвітів, які з'являються в кінці 8-го тижня ВУР, що збігається із завершенням процесу злиття очного яблука (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Фронтальний зріз правої частини голови передплота 30,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: х60:

1 – зачаток очного яблука; 2 – зачаток слъзової залози; 3 – нижній косий м'яз; 4 – мз'яз Мюллера; 5 – верхня щелепа; 6 – нижній прямий м'яз; 7 – носова порожнина.

На гістологічних препаратах та тривимірних реконструкціях 8-місячних передплотів людини чітко видно всі черевця зовнішніх м'язів очного яблука (рис. 4.6). Наприкінці 8-го тижня ВУР спостерігаються сухожилки прямих м'язів та місця їх прикріплення до надхрястя верхівки очної ямки.

Поблизу свого початку присередній прямий м'яз зрощений із твердою мозковою оболонною, випереджає у своєму розвитку бічний прямий м'яз. У

цей віковий період стає помітним зачаток блоку у вигляді пластинчастої мезенхімальної конденсації у верхньо-присередньому куті очної ямки, яка швидко набуває півмісяцевої форми в кінці 8-го тижня ВУР. М'язовий за структурою, початок нижнього косого м'яза прикріплений до окістя очної ямки біля кісткового отвору носо-сльозової протоки. М'яз-підіймач верхньої повіки визначається в ділянці очної ямки останнім серед зовнішніх м'язів очного яблука. Як зазначалося при описі зародкового періоду ВУР, його джерелом є верхній мезодермальний комплекс, як і верхнього прямого та верхнього косого м'язів. М'яз-підіймач верхньої повіки спочатку представлений мезенхімальною конденсацією, яка починає відокремлюватися від присередньої поверхні верхнього прямого м'яза завдяки нерівномірному зростанню, але зберігає з ним спільний епімізій.

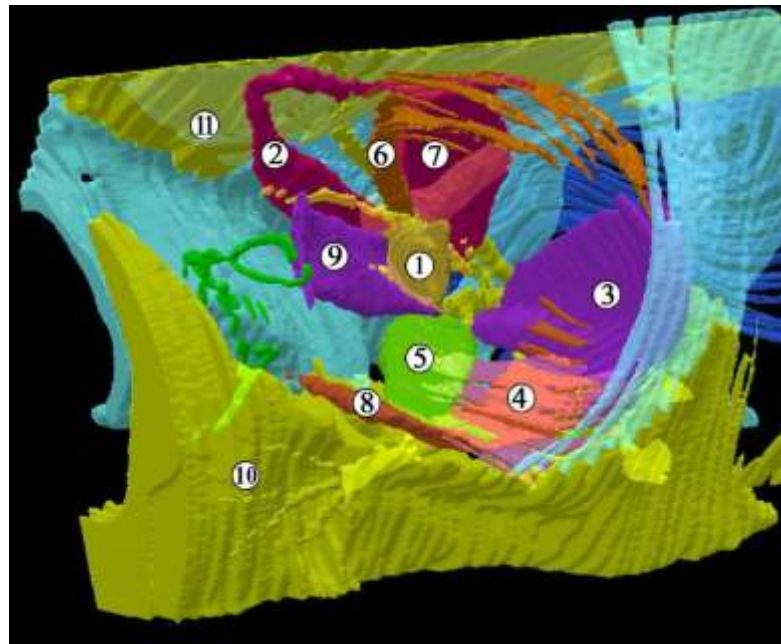


Рис. 4.6. Тривимірна комп'ютерна реконструкція лівої частини голови передплода людини 22,0 мм ТКД. Задньо-верхня проекція. Зб.: x25:

1 – зоровий нерв; 2 – верхній косий м'яз; 3 – бічний прямий м'яз; 4 – м'яз Мюллера; 5 – нижній прямий м'яз; 6 – м'яз-підіймач верхньої повіки; 7 – верхній прямий м'яз; 8 – нижній косий м'яз; 9 – нижній прямий м'яз; 10 – верхня щелепа; 11 – лобова кістка.

У 9-тижневих передплодів (31,0-40,0 мм ТКД) відбувається інтенсивна переорієнтації очних ямок з бічної позиції на більш фронтальну, але наприкінці цього періоду розвитку цей процес починає сповільнюватися. Це призводить до пропорційного зменшення міжочноямкової або внутрішньої кантальної відстані порівняно із загальною шириною лица. Внаслідок процесу фронталізації лица відбувається консолідація основних лицевих зачатків, тому на тривимірних реконструкціях голови передплодів лице набуває максимально антропоморфного вигляду.

Протягом 9-го тижня ВУР з'являється присередня частина ядра окорухового нерва, з якою з'єднуються два бічні частини ядра цього нерва.

Наприкінці 9-го тижня розвитку початок бічного прямого м'яза простягається від ВОЯЩ двома головками (рис. 4.7). Верхня і нижня головки виникають відповідно з верхнього та нижчого м'язових комплексів.

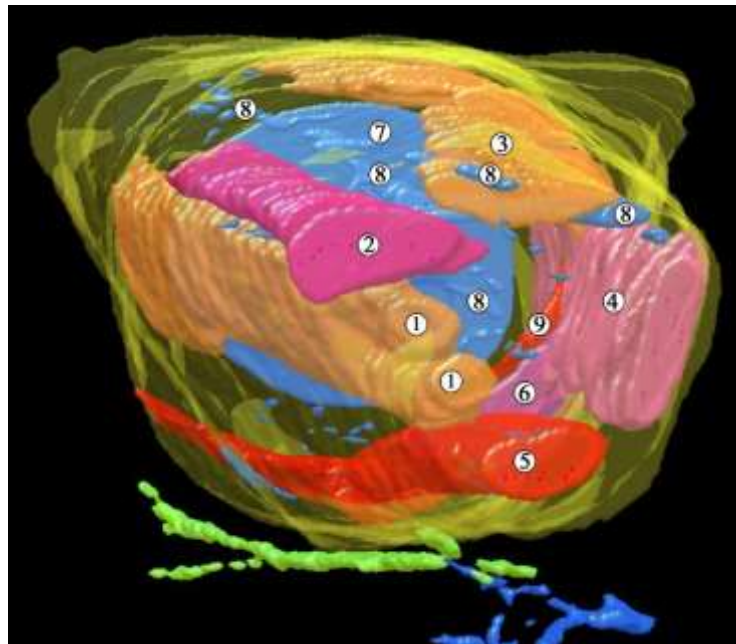


Рис. 4.7. Тривимірна комп'ютерна реконструкція лівої частини голови передплода людини 22,0 мм ТКД. Задньо-верхня проекція. Зб.: x25:

1 – головки бічного прямого м'яза; 2 – верхній прямий м'яз; 3 – верхній косий м'яз; 4 – присередній прямий м'яз; 5 – нижній прямий м'яз; 6 – нижній косий м'яз; 7 – кришталик; 8 – гілки верхньої очної вени; 9 – очна артерія.

У топографії очної артерії визначаються дефінітивні риси. Також на даному етапі ВУР передня гілка стремінцевої артерії регресує завдяки «поглинанню» стовбуром очної артерії, яка у свою чергу таким чином формує очноямкові гілки та набуває дефінітивної будови. Отже, можна стверджувати, що всі очноямкові гілки морфологічно сформованої очної артерії походять від передньої гілки стремінцевої артерії. Артеріальне кільце навколо зорового нерва, яке з'явилося на попередньому тижні ВУР, також еволюціонує завдяки регресії верхньої або нижньої частини цього кільця. На нашу думку, це може позначитись на синтопії очної артерії із зоровим нервом – над чи під ним вона буде проходити. Зв'язок між черепною та очноямковими частинами стремінцевої артерії втрачається, а черепний сегмент «поглинається» ВСА і стає зачатком середньої мозкової артерії.

У передплідів людини 10-го тижня ВУР (42,0-52,0 мм ТКД) тривають процеси формоутворення та скостеніння очної ямки. Зокрема, очноямкова пластинка лобової кістки має ознаки скостеніння, яке починається присередньо. Визначаються ознаки початку скостеніння слъзової та очноямкових пластинок великого крила клиноподібної кістки. Кістки очної ямки ще не повністю скостенілі, вони не контактують між собою, внаслідок чого клинолобовий шов, який відокремлює лобову кістку від малого та великого крил клиноподібної кістки, все ще дуже широкий. Його площа становить більшу частину верхньої та бічної стінок очної ямки. Особливістю цього шва є те, що він являє собою хондромембранозне з'єднання між лобовою кісткою (перетинчасте скостеніння) та великим і малим крилами (хрящове скостеніння). Клино-решітчастий хрящ майже повністю регресує. На нашу думку, морфо-функціональне значення цієї тимчасової структури полягає у створенні та забезпеченні опорного каркасу верхньої стінки очної ямки, поки не сформується клино-лобовий шов, подібно до ролі м'яза Мюллера на нижній стінці очної ямки.

На цій стадії розвитку чітко диференціюються на гістологічних препаратах мозкові оболони навколо зорового нерва завдяки м'якій оболоні, яка визначається як окремий шар (рис. 4.8).

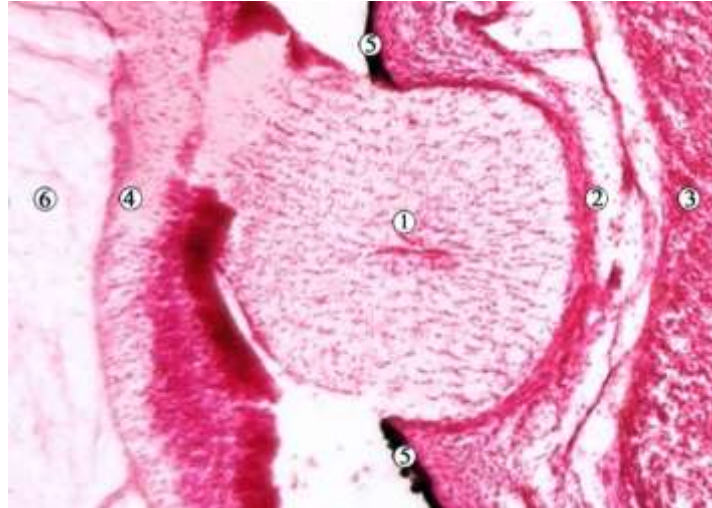


Рис. 4.8. Косо-фронтальний зріз правої частини голови передплода 52,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: x120:

1 – зоровий нерв; 2 – оболонки зорового нерва; 3 – присередній прямий м'яз; 4 – сітківка очного яблука; 5 – пігментний епітелій сітківки (відшарований); 6 – склисте тіло.

У мезенхімних зачатках зовнішніх м'язів очного яблука простежується диференціація мезенхімальних клітин на міобласти, м'язи починають розходитись один від одного, в результаті чого мезенхіма очної ямки втрачає щільність. Сухожилок верхнього косого м'яза викривляється задньобічно, відразу присередньо до примітивного блоку (рис. 4.9). М'яз-підіймач верхньої повіки набуває дифінітивної форми, але топографічно він все ще лежить присередньо до верхнього прямого м'яза. Упродовж 10-го тижня ВУР він зміщується в бік, дещо перекриваючи присередній край верхнього прямого м'яза. За винятком м'яза-підіймача верхньої повіки, всі інші зовнішні м'язи очного яблука мають максимально наближені до дефінітивних форму, будову та топографію.

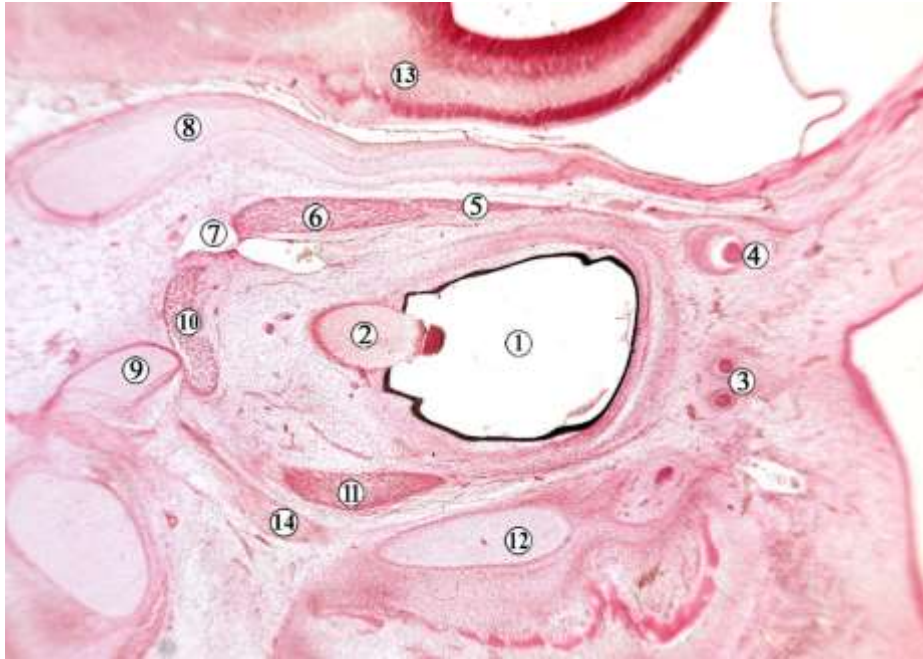


Рис. 4.9. Косо-фронтальний зріз правої частини голови передплода 50,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: x90:

1 – зачаток очного яблука; 2 – зоровий нерв; 3 – протоки слъозової залози; 4 – блок; 5 – верхній косий м'яз; 6 – верхній прямий м'яз; 7 – верхня очна вена; 8 – лобова кістка; 9 – клиноподібна кістка; 10 – присередній прямий м'яз; 11 – нижній прямий м'яз; 12 – верхня щелепа; 13 – головний мозок; 14 – м'яз Мюллера.

Очноямковий м'яз Мюллера має вигляд добре розвиненої м'язової пластинки, яка займає більше половини нижньої стінки очної ямки (рис. 4.10, див. рис. 4.9). НОЯЩ на цьому етапі розвитку дуже широка, оскільки перетинчасте скостеніння кісток, які її утворюють, ще не завершене. Отже, м'яз Мюллера фактично слугує нижньою стінкою очної ямки, виконуючи тимчасову захисну та формоутворювальну функцію у пренатальному періоді онтогенезу. Тривимірне реконструювання свідчить про особливості форми цього м'яза – очноямкова поверхня м'яза Мюллера дещо увігнута і тісно межує з нижнім прямим м'язом та нижньою гілкою окорухового нерва.

Нижня поверхня м'яза Мюллера знаходиться в безпосередній близькості до підочномковового нерва, тоді як верхньощелепний нерв проходить через тіло цього м'яза. Нижня очна вена прямує уздовж задньої половини верхньої поверхні м'яза Мюллера, а деякі м'язові волокна навіть йдуть за веною до місця її впадіння у печеристу пазуху, разом з верхньою очною веною.

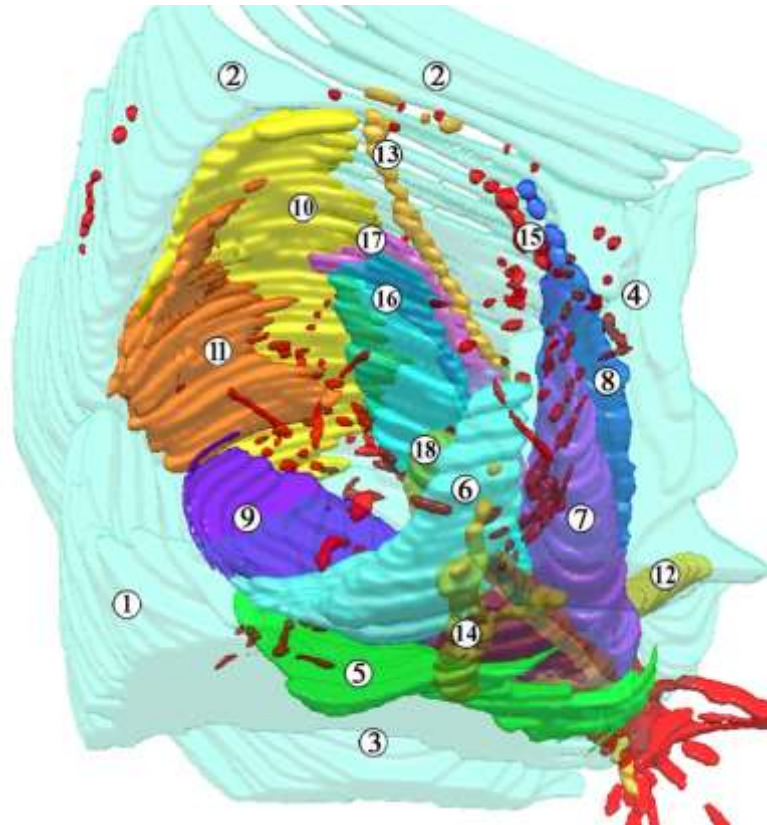


Рис. 4.10. Тривимірна комп'ютерна реконструкція правої частини голови передплота 53,0 мм ТКД. Передньо-нижня проекція. Зб.: x25:

1 – вилична кістка; 2 – лобова кістка; 3 – верхня щелепа; 4 – слезова кістка; 5 – м'яз Мюллера; 6 – нижній косий м'яз; 7 – присередній прямий м'яз; 8 – верхній косий м'яз; 9 – нижній косий м'яз; 10 – жирова клітковина; 11 – бічний прямий м'яз; 12 – окоруховий нерв; 13 – надочномковий нерв; 14 – підочномковий нерв; 15 – верхня очна артерія; 16 – верхній прямий м'яз; 17 – м'яз-підіймач верхньої повіки; 18 – зоровий нерв.



У будові слъзової залози визначаються дефінітивні морфологічні особливості. У цей віковий період ВУР уперше помітні повікова та очноямкова частини слъзової залози.

На 10-му тижні ВУР артерія склистого тіла досить розвинена, але одночасно помітні ознаки її регресії. Спостерігається зменшення гілок верхньощелепної вени від очноямкової ділянки, тоді як притоки зовнішньої яремної вени набувають розвитку. У самому зачатку очної ямки серед її позаочних структур визначаються розвинуті кровоносні судини.

На 11-му тижні ВУР (передплоти 55,0-65,0 мм ТКД) спостерігається лінійне зростання таких морфометричних показників очної ямки, як ширина, висота, глибина та об'єм, однак динаміка цих змін не пропорційна. У результаті очноямковий індекс (висота / ширина x 100) демонструє нелінійне збільшення по мірі росту передплота. Таким чином, форма очної ямки (вхід до очної ямки) змінюється від хамеконхальної (низька або прямокутна очна ямка) на початку 11-го тижня ВУР до ознак гіпсиконхальної (висока, округлої форми) (рис. 4.11).

Аналіз тривимірних реконструкцій дозволяє стверджувати, що на цій стадії ВУР мозкова та очноямкова венозні системи набувають остаточних дефінітивних рис будови та топографії завдяки попереднім процесам їх ремоделювання, утворення нових судин та зникнення старих.

На 12-му тижні ВУР (передплоти 67,0-80,0 мм ТКД), внаслідок процесів фронталізації лиця та органа зору, продовжується зближення очних ямок. Кут між ними становить  $105^\circ$ , а середній поперечний діаметр очної ямки – 5,2 мм. Діаметр очної ямки зростає лінійно з віком. Починаючи з 12-го тижня ВУР, лінійна крива зростання спостерігається між віком у тижнях та діаметром очної ямки.

М'яз-підіймач верхньої повіки змінює своє положення і прямує верхньобічно, міцно зв'язаний з верхнім прямим м'язом. Спостерігається апоневроз м'яза-підіймача верхньої повіки, який розширюється донизу і попереду очної ямки, розділяючи слъзову залозу на очноямкову та повікову

частини. Спостерігається конденсація сполучної тканини, яка простягається від комплексу верхнього прямого м'яза та м'яза-підіймача верхньої повіки до бічного прямого м'яза. Добре помітно розширення проміжків між зовнішніми м'язами очного яблука. Кожен м'яз оточений шаром колагенових волокон, які є зачатками м'язової фасції.

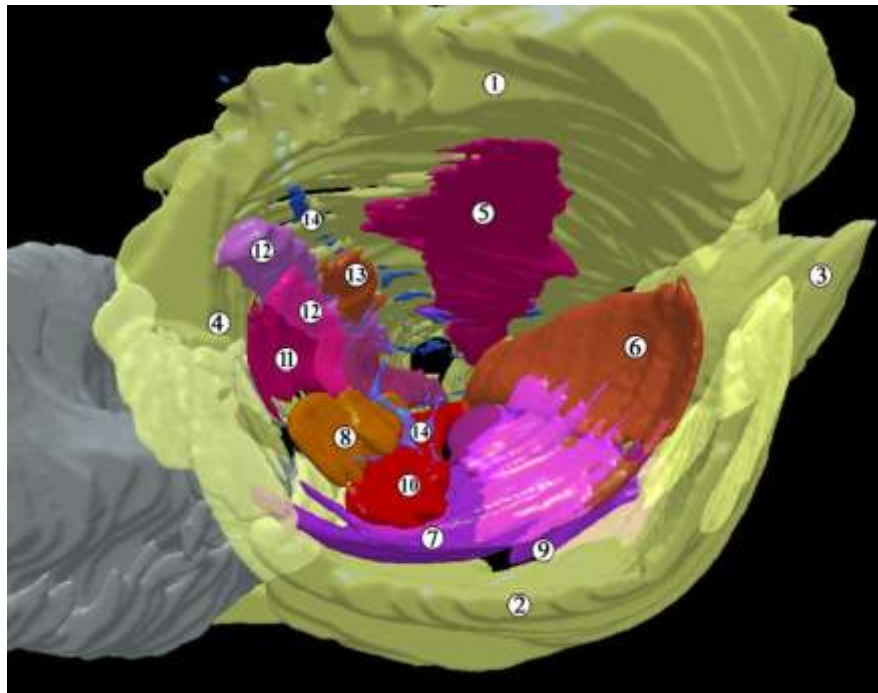


Рис. 4.11. Тривимірна комп'ютерна реконструкція лівої частини голови передплота 68,0 мм ТКД. Передня проекція. Зб.: x25:

1 – лобова кістка; 2 – верхня щелепа; 3 – вилична кістка; 4 – слезова кістка; 5 – верхній прямий м'яз; 6 – бічний прямий м'яз; 7 – нижній косий м'яз; 8 – жирова клітковина; 9 – м'яз Мюллера; 10 – нижній прямий м'яз; 11 – присередній прямий м'яз; 12 – верхній косий м'яз, 13 – зачаток блоку; 14 – венозні судини очного яблука.

Починаючи з 12-го тижня ВУР, спостерігається покращення васкуляризації зорового нерва.

В очній ямці мезенхіма, капіляри та дрібні кровоносні судини знаходяться переважно присередньо та знизу, і цей комплекс, ймовірно, представляє майбутню жирову клітковину.

Отже, у передплодовому періоді онтогенезу, відбуваються інтенсивні процеси подальшої тканинної диференціації та органогенезу. Зростання морфометричних показників очної ямки та її структур відбувається нерівномірно, внаслідок чого змінюється її форма, та тривають процеси фронталізації органа зору. Простежуються інтенсивні процеси перебудови та диференціації артеріального постачання структур очної ямки, в результаті чого ангіоархітектоніка максимально наближається до дефінітивної топографії.

Набувають подальшого розвитку та ускладнення будови і топографії нервові структури очної ямки та органа зору, а також зовнішні м'язи очного яблука. Останні набувають дефінітивної будови і синтопії з очним яблуком. Зокрема, формується блок верхнього косого м'яза, поступово редукується очноямковий м'яз Мюллера.

У передплодовому періоді тривають процеси формоутворення та скостеніння стінок очної ямки, які призводять до утворення постійних швів.

### **Матеріали розділу оприлюднені в наукових джерелах:**

1. Tsyhykalo OV, Oliinyk IYu, Kozariichuk NYa, Fedoniuk LYa, Fomina LV, Ocheretna OL, Piliponova VV. Peculiarities of the orbit morphogenesis at an early period of human ontogenesis. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(2):179-183.

2. Козарійчук НЯ. Особливості морфогенезу та топографії судинно-нервових та м'язових структур органа зору в пренатальному періоді онтогенезу людини. 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «*Natural Science readings*». 30-31 May 2019, Bratislava, Slovakia; 2019:38-39.

3. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Особливості розвитку структур очної ямки людини. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «*Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини*» (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку). 9–11 квітня 2020 року, Тернопіль; 2020:96-97.

4. Козарійчук Н, Цигикало О, Горбачова О. Особливості морфогенезу структур очної ямки в ранньому періоді онтогенезу людини. *«Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів»*. 30 вересня – 2 жовтня 2020, Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2020:142-145.

5. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NY. Peculiarities of eye morphogenesis in the embryonic and prefetal periods of human ontogenesis. Materials of the International Scientific Conference *«Actual issues of morphology»* dedicated to the 75th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, Chisinau, 30-31 October 2020, Chisinau, Republic of Moldova; 2020:93-105.

6. Козарійчук НЯ. Топографоанатомічні особливості закладки очної ямки в пренатальному періоді онтогенезу людини. Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. проф.-виклад. персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 10, 12, 17 лютого 2020 року. Чернівці: Медуніверситет; 2020:43.

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ТА ТОПОГРАФІЇ М'ЯЗОВИХ ТА СУДИННО-НЕРВОВИХ СТРУКТУР ОЧНОЇ ЯМКИ У ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

На початку плодового періоду розвитку (плоди 4-го місяця ВУР) середній діаметр очної ямки становить  $6,3 \pm 0,3$  мм. Кантальний індекс (внутрішній кант очного яблука / зовнішній кант  $\times 100$ ) становить близько 40%. Осифікація зачатків кісток, які утворюють стінки очної ямки, продовжується – неосифікований хрящовий попередник решітчастої кістки дає зачаток трьом виростам – зачаткам носових раковин.

М'яз Мюллера відокремлює очну ямку від інших ділянок, але клино-піднебінна ямка залишається продовженням підскроневої ямки та ділянкою навколо турецького сідла (рис. 5.1). Сухожилок верхнього косоного м'яза формує вигин вбік до прикріплення до верхньоприсередньої частини білкової оболонки. У лобовій кістці ямка для блоку не визначається, але помітні фасціальні тяжі, які з'єднують блок із лобовою кісткою та білковою оболонкою. М'яз-підіймач верхньої повіки займає своє дефінітивне положення над верхнім прямим м'язом.

На гістологічних препаратах 4-місячних плодів добре помітна мезенхімальна конденсація навколо зовнішніх м'язів очного яблука, пучки якої з'єднують комплекс м'яза підіймача верхньої повіки та верхнього прямого м'яза з верхнім косим, присереднім та бічним прямими м'язами. Подібним чином бічний прямий м'яз з'єднується з присереднім прямим м'язом (рис. 5.2). Ймовірно, ці сполучення є зачатками міжм'язових перегородок.

У пухкій сполучній тканині очної ямки добре помітні дрібні кровоносні судини, що свідчить про диференціацію жирової тканини. Також це є ознакою адипогенезу в цілому у плода, а не лише ділянки очної ямки.

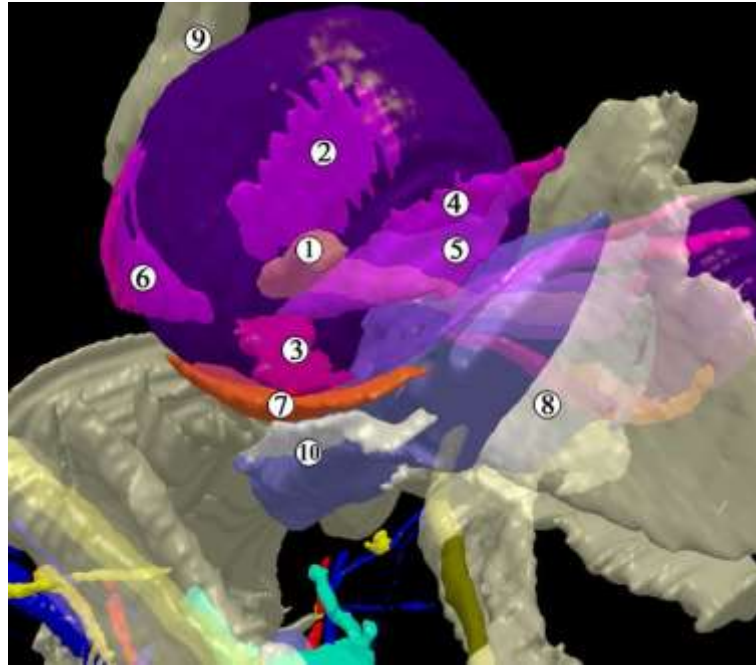


Рис. 5.1. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структури голови плода 160,0 мм ТПД. Передня права проекція. Зб.: x10:

1 – зоровий нерв; 2 – верхній прямий м'яз; 3 – нижній прямий м'яз; 4 – присередній косий м'яз; 5 – присередній прямий м'яз; 6 – бічний прямий м'яз; 7 – м'яз Мюллера; 8 – носова перегородка; 9 – фрагмент лобової кістки; 10 – вилична кістка.

На макропрепаратах помітна смужка сполучної тканини, що відходить від очноямкової (бічної) поверхні бічного та присереднього прямих м'язів прямує до присередньої та бічної частин периферії сполучної оболонки очного яблука. До того ж, зв'язка присереднього прямого м'яза більш виражена та товща.

Малі крила клиноподібної кістки мають лише бічний та присередній центри скостеніння, але скостеніння інтенсивніше на бічному краю. Такі ж центри мають великі крила, але скостеніння починається з присереднього центру та поступово поширюється латерально.



Рис. 5.2. Фронтальний зріз лівої очної ямки плода 160,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.: х60:

1 – зоровий нерв; 2 – верхній прямий м'яз; 3 – бічний прямий м'яз; 4 – нижній прямий м'яз; 5 – м'яз Мюллера; 6 – присередній прямий м'яз; 7 – верхній косий м'яз; 8 – м'яз-підіймач верхньої повіки; 9 – міжм'язові сполучнотканинні перегородки; 10 – лобова кістка; 11 – решітчаста кістка; 12 – верхня щелепа; 13 – вилична кістка; 14 – верхньощелепна пазуха.

У плодів людини середини 4-го місяця ВУР спостерігається спільна сполучнотканинна піхва навколо зовнішніх м'язів очного яблука. Добре помітне оточення сполучнотканинними волокнами нижнього прямого м'яза.

Наприкінці 4-го місяця ВУР присередній центр скостеніння малих крил клиноподібної кістки добре розвинений, збільшується розмір малих крил, через що звужується сполучення підскроневої ямки з очною ямкою, але м'яз Мюллера все ще відокремлює очну ямку від клино-піднебінно-піднижньоскроневого комплексу (рис. 5.3).

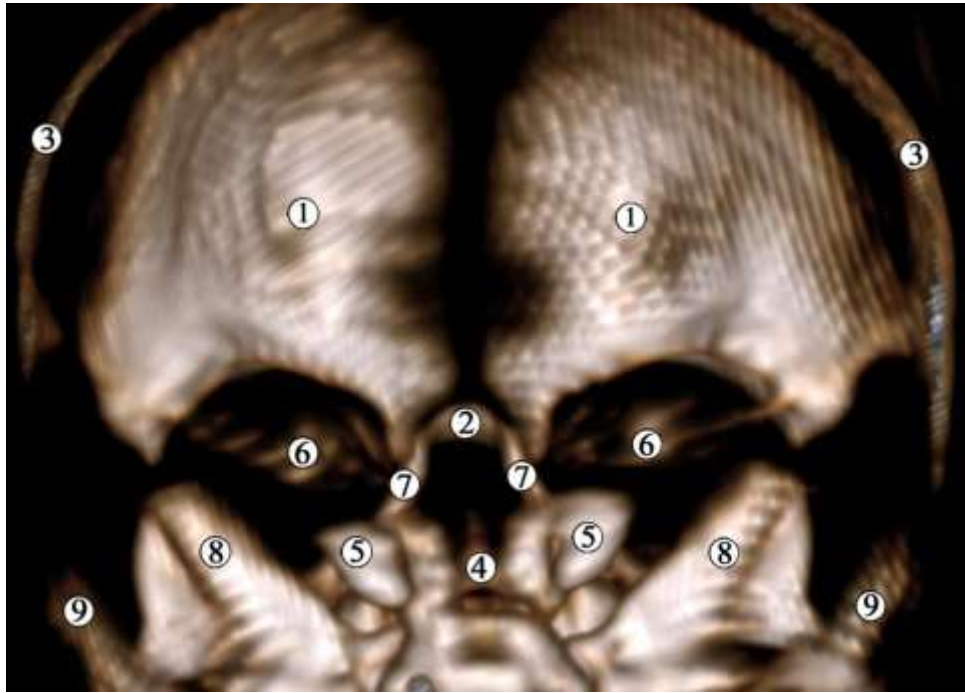


Рис. 5.3. Комп'ютерна томограма голови 4-місячного плода людини (180,0 мм ТПД). Задня проекція. Зб.: x3:

1 – лобова кістка; 2 – решітчаста кістка; 3 – тім'яна кістка; 4 – тіло клиноподібної кістки; 5 – велике крило клиноподібної кістки; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – лобовий відросток верхньої щелепи; 8 – кам'яниста частина скроневої кістки; 9 – лускова частина скроневої кістки.

Прогресує диференціація жирової тканини, яка переважно зосереджена в ретробульбарній ділянці. Спостерігається велика кількість сполучнотканинних перегородок між острівцями сполучної тканини. Вони добре помітні між зовнішніми м'язами очного яблука. Циркулярні перегородки, які оточують верхній косий м'яз, сполучаються із перегородками, що охоплюють верхній прямий м'яз та м'яз-підіймач верхньої повіки, утворюючи м'язово-фасціальний комплекс, який замикає верхню очну вену (рис. 5.4). Сполучнотканинні перегородки простягаються від присереднього прямого м'яза до присереднього краю окістя очної ямки та до нижнього прямого м'яза.



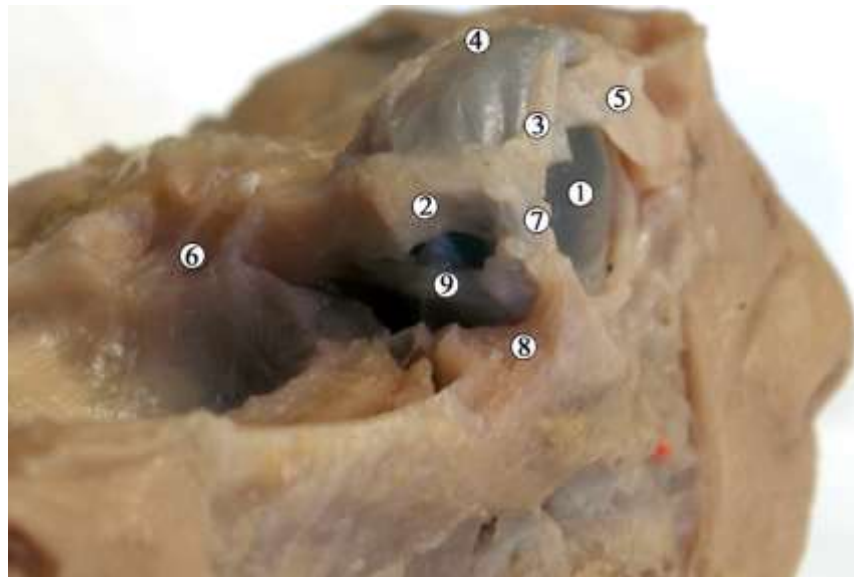


Рис. 5.4. Структури правої очноямкової ділянки 5-місячного плода (230,0 мм ТПД). Верхня та бічна стінки видалені. Макропрепарат. Зб.: x7:

1 – очне яблуко; 2 – верхній косий м’яз; 3 – сухожилок верхнього косого м’яза; 4 – м’яз-підіймач верхньої повіки та верхній косий м’яз; 5 – верхня повіка; 6 – зоровий канал; 7 – лімба; 8 – вилична кістка; 9 – бічний прямий м’яз.

На початку 5-го місяця ВУР сухожилки зовнішніх м’язів очного яблука вперше макроскопічно ідентифікуються, всі їх місця прикріплення рівновіддалені від лімба (див. рис. 5.4). Зовнішні м’язи очного яблука мають загальне походження, завершення їх формування характеризується доповненням сполучної тканини. Бічний прямий м’яз має безпосередній зв’язок із окістям очноямкового відділу клиноподібної кістки.

З середини 5-го місяця ВУР кантальний індекс зазнає незначних змін та дорівнює 39%. Середній діаметр очної ямки становить 9,8 мм. Внаслідок злиття присереднього та бічного центрів скостеніння, утворюється дефінітивне мале крило клиноподібної кістки, тому на даному етапі ВУР відбувається відокремлення клино-піднебінної та підскроневої ямок кістковим шаром. Присередній та бічний центри осифікації великих крил однакової щільності. На цьому етапі онтогенезу, завдяки розвитку малого крила клиноподібної кістки, яке оточує зоровий нерв, починає формуватися

зоровий канал (рис. 5.5). Проміжок між великим та малим крилами клиноподібної кістки є зачатком верхньої очної щілини.

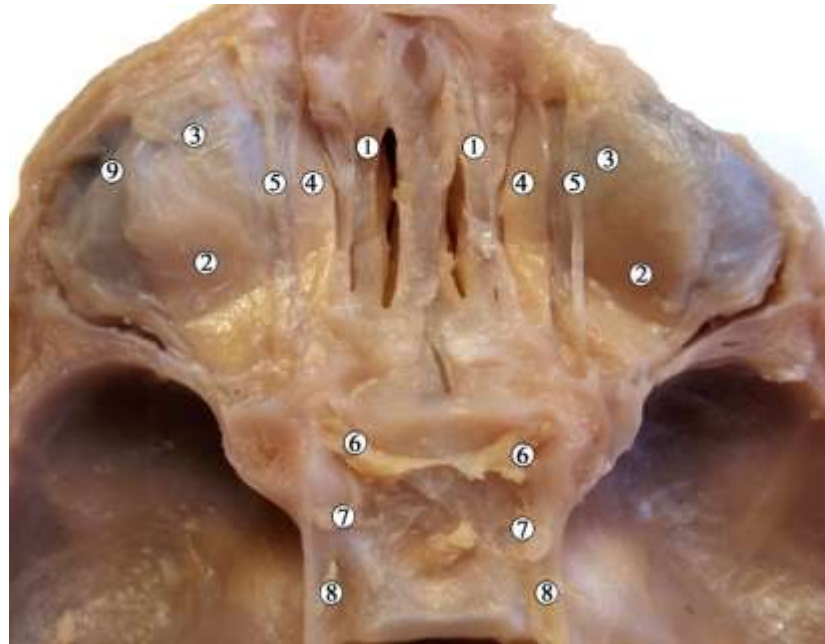


Рис. 5.5. Структури, які межують із верхньою стінкою очноямкової ділянки 5-місячного плода (240,0 мм ТПД). Верхня стінка видалена. Макропрепарат. Зб.: x7:

1 – решітчаста кістка; 2 – верхній прямий м’яз; 3 – м’яз-підіймач верхньої повіки; 4 – верхній прямий м’яз; 5 – окоруховий нерв; 6 – зоровий нерв; 7 – окоруховий нерв; 8 – трійчастий нерв; 9 – верхній косий м’яз.

Кількість жирової тканини очної ямки значно збільшується, але навколо зорового нерва її конденсація найменша. Структура жирової тканини очної ямки вирізняється часточковою будовою та численними сполучно-тканинними перегородками.

Зоровий нерв добре васкуляризований (рис. 5.6), але спостерігається його аксональна дегенерація (кількість аксонів налічує біля 2 млн).

Наприкінці 5-го місяця ВУР очноямковий індекс (висота / ширина × 100) досягає 75%, очна ямка змінює свою форму з більш стисненої, хамеконхальної, яка встановилась на 11-му тижні ВУР, до більш округлої,

мезоконхальної форми. Збільшується висота очної ямки плода внаслідок розвитку лицевого скелета та збільшення бічної стінки носової порожнини (через розвиток приноскових пазух). Центри скостеніння з'являються в решітчастій кістці та відгалуженнях носових раковин.

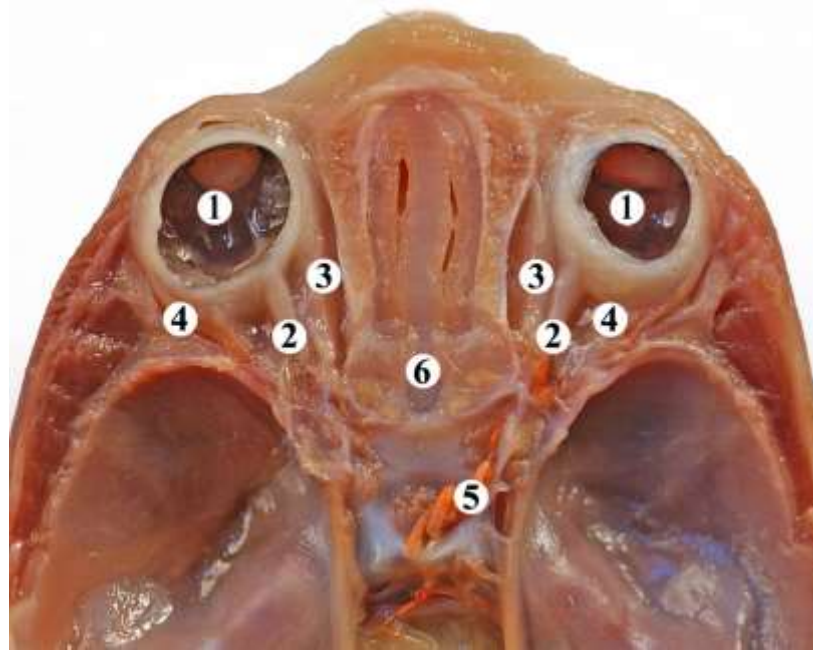


Рис. 5.6. Структури, які межують із верхньою стінкою очноямкової ділянки 5-місячного плода (245,0 мм ТПД). Верхня стінка видалена. Макропрепарат. Зб.: x7:

1 – очне яблуко; 2 – зоровий нерв; 3 – присередній прямий м'яз; 4 – бічний прямий м'яз; 5 – очна артерія; 6 – носова перегородка.

Чітко визначаються мозкові оболони, зокрема, тверда мозкова, навколо зорового нерва, та ядро окорухового нерва.

Бічний риг апоневрозу м'яз-підіймача верхньої повіки, розширюючись під верхньою стінкою очної ямки, ділить слізозову залозу на очноямкову та повікову частини.

Місця початку всіх зовнішніх м'язів очного яблука знаходяться на однаковій відстані від лімбу. М'яз Мюллера стоншується, в його будові помітні ознаки трансформації у перетинчасту структуру.

На початку 6-го місяця ВУР діаметр зорового нерва становить 1,5 мм. Чітко спостерігаються прикріплення сухожилків зовнішніх м'язів очного яблука на однаковій відстані від лімбу, які мають широку площу прикріплення до білкової оболонки. Порівняно з попереднім періодом розвитку, місця прикріплення цих сухожилків зміщені дорсально від лімбу, утворюючи спіраль Тійо (Tillaux).

Помітні інтенсивні процеси скостеніння лобової, клиноподібної та решітчастої кісток і верхніх щелеп (рис. 5.7). М'яз Мюллера зменшується в розмірі, а його гладком'язові волокна замінюються на пучки колагенових волокон.

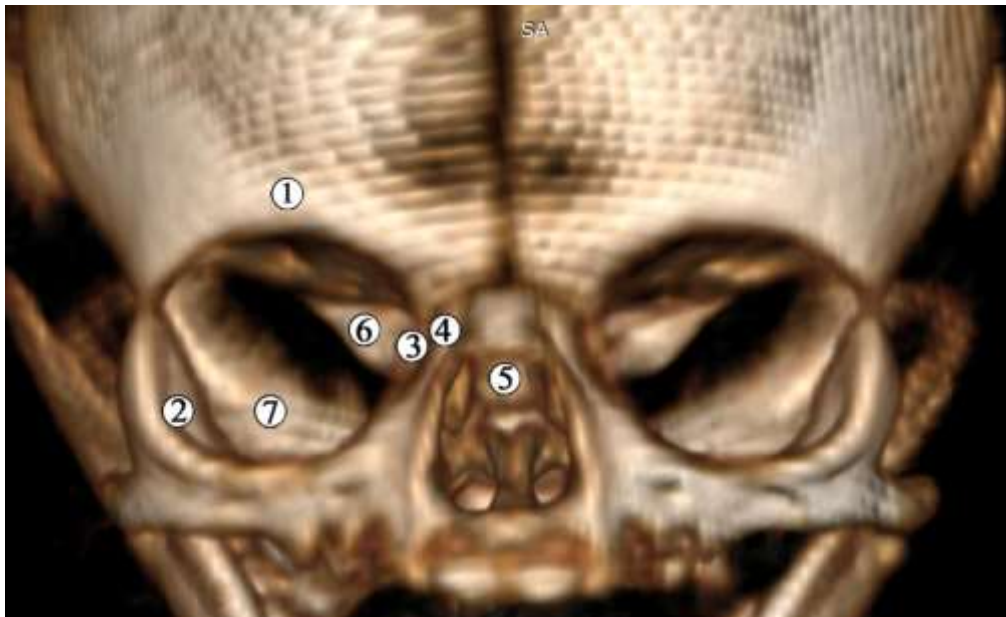


Рис. 5.7. Комп'ютерна томограма голови 6-місячного плода людини 260,0 мм ТПД. Передня проєкція. Зб. х3:

1 – лобова кістка; 2 – вилична кістка; 3 – решітчаста кістка; 4 – лобовий відросток верхньої щелепи; 5 – тіло клиноподібної кістки; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – велике крило клиноподібної кістки.

Наприкінці 6-го місяця ВУР кантальний індекс становить 37,6%. Середній діаметр очної ямки плода дорівнює 12,7 мм. Хрящова тканина зачатків кісток верхівки очної ямки перетворюється в кістку, а охрястя – в окістя, а кільце періостеальної конденсації формує сухожилкове кільце Цинна, яке розташоване навколо ЗК та центральною присередньою частиною верхньої очноямкової щілини.

На початку 7-го місяця ВУР на фронтальних зрізах спостерігається максимально наближена до дефінітивної будова сполучнотканинних структур очної ямки: сформовані система перегородок, яка розмежовує зовнішні м'язи очного яблука та оточує їх м'язовий конус, піхва очного яблука (капсула Тенона) та зорового нерва. Перегородка, яка оточує верхню очну вену і яка сполучає її з комплексом верхнього прямого м'яза та м'яз-підіймача верхньої повіки, посилає кілька відростків до піхви очного яблука. Сполучнотканинні піхви зовнішніх м'язів очного яблука сполучаються з прилеглим окістям очної ямки. Бічний прямий м'яз розташовується на більшій відстані від окістя очної ямки, порівняно з іншими зовнішніми м'язами очного яблука.

На препаратах 7-місячних плодів добре помітна ретробульбарна жирова тканина (рис. 5.8). Навколо зорового нерва чітко виражена павутинна оболонка мозку.

Наприкінці 7-го місяця ВУР загальна кількість аксонів зорового нерва становить біля 1,2 млн, що відповідає його дефінітивній будові. Зв'язка між присереднім та бічним прямими м'язами, яка спостерігалася на 13-му тижні ВУР, залишається прикріпленою до периферії кон'юктиви, однак вона ще не має прикріплення до кістки внаслідок її несформованості.

На 8-му місяці ВУР діаметр зорового нерва становить 2,1 мм. Очноямковий індекс досягає значення 85, внаслідок чого форма входу до очної ямки стає гіпсиконхальною.

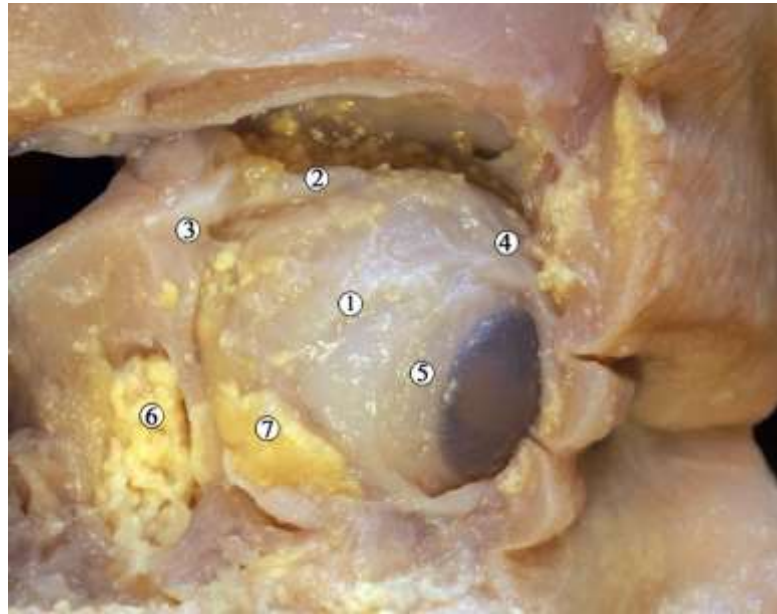


Рис. 5.8. Структури правої очної ямки 7-місячного плода (350,0 мм ТПД). Бічна стінка видалена. Вигляд справа. Макропрепарат. Зб.: х6:

1 – лімб; 2 – верхній косий м’яз; 3 – сухожилкове кідьце Цинна; 4 – м’яз-підіймач верхньої повіки; 5 – очне яблуко; 6 – ретробульбарна жирова клітковина; 7 – очноямкова жирова клітковина.

Кінець 8-го місяця ВУР характеризується прискоренням росту розмірів очної ямки, як і зростанням співвідношенням між жировою клітковиною та сполучною тканиною.

Наприкінці 8-го місяця ВУР кантальний індекс досягає 37%. Середній діаметр очної ямки становить 15,2 мм. З’являється зачаток верхньощелепної пазухи (рис. 5.9). Процеси скостеніння малого крила клиноподібної та лобової кісток наближають їх структуру до дефінітивного стану. Обидві кістки зближуються та формують тимчасовий очноямково-клино-лобовий шов. Лобова кістка та велике крило клиноподібної кістки також зближуються біля бічної стінки очної ямки, утворюючи постійний бічний клино-лобовий шов. Також на цьому місяці значно прогресує скостеніння верхньощелепної кістки, хоча решітчаста кістка все ще частково осифікована.



Рис. 5.9. Фронтальний зріз лівої очної ямки 8-місячного плода (395,0 мм ТПД). Макропрепарат. Зб.: х6:

1 – зоровий нерв; 2 – верхня очна вена; 3 – м’яз-підіймач верхньої повіки та верхній прямий м’яз; 4 – бічний прямий м’яз; 5 – нижній прямий м’яз; 6 – присередній прямий м’яз; 7 – верхній косий м’яз поблизу блоку; 8 – решітчаста кістка; 9 – лобова кістка; 10 – вилична кістка; 11 – м’яз Мюллера; 12 – верхньощелепна пазуха.

Наприкінці 9-го місяця ВУР середній діаметр очної ямки становить 16,5 мм, очноямковий індекс (об’єм очного яблука / об’єм очної ямки) досягає 75%.

Наприкінці плодового періоду онтогенезу людини (10-й місяць ВУР, плоди 460,0-480,0 мм ТПД) кантальний індекс досягає 40. Очно-очноямковий індекс досягає 45. Внаслідок зростання висоти очної ямки, вона набуває гіпсихональної форми.

Очну ямку наприкінці плодового періоду ВУР слід вважати все ще зачатковою, оскільки вона містить нескостенілу сполучну тканину, передусім в ділянці її верхівки, осифікація решітчастої кістки ще не завершена, а майже 50% нижньої стінки очної ямки представлено м'язом Мюллера, який зменшуються за товщиною, але не за площею (рис. 5.10).

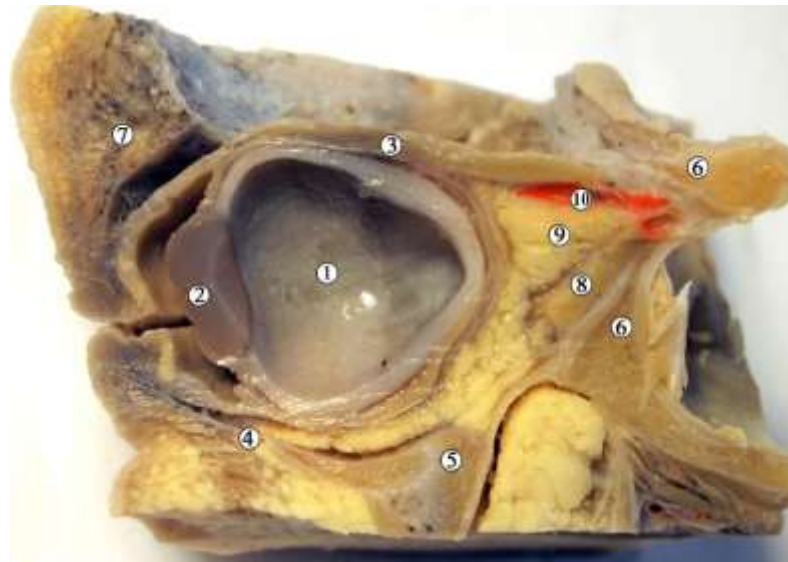


Рис. 5.10. Сагітальний зріз правої очної ямки 10-місячного плода (460,0 мм ТПД). Макропрепарат. Зб.: х6:

1 – очне яблуко; 2 – рогівка; 3 – м'яз-підіймач верхньої повіки; 4 – м'яз Мюллера; 5 – верхня щелепа; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – лобовий м'яз; 8 – нижній прямий м'яз; 9 – жирова клітковина; 10 – верхня очна вена.

Наприкінці плодового періоду ВУР завершується мієлінізація зорового нерва на рівні дірчастої пластинки.

Сухожилки зовнішніх м'язів очного яблука розташовані в місці початку лімба (див. рис. 5.10). При збільшені очної ямки сухожилкові частини верхнього косого м'яза секвеструються із сухожилкового кільця Цинна та набувають окремого походження з ділянки лобово-решітчастого шва, безпосередньо вище та присередніше зачатка присереднього прямого м'яза. Також змінюється положення місця прикріплення верхнього косого



м'яза – його сухожилок стає сплющеним та займає дефінітивне положення на верхньобічному квадранті очної ямки.

Морфометричні параметри зовнішніх м'язів очного яблука у плодovому періоді ВУР представлені в табл. 5.1-5.3, очної ямки – у табл. 5.4.5.6.

Таблиця 5.1

Довжина зовнішніх м'язів очного яблука, мм, (P>95%)

Вік, міс.	Верхній прямий м'яз	Нижній прямий м'яз	Бічний прямий м'яз	Присередній прямий м'яз	Верхній косий м'яз	Нижній косий м'яз
4	5,5	4,8	5,3	4,9	7,8	3,25
5	9,55	8,9	9,2	8,8	12,0	5,1
6	11,5	10,8	11,0	10,8	18,4	8,0
7	16,0	16,0	16,1	15,9	23,0	12,2
8	19,45	18,8	19,2	18,7	25,6	14,0
9	21,0	19,9	21,0	19,8	29,8	16,2
10	22,6	20,5	22,0	20,4	31,0	18,1

Таблиця 5.2

Товщина зовнішніх м'язів очного яблука, мм (P>95%)

Вік об'єктів	Верхній прямий м'яз	Нижній прямий м'яз	Бічний прямий м'яз	Присередній прямий м'яз	Верхній косий м'яз	Нижній косий м'яз
4	0,59	0,47	0,69	0,49	0,68	0,48
5	0,8	0,88	0,94	1,0	0,92	0,81
6	0,9	0,98	1,2	1,2	1,22	1,0
7	1,4	1,4	1,6	1,5	1,3	1,6
8	1,6	1,58	1,8	1,6	1,36	1,62
9	1,7	1,7	2,0	1,7	1,4	1,7
10	1,82	1,72	2,1	1,72	1,56	1,8

Отже, розвиток органа зору у плодovому періоді онтогенезу людини – складний процес, зумовлений скоординованою взаємодією між морфоло-

гічними та морфометричними змінами очної ямки, очного яблука та його м'язами, нервами й судинами.

Таблиця 5.3

## Ширина зовнішніх м'язів очного яблука, мм (P&gt;95%)

Вік об'єктів	Верхній прямий м'яз	Нижній прямий м'яз	Бічний прямий м'яз	Присередній прямий м'яз	Верхній косий м'яз	Нижній косий м'яз
4	1,4	1,42	1,8	1,6	1,4	1,38
5	2,0	2,0	2,4	2,1	2,0	1,9
6	2,5	2,6	2,8	2,6	2,5	2,4
7	3,8	3,8	3,9	3,8	3,5	3,4
8	4,0	4,1	4,2	4,0	3,7	3,6
9	4,2	4,2	4,6	4,2	3,9	3,8
10	4,3	4,4	5,0	4,4	4,0	4,0

Таблиця 5.4

## Діаметр очної ямки плодів людини, мм

Вік, тижні	ТКД (мм)	М	m
14	173	5.2	4.8-5.7
15	185	6.1	5.9-6.3
16	195	6.6	6.3-6.9
17-18	217	7.3	6.7-7.8
19-20	242	9.8	9.3-10.2
21	260	10.5	10.0-10.9
22	273	10.4	10.0-10.7
23	285	10.7	10.4-11.1
24	298	11.6	11.3-11.8
25	310	11.2	11.4-12.4
26	323	12.7	12.0-13.4
27	335	13.0	12.4-13.5
28	348	13.0	12.7-13.3
29	360	13.9	13.4-14.4
30-31	380	14.2	13.8-14.5
32-33	405	14.4	13.7-15.1
34-36	435	15.8	15.4-16.2

Таблиця 5.5.

Окружність очної ямки у плодів людини, мм

Вік, тижні	ТКД (мм)	М	m
14	173	16.4	15.1-17.8
15	185	19.1	18.4-19.8
16	195	20.7	19.9-21.6
17-18	217	22.9	21.2-24.6
19-20	242	30.6	29.3-31.9
21	260	32.9	31.5-34.3
<b>22</b>	273	32.6	31.5-33.6
23	285	33.7	32.6-34.8
24	298	36.3	35.4-37.2
25	310	37.5	35.8-39.1
26	323	40.0	37.8-42.1
27	335	40.7	39.0-42.4
28	348	40.8	39.9-41.7
29	360	43.7	42.2-45.1
30-31	380	44.58	43.5-45.6
32-33	405	45.3	43.0-47.5
34-36	435	49.7	48.5-50.8

Таблиця 5.6

Площа очної ямки у плодів людини, мм<sup>2</sup>

Вік, тижні	ТКД (мм)	М	m
4	173	21.6	18.0-25.2
15	185	29.2	27.1-31.3
16	195	34.4	31.6-37.3
17-18	217	42.7	36.2-49.3
19-20	242	75.3	68.7-81.8
21	260	86.5	79.0-94.1
22	273	84.9	79.4-90.4
23	285	90.5	84.6-96.5
24	298	105.2	100.2-110.3
25	310	112.2	102.8-121.5
26	323	128.2	114.4-142.0
27	335	132.4	120.8-144.0
28	348	132.6	127.0-138.3
29	360	152.5	142.0-162.9
30-31	380	158.3	150.5-166.2
32-33	405	165.1	148.2-182.1
34-36	435	196.6	187.9-205.3

Критичними періодами розвитку очної ямки та її структур у плодів є 6-й місяць ВУР, під час якого відмічається нерівномірність темпів зростання розмірів м'язів очного яблука, а також розмірів очної ямки. На 6-му місяці ВУР спостерігається нерівномірність темпів зростання горизонтального розміру очної ямки відносно вертикального, внаслідок чого її форма починає повертатися до мезоконхального типу, притаманної такій у передплодів. Дані вікові перетворення форми та розмірів очної ямки зумовлені ростом очного яблука, черепа і лица, що у цілому визначає форму очної ямки. Починаючи з 8-го місяця ВУР, будова та топографія структур очної ямки починають набувати ознак дефінітивного стану, остаточно встановлюється форма очної ямки, визначаються рівномірні темпи зростання всіх структур органа зору, крім зростання окружності очної ямки наприкінці пренатального періоду онтогенезу людини.

#### **Матеріали розділу оприлюднені в наукових джерелах:**

1. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Яковець КІ, Кулинич ГБ. Особливості морфогенезу структур очної ямки та органа зору у плодів людини. Буковинський медичний вісник, 2021; 25(1): 95-102.
2. Козарійчук НЯ. Особливості морфогенезу очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини. *79-а Загальноуніверситетська конференція студентів і молодих вчених*. 25-27 квітня 2018 року. Львів; 2018:25.
3. Kozariichuk N.Ya, Telenga S.O., Smandych V.S. Peculiarities of the orbit morphogenesis in the fetal period of human ontogenesis. 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «Natural Science readings». 17-19 May 2018, Sosnoviets, Poland. Bratislava, Slovakia; 2018:38-39.
4. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NYa, Protsak TV, Zabrods'ka OS. Peculiarities of the morphogenesis and topography of the human orbit. Третя всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 9-11 жовтня 2019 року. Дніпро; 2019:145-146.

5. Козарійчук Н.Я. Особливості морфогенезу очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини. Четверта всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю *«Теорія та практика сучасної морфології»*. 4-6 листопада 2020 року, Дніпро; 2020:46-47.

6. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Особливості розвитку стінок очної ямки у пренатальному періоді онтогенезу людини. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю *«Сучасні проблеми морфології людини»*, 23–25 вересня 2020 року, Харків:101.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення особливостей морфогенезу, анатомічних та топографічних перетворень структур очної ямки людини у віковій динаміці пренатального розвитку людини, а також дослідження періодів нерівномірного росту здійснено на достатньому щодо репрезентативності отриманих результатів матеріалі – препаратах 120 зародків, передплідів та плодів людини. На відміну від відомих наукових досліджень структур органа зору, нами було досліджено джерела закладки та особливості морфогенезу м'язових та судинно-нервових структур очної ямки комплексно, упродовж пренатального періоду онтогенезу людини – від часу появи морфологічних ознак джерел їх закладки, і до формування дефінітивної будови та топографії структур очної ямки.

Нами застосований ретроспективний методологічний підхід до вивчення послідовних процесів структурних та синтопічних перетворень структур очної ямки людини упродовж пренатального періоду ВУР – від вивчення препаратів пізнього плодового періоду з рисами будови, максимально наближеними до дефінітивних, і до препаратів зародкового періоду розвитку – до часу появи перших ознак джерел закладки та ранньої диференціації зачатків зовнішніх м'язів очного яблука, кісток, судин та нервів. Але виклад опису структурних перетворень представлений у хронологічній послідовності звичної пренатальної періодизації ВУР. На нашу думку, такий підхід у з'ясуванні часової послідовності морфогенезу структур очної ямки дозволив об'єктивно і безпомилково спрямувати та сконцентрувати вектор наукового пошуку.

Зважаючи на тісну синтопію судин, нервів і м'язів у межах очної ямки, стінки якої також зазнають вікових перетворень, ми широко застосували метод тривимірної комп'ютерної реконструкції, який дозволив, не порушуючи тісних і складних взаємовідношень між різними мікроскопічними структурами, відобразити їх у вигляді просторової моделі, всебічно

вивчити їх будову та топографію, а також провести необхідні морфометричні дослідження.

Під час вивчення будови структур органа зору і, зокрема, очної ямки, ми застосували поряд із класичними методиками морфологічного дослідження, метод тривимірного комп'ютерного реконструювання, який дозволяє детально проаналізувати синтопію та просторову будову мікроскопічних структур, які тісно контактують між собою, а також провести точні морфометричні дослідження.

Починаючи з плодового періоду ВУР, ми застосували метод макроскопічного дослідження (препарування) та комп'ютерну томографію, яка дозволила чітко визначити розміри очної ямки, в результаті чого ми могли з'ясувати критичні періоди розвитку її структур та вивести математичні функції, які відображають закономірності змін морфометричних параметрів.

Найактуальнішим питанням ембріології є визначення джерел та хронологічної послідовності закладки органів та структур тіла. Процеси морфогенезу мають надзвичайно швидкий перебіг, особливо в перші тижні розвитку організму, тому дані наукових джерел щодо особливостей та часу гістогенезу та органогенезу досить суперечливі, особливо у з'ясуванні послідовності диференціювання структур у межах певного органокomплексу. Зокрема, це стосується й органа зору.

Дискусійним залишається питання про час та послідовність появи закладок основних структур органа зору людини. Так, за нашими даними, очні ямки формуються у вигляді заглибин на обох сторонах нервової трубки в ділянці переднього мозку навіть перед повним закриттям нервової трубки. На початку 4-го тижня ВУР, після закриття нервової трубки, очні ямки формують бічні очні міхурці. За даними С.S. Cook et al. [167], цей процес відбувається на 25-й день, що відповідає середині 4-го тижня ВУР. Деякі розбіжності у часі появи закладок можна пояснити похибкою у методах визначення віку зародка. Упродовж 4-го тижня ВУР очні міхурці спочатку знаходяться в контакті із поверхневою ектодермою, але поступово відділя-

ються від неї клітинами, які походять з нервового гребеня та мезодерми. Клітини нервового гребеня та мезодерма спільно складають мезенхіму, з якої розвивається сполучна тканина очного яблука та очної ямки. Визначити походження певної структури – з нервового гребеня або з мезодерми, досить важко класичними морфологічними методами, тому що мезодермальні клітини та клітини нервового гребеня мають тотожний цитологічний вигляд.

Описана нами послідовність процесів структурної трансформації зачатка органа зору призводить до початку формування очного келиха та очного стебла на 5-му тижні ВУР, що завершується утворенням двошарового очного келиха на 7-му тижні ВУР, що в цілому узгоджується з даними інших дослідників розвитку органа зору [2, 12, 28, 168, 169].

Мезенхіма проліферує та мігрує навколо очного келиха, і згодом диференціюються у сполучну тканину очної ямки. Клітини нервового гребеня утворюють строму рогівки та ендотелію, судинну сітку власної судинної оболонки і меланоцити, війковий м'яз, більшу частину склери, сполучну тканину та менінгіальну оболонку зорового нерва, сполучну тканину повік, сполучну оболонку і очну ямку. Не викликає сумнівів, що судинний ендотелій та посмуговані м'язи формуються з мезодерми [27]. Ми не погоджуємося з думкою I. Mann [170] про те, що зовнішні м'язи розвиваються постадійно – спочатку ззаду, біля верхівки очної ямки, звідки поступово ростуть вперед. Погоджуємося із твердженням Y.R. Varishak [27], D. Sevel [171] про майже одночасний розвиток зовнішніх м'язів очного яблука та їх структурних компонентів. За їх даними, м'язи, які іннервуються III парою черепних нервів, походять з I пари сомітів приблизно на 26-й день ВУР. Бічний прямий м'яз, який іннервується VI парою черепних нервів, розвивається з мезенхіми верхньо- та нижньощелепної ділянок приблизно на 27-й день ВУР, верхній косий м'яз, який іннервується IV парою черепних нервів, походить з II пари сомітів на 29 день розвитку. Це в цілому узгоджується з нашими результатами (закладку м'язів ми спостерігали у зародків середини 5-го тижня ВУР).



Мезенцефалічні та діенцефальні хвилі клітин краніального відділу нервового гребеня мігрують у напрямку до зорових міхурців, а пізніше значним чином сприяють розвитку очного яблука та очної ямки [172-174]. Зоровий міхурець відіграє вирішальну роль у керуванні міграцією клітин нервового гребеня, призначених для очної ямки [174, 175]. Морфометричними дослідженнями очної ямки займалися численні вчені [46, 51, 135, 176-182], але робіт, присвячених з'ясуванню особливостей змін розмірів очної ямки упродовж всього пренатального періоду розвитку, немає. В окремих працях наводяться дані щодо розмірів очної ямки у плодовому періоді розвитку, виміряних за допомогою УЗ-техніки, але вони суперечливі і не підтверджені морфологічними дослідженнями.

У результаті злиття п'яти лицевих зачатків (лобового горба та парних верхньо- і нижньощелепних відростків), відбувається формування лицевого відділу голови. Разом із перебігом процесів органогенезу органа зору та очних ямок, це призводить до змін положення очних яблук та, відповідно, відносної відстані між ними та кута між їх оптичними вісями. У 4-тижневих зародків кут між умовними лініями, проведеними через оптичну вісь очних міхурців, становить  $180^\circ$  (крайній гіпертелоризм). На 5-му тижні ВУР визначається міграція зачатків очного яблука з їх початкового положення у напрямку до більш фронтального (лобового). Отже, на цьому етапі ВУР починається процес фронталізації очей.

На початку передплодового періоду (7-тижневі передплоди 14,0-20,0 мм ТКД) інтенсивно зростають морфометричні показники голови відносно таких тулуба, що позначається і на розмірах очної ямки. Так, ширина центральної зони лиця (міжочноямкова відстань) досягає 60% ширини лиця. Впродовж 8-го тижня ВУР (передплоди 21,0-30,0 мм ТКД) відбуваються швидкі темпи переорієнтації очних ямок на більш медіальне положення, але ширина міжочноямкової відстані все ще залишається значною. Це супроводжується інтенсивним ростом голови зародка та процесами формування лиця. Наприкінці 8-го тижня ВУР лице передплодів

починає набувати дефінітивних рис, але має виражені ознаки гіпертелоризму, оскільки очноямкові вісі ще не стабілізувались у дефінітивному положенні. У 9-тижневих передплодів 31,0-40,0 мм ТКД інтенсивно відбувається переорієнтації очних ямок з бічної позиції на більш фронтальну, але наприкінці цього періоду розвитку цей процес починає сповільнюватися. Це призводить до пропорційного зменшення міжочноямкової або внутрішньої кантальної відстані порівняно із загальною шириною лица. Внаслідок процесу фронталізації лица відбувається консолідація основних лицевих зачатків, тому на тривимірних реконструкціях лице набуває максимально антропоморфного вигляду. На 11-му тижні ВУР (передплоди 55,0-65,0 мм ТКД) спостерігається лінійне зростання таких морфометричних показників очної ямки як ширина, висота, глибина та об'єм, однак динаміка цих змін не пропорційна. У результаті очноямковий індекс (висота / ширина  $\times$  100) демонструє нелінійне збільшення по мірі росту передплода. Таким чином, форма очної ямки (вхід до очної ямки) змінюється від хамеконхальної (низька, або прямокутна) на початку 11-го тижня ВУР до ознак гіпсиконхальної (висока, округлої форми). На 12-му тижні ВУР (передплоди 67,0-80,0 мм ТКД), внаслідок подальшого зближення очних ямок, кут між ними становить  $105^\circ$ , а середній поперечний діаметр очної ямки – 5,2 мм. Діаметр очної ямки зростає лінійно з віком.

У 4-місячних плодів середній діаметр очної ямки плода становить 6,0 мм, що збігається в цілому з даними літератури [183]. У плодовому періоді ВУР продовжується осифікація – неосифікований хрящовий попередник решітчастої кістки дає зачаток 3 виростам, які в майбутньому перетворюються на носові раковин [184]. Кантальний індекс (внутрішній кант очного яблука / зовнішній кант очного яблука  $\times$  100) становить близько 40%. Наприкінці 4-го тижня ВУР середнє значення діаметру очної ямки досягає 6,6 мм. На 5-му місяці ВУР кантальний індекс зазнає незначних змін і становить близько 39%. Середній діаметр очної ямки плода становить 9,8 мм. Наприкінці 5-го місяця ВУР. Очноямковий індекс досягає 75%, очна ямка змінює свою форму

з більш сплющеної хамеконхальної, яка встановлюється ще на 11-му тижні розвитку, до більш округлої, мезоконхальної форми. Внаслідок розвитку лицевого скелету та збільшення латеральної стінки носової порожнини збільшується висота очної ямки, що також зазначають інші дослідники [168, 182]. Наприкінці 6-го місяця ВУР кантальний індекс становить близько 37,6%, середній діаметр очної ямки плода зростає до 12,7 мм. На 8-му місяці ВУР індекс очної ямки перевищує значення 85, а форма очної ямки стає гіпсиконхальною. Кантальний індекс становить приблизно 37%, а середній діаметр очної ямки – а 15,2 мм.

До кінця цього періоду розвитку розмір очної ямки значно зростає, як і співвідношення жир/сполучна тканина. Упродовж 9-го місяця ВУР середній діаметр очної ямки збільшується до 16,5 мм, а очно-очноямковий індекс (об'єм очного яблука / об'єм очної ямки) становить 75%.

Наприкінці плодового періоду онтогенезу кантальний індекс досягає 40. Як зазначають дослідники, об'єм очного яблука відповідає 38% від середнього значення у дорослих, тоді як обсяг очної ямки в середньому становить 17,3% об'єму дорослого [185]. Очноямковий індекс становить 45, тоді як у зрілому віці він змінюється до 32. Враховуючи, що значення цього індексу на 8-му місяці становить 75, можна дійти висновку, що швидкість збільшення очного яблука випереджає зростання очної ямки протягом ВУР, але наприкінці плодового періоду розвитку починає відставати [186]. Це явно вказує на нерівномірні темпи росту очного яблука та очної ямки [187]. Таке нерівномірне зростання також пояснює, чому при народженні очне яблуко здається проптоптичним порівняно із дорослим та більшим за очну щілину. Деякі автори [186] наголошують, що цей нерівномірний характер зростання продовжується і у зрілому віці, де об'єм очної ямки збільшується в міру збільшення об'єму очного яблука та збільшення загального розміру тіла.

Наприкінці плодового періоду розвитку висота приблизно дорівнює ширині очної ямки. Як і в період 11-20-го тижнів ВУР, очна ямка набуває гіпсихональної форми внаслідок постійного зростання її висоти. Цей процес

продовжується до досягнення піку значення очноямкового індексу 100, що припадає приблизно на 6-й місяць ВУР [185, 188]. Після 6-го місяця ВУР залежність стає протилежною, і очна ямка стає відносно мезоконхальною знову. На думку М. Masters et al. [186], це певним чином впливає на розвиток анофтальмії, коли зростання очної ямки залежить не тільки від зростання очного яблука, але й від усього черепа та обличчя в цілому, що відіграє роль у визначенні остаточної форми та розміру очної ямки.

Ми погоджуємося з думкою А.В. De Naan et al. [189] про те, що наприкінці плодового періоду ВУР очна ямка все ще вважається незрілою, оскільки неосифікована сполучна тканина все ще присутня в ній, особливо на верхівці, решітчаста кістка ще не повністю скостеніла, а майже 50% її нижньої стінки сформовано м'язом Мюллера, який зменшується за товщиною, але не за площею.

У нашому дослідженні встановлено, що першими ознаками зовнішніх м'язів очного яблука є дві ділянки мезенхімальної конденсації, тобто дві популяції мезодермальних клітин. Перша – це ростральні сомітомери несегментованої параксиальної мезодерми голови – джерела закладки бічного прямого та верхнього косого м'язів. Друга – це прехордальна мезодерма голови, яка є джерелом закладки присереднього прямого, нижнього прямого, верхнього прямого та нижнього косого м'язів.

Роль прехордальної пластини в онтогенезі зовнішніх м'язів очного яблука людини залишається незрозумілою, але дослідження на хребетних демонструють ранню міграцію прехордальних клітин до параксиальної мезодерми, яка бере участь у формуванні цих м'язів [23]. Деякі автори пропонують альтернативний погляд, за яким стверджується, що присередній прямий, бічний прямий та нижній прямий м'язи разом із нижнім косим і м'язом-підіймачем верхньої повіки виникають із ранніх міобластів, що мігрують з I та II сомітомерів, верхній косий м'яз – з міобласта III сомітомера, а бічний прямий м'яз – з V сомітомера [23, 190, 191]. Незалежно від їх дійсних джерел, ці ранні міобласти походять далеко від очного поля, як

стверджує Р.Е. Kish et al. [192]. Пізніше вони масово мігрують спереду до вже заселеної клітинами краніального нервового гребеня очної ямки для ініціювання морфогенезу м'язів і диференціації у міобласти [193-195]. Взаємодія між зачатком очного яблука і зовнішніми м'язами очного яблука є обов'язковою для подальшого формування первинних та вторинних компонентів м'язових волокон [174, 192, 196-198]. Існує також думка, що ці міграційні хвилі можуть містити окремі міосимпласти до прибуття на місце закладки органа зору [199, 191, 200, 201]. На думку вчених, зовнішні м'язи очного яблука, їх рухові нерви і клітини краніального нервового гребеня, які утворюють сполучнотканинні елементи цих м'язів, усі вони виникають в окремих осьових місцях і не встановлюють стабільних взаємозв'язків до досягнення своїх ділянок кінцевої диференціації в очній ямці [201]. Це відрізняє їх від більшості інших м'язів голови та шиї, де існують міогенні зачатки, попередники нервового гребеня та їх відповідний нерв, і всі вони виникають на одному осьовому рівні і мігрують спільно, зберігаючи це тісне співвідношення протягом усього шляху [172, 202-204]. Значення цих процесів і досі невідоме, але розвиток зорового міхурця є необхідною передумовою для міграції клітин краніального нервового гребеня до ділянки закладки очної ямки [173], що є необхідною передумовою для подальшої міграції мезодермальних клітин до очної ямки. Отже, орган зору під час свого розвитку виконує вирішальну роль у ранньому онтогенезі як організатор морфогенезу як очної ямки, так і голови у цілому [192].

Потрапляючи до ділянки закладки очної ямки, міобласти утворюють проксимальні та дистальні мезодермальні комплекси на її верхівці [196]. Це супроводжується сегрегацією та відривом окремих груп м'язів від цих загальних басейнів-попередників [191]. Верхній комплекс утворює верхній прямий м'яз, м'яз-підіймач верхньої повіки, та верхній косий м'яз. Всі вони спочатку мають спільний епімізій. Нижчий комплекс утворює нижній прямий, нижній косий м'язи. Присередній прямий та бічний прямий м'язи походять від обох комплексів [193, 194]. Хоча всі 6 зовнішніх м'язів очного

яблука можна розрізнити на 6-му тижні ВУР, їх сухожилки ще не виявляються в цей період розвитку [53, 171, 205].

Наприкінці 7-го тижня ВУР чітко визначається черевце верхнього косоного м'яза, яке йде вперед уздовж бічної стінки носової капсули, а на 8-му тижні виявляються всі черевця зовнішніх м'язів очного яблука. Наприкінці цього періоду розвитку спостерігаються сухожилки прямих м'язів та місця їх прикріплення до охрястя верхівки очної ямки. Подібно до черевців скелетних м'язів, D. Sevel [171] вважає, що сухожилки зовнішніх м'язів очного яблука мають мезодермальне походження, а не з клітин нервового гребеня. У цей віковий період стає помітним зачаток блоку у вигляді пластинчастої мезенхімальної конденсації у верхньо-присередньому куті очної ямки, яка має півмісяцеву форму.

Наприкінці 9-го тижня ВУР початок бічного прямого м'яза простягається від ВОЯЩ двома головками. На думку D. Sevel [171] верхня і нижня головки бічного прямого м'яза виникають відповідно з верхнього та нижнього м'язових комплексів. Питання про подвійне походження головки залишається суперечливим, але останні анатомічні дослідження підтвердили цю ембріологічну точку зору і продемонстрували, що у трупів дорослих людей бічний прямих м'яз виникає двома окремими головками, які окреслюють окоруховий отвір [206, 207].

У 10-тижневих передплодів у мезенхімних зачатках зовнішніх м'язів очного яблука простежується диференціація мезенхімальних клітин у міобласти, м'язи починають розходитись один від одного, в результаті чого мезенхіма очної ямки втрачає компактність. Очноямковий м'яз Мюллера має вигляд добре розвиненої м'язової пластинки, яка займає більше половини нижньої стінки очної ямки.

На 12-му тижні ВУР м'яз-підіймач верхньої повіки змінює своє положення і прямує верхньолатерально, міцно зв'язаний з верхнім прямим м'язом. Кожен м'яз оточений шаром колагенових волокон, які є зачатками м'язової фасції.

На початку 4-го місяця ВУР м'яз Мюллера відокремлює очну ямку від інших ділянок, але, як також зазначає Н. Osanaï et al. [208], клино-піднебінна ямка залишається суцільною із ділянкою турецького сідла. Сухожилок верхнього косоного м'яза продовжує вигинатися вбік, поки не прикріпиться до верхньоприсередньої частини білкової оболонки. У лобовій кістці блокова ямка не визначається, але помітні фасціальні смуги, які з'єднують блок із лобовою кісткою та білковою оболонкою. Можна припустити, що блок розвивається незалежно від морфогенезу лобової кістки. Однак Y. Katori et al. [209] зауважують, що блок неможливо виокремити до 8-го тижня ВУР від білкової оболонки, тому він може розвиватися від неї. На початку 5-го тижня ВУР сухожилки зовнішніх м'язів очного яблука вперше макроскопічно ідентифікуються, але всі місця їх прикріплення рівновіддалені від лімба та залишаються в цьому положенні до кінця 5 тижня ВУР. З кінця 6-го місяця ВУР прикріплення сухожилків м'язів починають відступати назад та збільшувати відстань від канту, зрештою утворюючи спіраль Тійо (Spiral of Tillaux) [53]. Наприкінці 6-го місяця ВУР формується сухожилкове кільце Цинна, яке розташоване над очною ямкою та присередньою частиною верхньої очноямкової щілини [210, 211, 175].

Наприкінці плодового періоду розвитку сухожилки зовнішніх м'язів очного яблука визначаються в місці початку канта. Тобто відстань вплетення прямого м'яза в лімб становить 2 мм, що є меншим ніж у дорослих, тоді як у віці 6-9 місяців ВУР ця відстань зменшується до 1 мм.

Приблизно на 20-му тижні ВУР відстань відповідає дорослому розміру [185, 212]. При збільшенні очної ямки зачатки сухожилків верхнього косоного м'яза секвеструються із кільця Цина та набувають окремого походження з ділянки лобово-решітчастого шва, вище та медіальніше зачатка присереднього прямого м'яза. Також змінюється положення місця вплетення верхнього косоного м'яза – сухожилок стає сплющеним та займає відповідне дефінітивне положення на верхньобічному квадранті очної ямки.

Питання кровопостачання структур очної ямки залишається актуальним для вчених-ембріологів [112, 113, 119, 213, 214]. Становлення кровонесних судин органа зору надзвичайно складне і проходить низку етапів, щодо кількості яких немає усталеної думки.

На початку 4-го тижня ВУР простежуються перші ознаки процесів ангиогенезу навколо зачатка очного яблука у вигляді появи осередків недиференційованих судин серед локальних ущільнень мезенхіми. З середини 4-го тижня ВУР ВСА виникає із злиття дорсальної аорти та артерій зябрових дуг. Вона розділяється на два основні відділи біля верхівки очного міхурця: каудальний відділ, який утворює задню сполучну артерію, і черепний відділ, який вигинається навколо основи очного міхурця і віддає кілька гілок до зачатків мозку і лицевого відділу голови. Зачаток верхньощелепної артерії бере свій початок від майбутнього печеристого сегмента ВСА. У судинному сплетенні навколо зорового міхурця з'являється кілька коротких гілок, які походять із зачатків верхньощелепної артерії, ВСА. На 5-му тижні ВУР кровопостачання очної ямки все ще плексиформне. ВСА віддає примітивну дорсальну очну артерію у вигляді довгої гілки, яка прямує вздовж задньо-нижнього краю очного келиха. Примітивна дорсальна очна артерія віддає дві гілки – артерію склистого тіла (майбутню центральну артерію сітківки), яка проходить через ембріональну щілину в очному келиху, і загальну скронеvu в'їлкову артерію (майбутню задню бічну в'їлкову артерію).

Розвиток очної артерії дорослої людини досить уповільнений і надзвичайно складний. Очна артерія дорослого є результатом одночасної регресії, анастомозування та злиття від 3 до 5 різних перехідних артерій (дорсальна очна артерія, вентральна очна артерія, стремінцева артерія, примітивна верхньощелепна артерія та примітивна нюхова артерія) [71, 72].

На 6-му тижні ВУР плексифорфне артеріальне сплетення, яке постачає очний келих та очноямкову ділянку, збільшується. Воно забезпечується двома очними артеріями – більшою дорсальною очною артерією, яка вже існує на 5-му тижні ВУР, та меншою вентральною очною артерією, яка



виникає пізніше за дорсальну, і дещо вище. Вентральна очна артерія віддає загальну носово-війкову артерію (зачаток дефінітивної задньої присередньої війкової артерії). Примітивна верхньощелепна артерія регресує протягом 6-го тижня ВУР, але її бічна гілка може зберігатися протягом усього постнатального життя як анастомотична гілка між очною артерією та ВСА. На 6-му тижні ВУР з'являється стремінцева артерія з примітивної під'язикової гілки ВСА і є основним джерелом кровопостачання зачатка очної ямки [215, 216].

На 7-му тижні ВУР відбуваються інтенсивні процеси перебудови та диференціації артеріальної системи кровопостачання структур очної ямки – проксимальні частини дорсальної та вентральної очних артерій регресують, внаслідок чого з'являється постійний стовбур очної артерії, але очноямкові гілки ще не простежуються. На 8-му тижні ВУР передня гілка стремінцевої артерії супроводжує очну гілку трійчастого нерва (V1) на своєму шляху до очної ямки та віддає гілки, які супроводжують слезовий, лобовий і носовійковий нерви. Артерія анастомозує із стовбуром очної артерії, утворюючи артеріальне кільце навколо зорового нерва. Нижня гілка стремінцевої артерії (верхньощелепно-нижньощелепна артерія), розгалужуючись, віддає гілки, що супроводжують верхньощелепний (V2) та нижньощелепний (V3) нерви.

На 9-му тижні ВУР у топографії очної артерії визначаються дефінітивні риси. Також на даному етапі ВУР передня гілка стремінцевої артерії регресує завдяки «поглинанню» стовбуром очної артерії, яка таким чином формує очноямкові гілки та набуває дефінітивної будови. Отже, можна стверджувати, що всі очноямкові гілки морфологічно зрілої очної артерії походять із передньої гілки стремінцевої артерії.

На 10-му тижні ВУР артерія склистого тіла досить розвинена, але одночасно помітні ознаки її регресії. Спостерігається зменшення гілок верхньощелепної вени від очноямкової ділянки, тоді як притоки зовнішньої яремної вени набувають розвитку. З початку 12-го тижня ВУР спостерігається покращення кровопостачання зорового нерва. Цей процес інтенсивного кровопостачання триває до 14-го тижня ВУР, після чого дещо зменшується.

На початку 4-го тижня ВУР не існує суттєвої різниці між артеріями і венами навколо зачатка головного мозку. Це можна пояснити тим, що ще розпочався розвиток венозних «позаорганних» судин та ускладнення будови системи приток прекардинальних вен. Наприкінці 4-го тижня ВУР чітко визначається примітивне венозне сплетення, яке охоплює зачаток головного мозку, і яке з'єднане з непарною провізornoю серединною веною голови (*vena capitis medialis*).

На 5-му тижні ВУР серединна вена голови вже не простежується, а примітивна мозкова венозна система стає поділеною на парні передні, середні та задні сплетення. Вони з'єднані з дефінітивною примітивною головною веною – бічною веною голови. Ця вена має головну притоку – примітивну верхньощелепну вену, яка тісно пов'язана з зачатком очного яблука і трійчастим вузлом. На ранніх стадіях розвитку зародка ця вена дренує більшу частину зачатка очної ямки та нюхову ділянку. Надзора вена (примітивна надочноямкова або верхня зорова вена) збирає кров з поверхневих тканин краніально і дорсально від очного яблука і тісно пов'язана з очним відділом трійчастого нерва. Подібно до верхньощелепної вени, вона також впадає в примітивну головну вену, але в цей віковий період очноямкові структури переважно дренуються у верхньощелепну вену.

На 7-му тижні ВУР поблизу очного стебла помітна гілка примітивної верхньощелепної вени, яка є зачатком центральної вени сітківки. Упродовж 8-го тижня набуває ускладнення венозна сітка очної ямки. Крім примітивної верхньощелепної вени, венозний відтік здійснюється й іншими венами. Надочна вена (зачаток дефінітивної верхньої очної вени) збільшується і видовжується в напрямку вперед і дещо вниз. Аналіз 3D реконструкцій дозволяє стверджувати, що у цей період мозкова та очноямкова венозні системи набувають остаточних дефінітивних рис будови завдяки попереднім процесам їх ремоделювання, утворення нових судин та зникнення старих.

Велика кількість досліджень присвячена питанням розвитку та становлення топографії нервів органа зору [69, 80, 86, 113, 120, 112, 116, 217-225].

Під час вивчення морфогенезу нервових структур органа зору встановлено, що на початку 4-го тижня ВУР задній мозок (ромбенцефалон) ділиться на окремі сегменти – ромбомери. Цей віковий період і цей процес подальшої диференціації заднього мозку є початковим етапом появи джерел та морфогенезу черепних нервів [219-223]. Чутливі та рухові нерви в зачатку очної ямки походять з двох різних джерел – ромбомера (клітин черепної частини нервового гребеня) та ектодермальних плакод, які є пластинчастими ущільненнями поверхневої ектодерми.

Походження блокового ядра з його незвичною траєкторією виходу нервових волокон досі залишається предметом дискусій. Більшість авторів стверджують, що ядро виникає з середнього мозку каудально до окорухового ядра [3, 224, 226, 227], тоді як інші стверджують, що ромбомер походить від заднього мозку [228-230] або від перешийка заднього мозку між ними [231]. На відміну від інших черепних нервів, окоруховий нерв і війковий вузол традиційно описується в межах середньомозкової частини клітин нервового гребеня [218, 231], але останні дані свідчать про можливе додаткове походження війкового вузла та, можливо, окорухового нерва від ромбомера [218, 169].

На 5-му тижні ВУР вперше помітні ознаки зачатка трійчастого вузла, причому очний відділ з'являється першим. На цьому етапі ВУР війковий вузол також вперше з'являється в зачатку очної ямки. Відбувається інтенсивний ріст черепних нервів, ромбенцефалон (задній мозок) займає майже половину зачатка головного мозку, і всі черепні нерви з III по XII пару добре визначаються на тривимірних реконструкціях і серіях гістологічних зрізів. Трійчасті волокна утворюють три товсті пучки. Наприкінці 6-го тижня ВУР (зародки 12,0-13,5 мм ТКД) також можна розпізнати всі основні гілки лицевого нерва. Наприкінці 6-го тижня ВУР (зародки 12,0-13,5 мм ТКД) краї зорової щілини зливаються. Внаслідок цього процесу, який розпочинається центрально і прогресує в обидва боки, артерія склистого тіла та прилегла мезенхіма замикаються у центрі зорового стебла. Тонкі, видовжені мезен-

хімальні клітини, ймовірно, похідні нервового гребеня, починають оточувати очне стебло наприкінці 6-го тижня ВУР.

Спостерігається нерівномірна динаміка росту очного стебла, яке видовжується, але стає тоншим, досягаючи на початку передплодового періоду розвитку діаметру 0,5 мм. Очне стебло втрачає просвіт, заповнюючись аксонами, які походять від гангліозних клітин сітківки очного яблука і проникають через пігментний епітелій сітківки, оточуючи артерію склистого тіла. Одночасно з цим процесом, спостерігається апоптоз та дезінтеграція нейроектодермальних клітин, в очному стеблі. Навколо зачатка зорового нерва спостерігаються подовжені мезенхімальні клітини, які утворюють єдиний компактний шар – зачаток мозкових оболонок нерва. Протягом 9-го тижня ВУР з'являється серединне ядро, яке з'єднує два бічні ядра окорухового нерва. На 10-му тижні чітко диференціюються на гістологічних препаратах мозкові оболонки навколо зорового нерва завдяки м'якій оболонці, яка визначається як окремий шар.

У 4-місячних плодів зоровий нерв налічує найбільшу кількість – до 4 млн. аксонів, але з часом ця кількість іде на спад [232]. На 5-му місяці завершається процес васкуляризації зорового нерва, але продовжується його аксональна дегенерація (кількість аксонів зменшилася до 1.8 млн). На початку 6-го місяця ВУР діаметр зорового нерва становить 1,5 мм. Наприкінці 7-го місяця ВУР загальна кількість аксонів зорового нерва прирівнюється до кількості у дорослого організму [233]. Пік процесу апоптозу аксонів припадає на 14-18 тиждень, а потім після постфертилізації сповільнюється на 50%-70%. [234-235]. На 8-му місяць ВУР діаметр зорового нерва зростає до 2,1 мм.

Точних термінів мієлінізації зорового нерва в наукових джерелах не визначено [167, 236], але за нашими даними процес відбувається на 8-му місяці ВУР.

Під час вивчення особливостей морфогенезу стінок очної ямки нами встановлено, що у 6-тижневих зародків (9,0-13,5 мм ТКД) спостерігаються

перші ознаки остеогенезу навколо основного нервового та вісцерального вмісту зачатка очної ямки. На тривимірних реконструкціях виявлено зачатки 7 кісток, які утворюють очну ямку, а також більшість кісток склепіння та основи черепа. Зачатки кісток очної ямки містять сітку з дрібних зон скостеніння в центрі, розділених великими неосифікованими ділянками. Кожен зачаток кістки складається з тонкої перетинчастої мезенхімальної капсули – своєрідної моделі, над якою окремі кістки розвиваються як шляхом перетинчастого, або прямого остеогенезу, так і хрящового, або непрямого остеогенезу. Найпершою кістковою межею очної ямки з'являється верхня щелепа.

Упродовж 8-го тижня ВУР помітне перетинчасте скостеніння лобової кістки, яке починається спереду біля надочноямкової опуклості та поширюється назад. У цей же термін ВУР визначається зачаток малого крила клиноподібної кістки як добре виражена хрящова структура латерально від зорового нерва. Протягом 8-го тижня ВУР спостерігається також перетинчасте скостеніння виличної та піднебінної кісток. Нижня стінка очної ямки відмежована від крилопіднебінної ямки очноямковим м'язом Мюллера. У 10-тижневих передплодів відбувається скостеніння очноямкової пластинки лобової кістки, яке починається присередньо, а також слъзової та очноямкових пластинок великого крила клиноподібної кістки. Малі крила клиноподібної кістки мають лише бічний та присередній центри скостеніння, але осифікація швидше починається на бічному краю [237]. Такі ж центри мають великі крила, але скостеніння починається з медіального центру та поступово поширюється вбік. Присередній та бічний центри осифікації очноямково-клиноподібної ділянки повністю злилися, утворивши мале крило клиноподібної кістки. Ми згідні з Н. Osanai et al. [208] в тому, що на даному етапі це є найперше відокремлення клино-піднебінного та нижньоскроневого кісткового шарів. Відповідно до морфометричного дослідження Q. Zhang et al. [237], мале крило поступово оточує зоровий нерв та на початку 5-го місяці ВУР починається формування зорового каналу. Простір між великими та

малими крилами з часом перетворюється на верхню зорову щілину, яка в цей період ще повністю не сформована і виглядає як проміжок. Наприкінці 5-го місяця ВУР центри осифікації з'являються в решітчастій кістці.

На 6-му місяці ВУР прискорюється скостеніння лобової, клиноподібної та решітчастої кісток і верхніх щелеп. М'яз Мюллеа зменшується в розмірі і трансформується на пучки колагенових волокон. Н. Osanaï et al. [238] притримуються гіпотези, що тканина новоутвореного окістя згодом скостеніє прямим перетинчастим скостенінням, відкладаючи кісткові пластинки вздовж нижньої очноямкової щілини. Це є чудовий приклад фізіологічного перетворення м'яза у кістку. Наприкінці 8-го місяця ВУР з'являється примордій верхньощелепної пазухи. Скостеніння малого крила клиноподібної кістки та лобової кістки наближається до дефінітивного стану.

Розвиток сполучної тканини, зокрема, жирової, в очній ямці, за нашими даними, починається після 10-го тижня ВУР, коли навколо зачатка органа зору чітко спостерігається сітка малодиференційованих кровоносних судин. Відомо, що адипогенез тісно пов'язаний із розвитком судин, найпершим доказом цього є поширення первинних кровоносних судин із наступною агрегацією мезенхімальних клітин (преадипоцитів) у щільні маси [238, 239]. Також це є ознакою адипогенезу всього плоду, а не лише ділянки очної ямки. Цікавим є той факт, що клітини капілярного ендотелію виділяють преадипоцитарні маркери, що визначає роль ендотелію капіляр як «місце народження» преадипоцитів [240]. Прогресує диференціація жирової тканини, яка найбільше зосереджена в ретробульбарній ділянці, але визначається на всіх структурах очної ямки, що не суперечить думці дослідників цього питання [241, 242]. На початку 7-го місяця ВУР сполучна тканина очної ямки наближена до дефінітивної будови. Спостерігається сформована система перегородок у межах та поза м'язовим конусом (muscle cone) зовнішніх м'язів очного яблука, піхви очного яблука (капсули Тенона) та зорового нерва. На 7-му місяці ВУР ретробульбарна жирова тканина прогресивно збільшується в розмірі та продовжує зростати.

Отже, розвиток очної ямки зумовлений динамікою синтопічних кореляцій між розвитком очного яблука, нервового гребеня та окоруховими м'язами.

З'ясування морфометричних закономірностей вікової динаміки розмірів очної ямки плодів людини має вагоме як теоретичне значення щодо визначення критичних періодів розвитку органа зору – часу можливого виникнення уроджених вад та анатомічних варіантів, так і практичне. Виведені математичні функції можуть слугувати алгоритмічними перемінними програмного забезпечення комп'ютеризованих приладів медичної діагностичної візуалізації для пренатального виявлення відхилень у розвитку органа зору плода.

До 5-го місяця ВУР очна ямка набуває гіпсигональної форми завдяки вертикального розміру відносно горизонтального, але вже на 6-му місяці ВУР, внаслідок нерівномірності темпів зростання горизонтального розміру відносно вертикального, форма її починає повертатися до мезоконхального типу, притаманного такій у передплодів. Аналіз вікової динаміки змін морфометричних показників очної ямки у плодовому періоді ВУР виявив нерівномірність темпів росту цього показника на 6-му місяці ВУР та наприкінці пренатального періоду розвитку людини (рис. 1-3). Ми припускаємо, що такі вікові перетворення форми та розмірів очної ямки зумовлені ростом очного яблука, черепа і лица, що у цілому визначає її форму.

На основі морфометричного аналізу отриманих нами розмірів очної ямки, нормальний перебіг її морфогенезу можна описати математичними функціями (1-3):

$$\text{Окружність очної ямки, мм} = -2,4566 + 0,1252 * x \quad (1)$$

$$\text{Діаметр очної ямки, мм} = -0,7563 + 0,0397 * x \quad (2)$$

$$\text{Площа очної ямки, мм}^2 = -92,5213 + 0,661 * x \quad (3)$$

де  $x$  – це вік плода у мм ТПД.

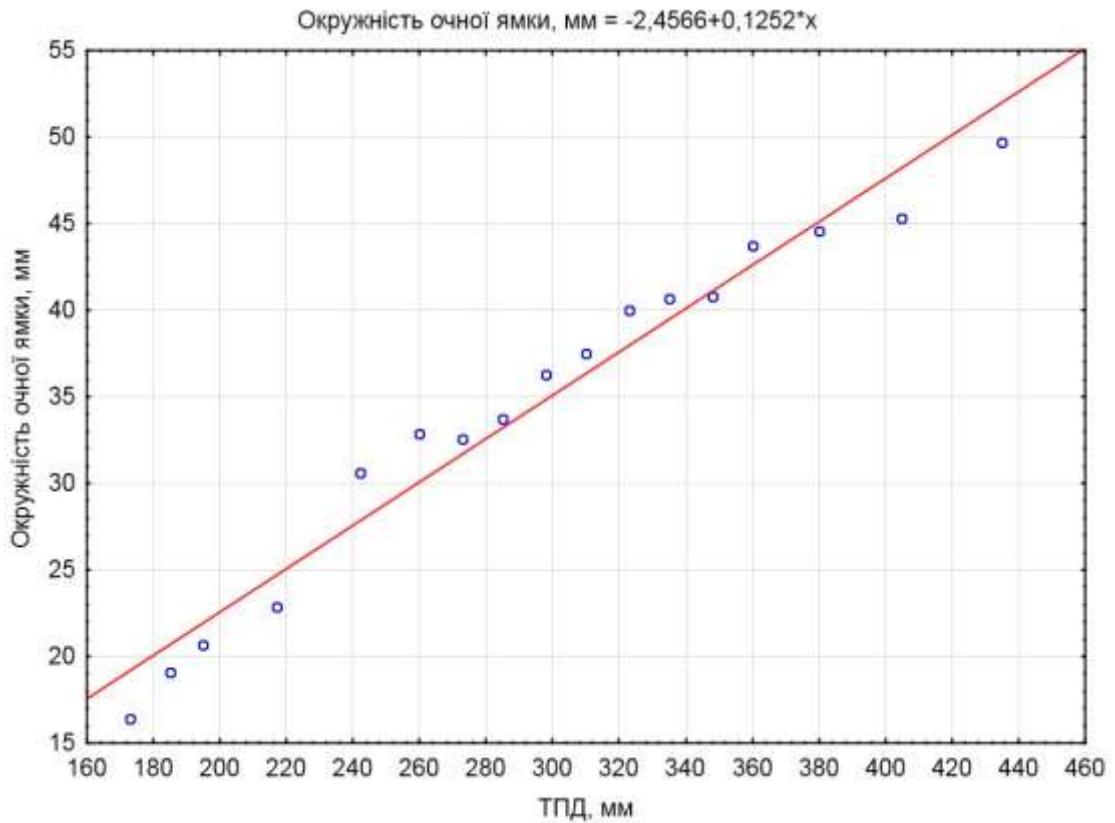


Рис. 1. Вікова динаміка змін окружності очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини.

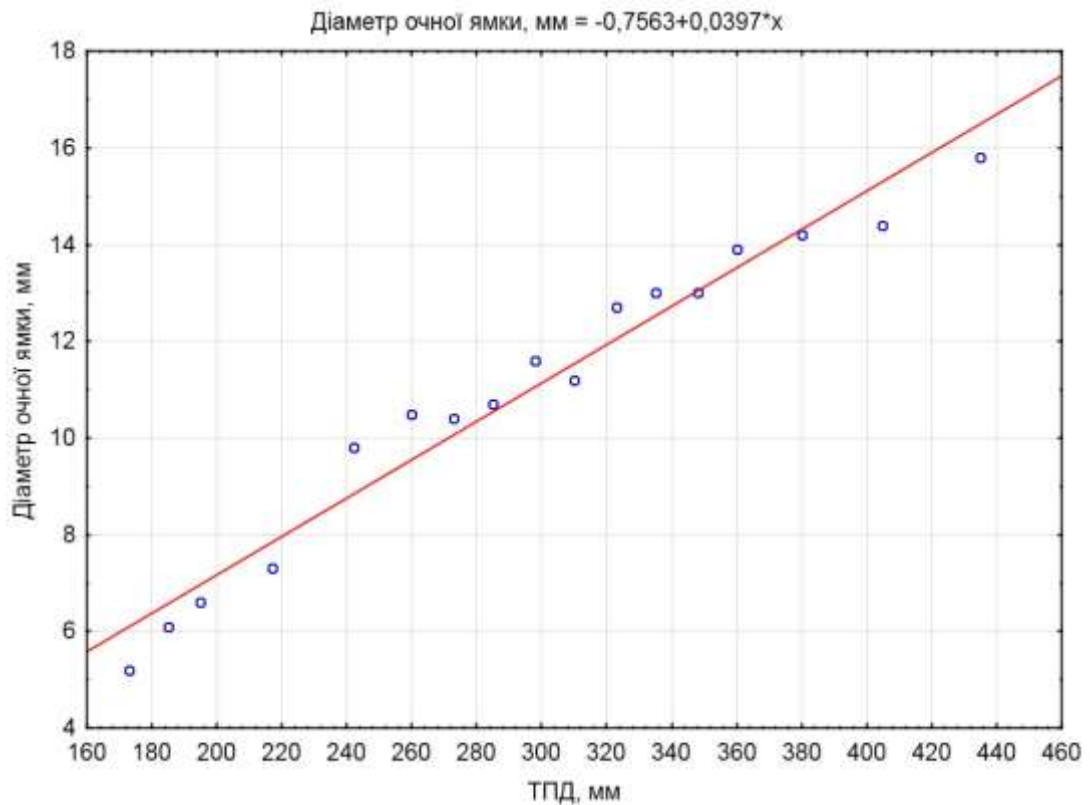


Рис. 2. Вікова динаміка змін діаметру очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини.



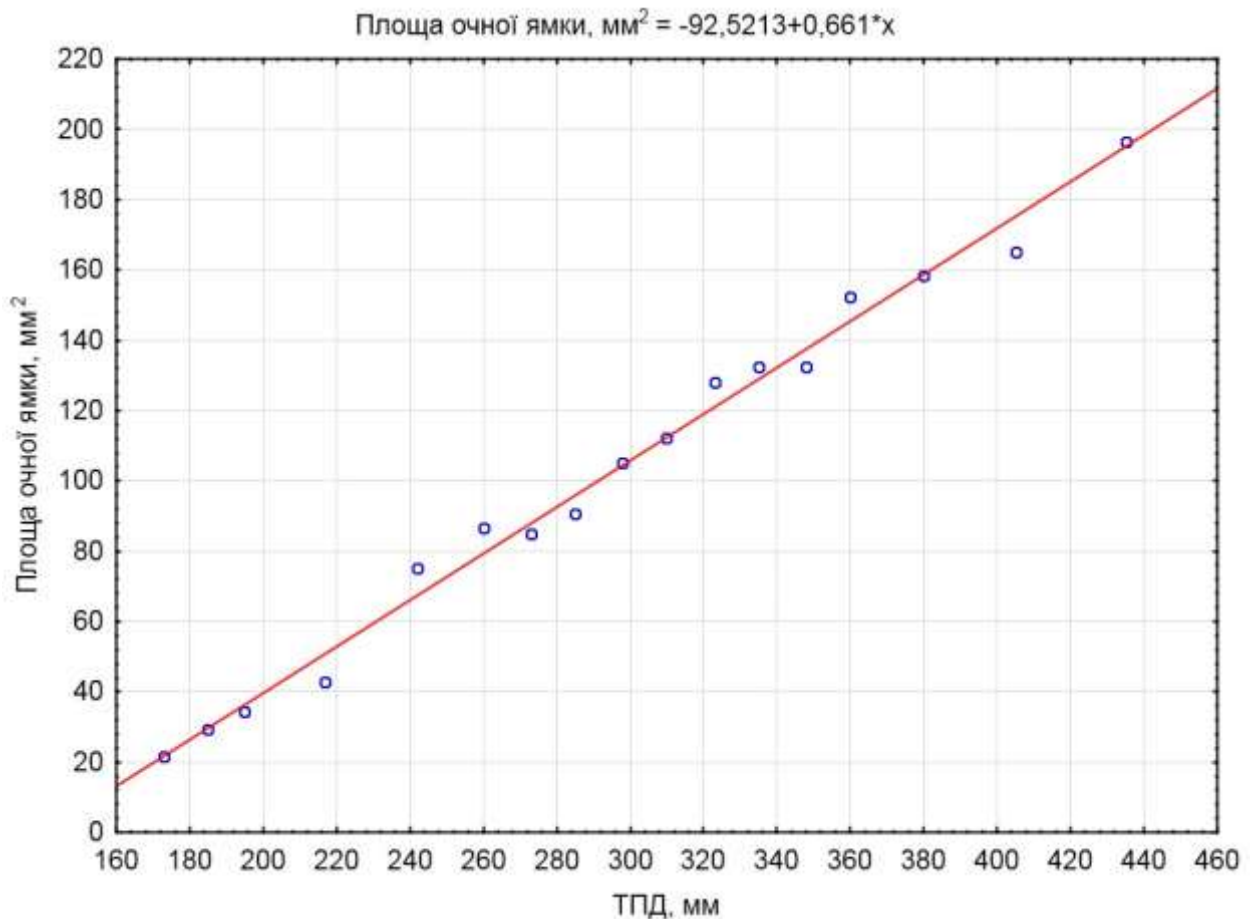


Рис. 3. Вікова динаміка змін окружності очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини.

Аналіз змін морфометричних параметрів зовнішніх м'язів очного яблука дозволив вивести математичні функції, які описують нормальну динаміку зростання їх довжини (рис. 4), а також виявити критичні періоди їх розвитку за темпами змін їх товщини та ширини. Зокрема, упродовж плодового періоду ВУР помітна нерівномірність зростання ширини м'язів очного яблука (рис. 5). Чітко визначається період прискореного росту в 6-місячних плодів та сповільнення у 7-місячних плодів. Зростання товщини м'язів очного яблука також демонструє нерівномірні темпи у плодовому періоді онтогенезу людини (рис. 6). Цей показник уповільнюється на 5-му місяці ВУР і прискорюється на 6-му місяці.

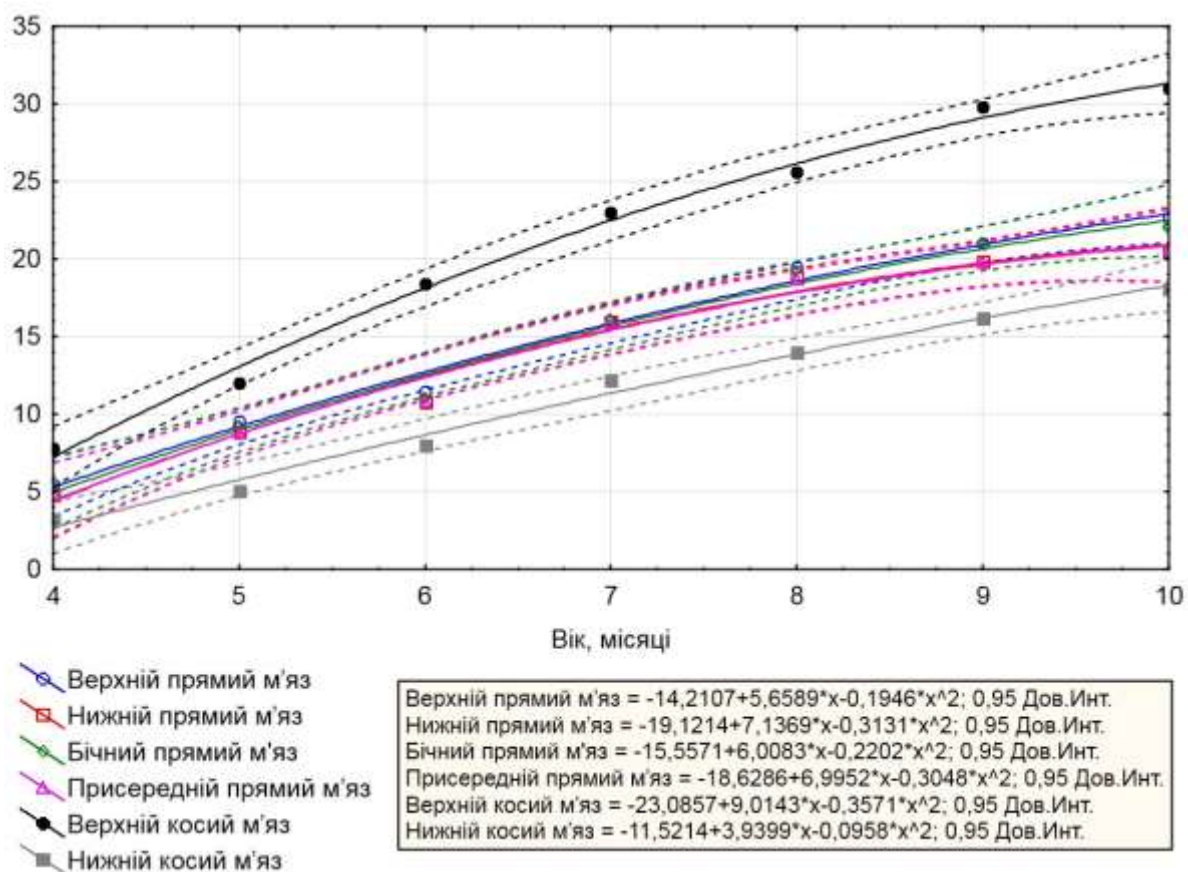


Рис. 4. Динаміка змін довжини м'язів очного яблука упродовж плодового періоду онтогенезу людини.

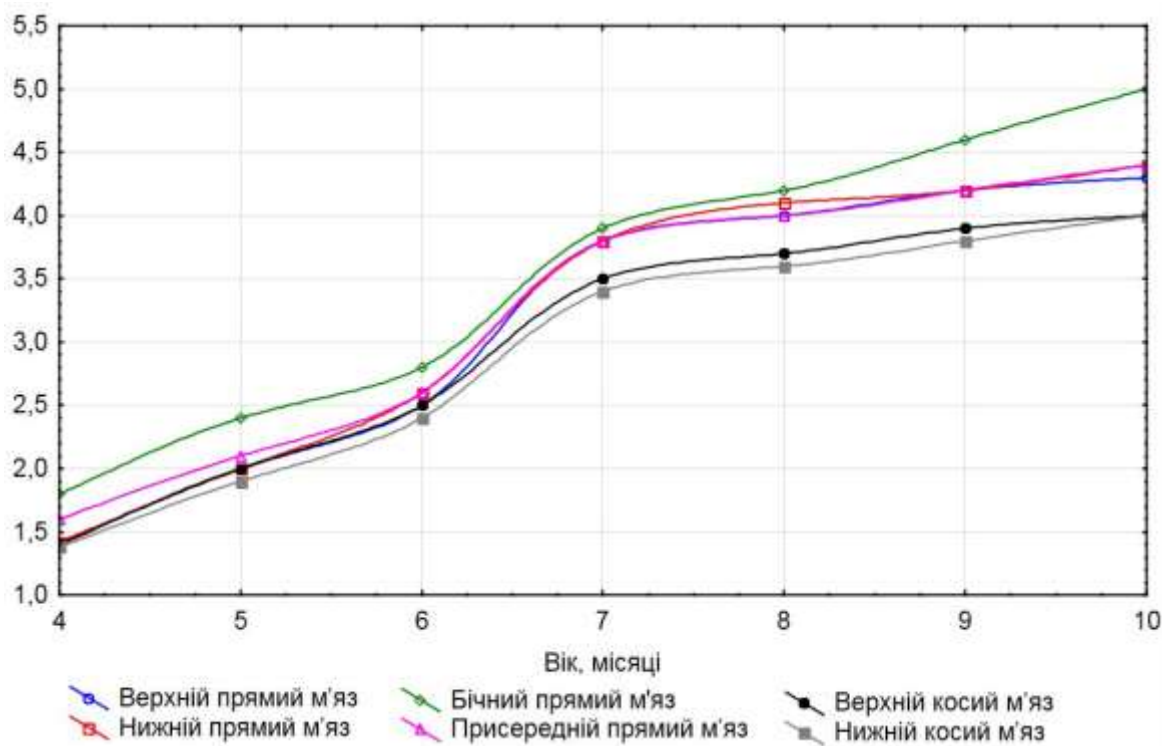


Рис. 5. Динаміка змін ширини м'язів очного яблука упродовж плодового періоду онтогенезу людини.

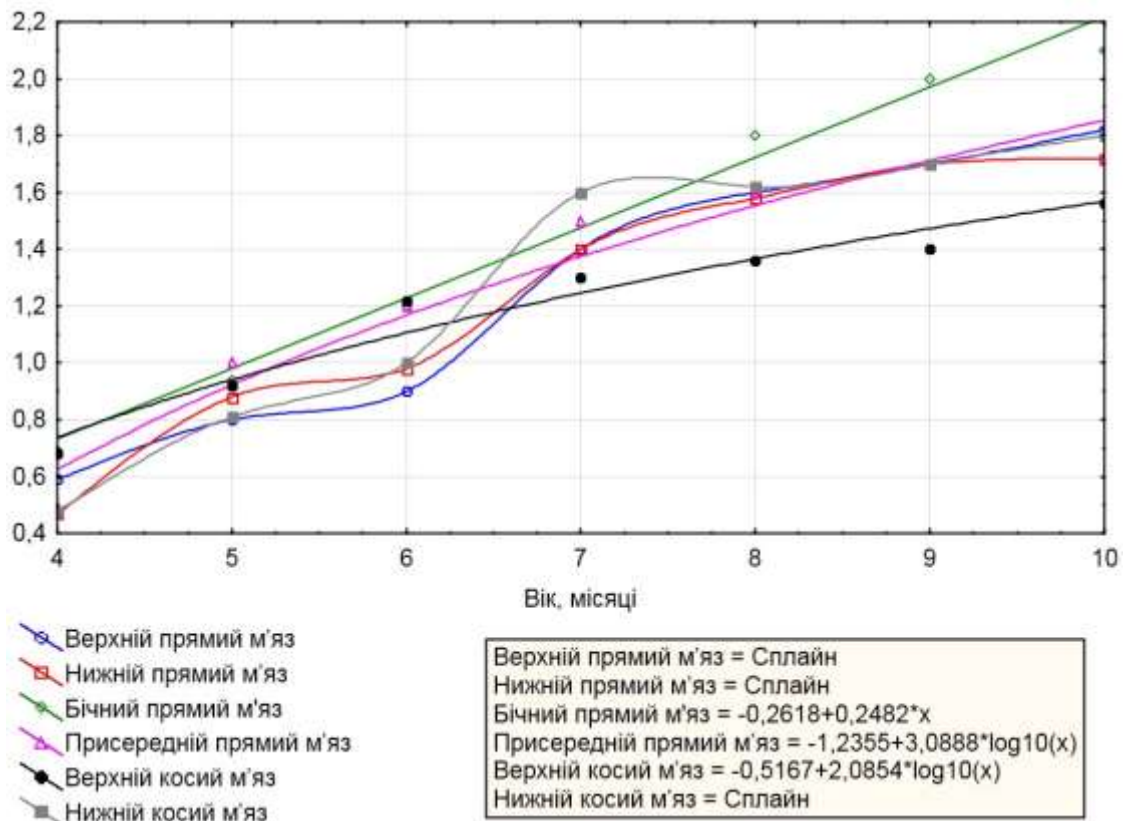


Рис. 6. Динаміка змін товщини м'язів очного яблука упродовж плодового періоду онтогенезу людини.

Отже, порівняльний аналіз структурних та морфометричних змін, а також топографо-анатомічних перетворень очної ямки та її структур дозволив встановити критичні періоди плодового періоду розвитку людини – час появи варіантів будови та виникнення можливих уроджених вад органа зору. Виведені нами математичні функції, які репрезентують нормальний перебіг онтогенезу структур очної ямки, дозволять удосконалити алгоритми інтерпретації даних медичної діагностичної візуалізації.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розглянуті і вирішені актуальні питання визначення хронологічної послідовності джерел закладки та вікової динаміки пренатальних морфогенетичних перетворень будови та топографії зовнішніх м'язів очного яблука та судинно-нервових структур органа зору людини. На основі комплексу методів морфологічного дослідження та статистичного аналізу вперше отримані дані, що дозволили визначити особливості морфогенезу і встановити загальні особливості розвитку структурних компонентів очної ямки.

1. Структурою, яка визначає локалізацію джерел закладки структур органа зору та очної ямки завдяки процесам взаємодії з клітинними масами покривної ектодерми та прилеглою до неї мезодермою, є нейроектодерма краніального нервового гребеня. Саме на її внутрішній поверхні в ділянці проміжного мозку на початку 3-го тижня внутрішньоутробного розвитку простежуються очні борозни, які трансформуються в очні ямки. Наприкінці 3-го – на початку 4-го тижня ембріонального розвитку утворюються два бічні випини, спричинені розширенням назовні очних ямок, – очні міхурці. На 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку спостерігаються кришталікові плакоти, потім кришталікові ямки та ознаки утворення очних келихів. На 5-му тижні внутрішньоутробного розвитку формується очний келих, а також трійчастий та війковий вузли. На 8-му тижні антенатального розвитку починається фронталізація очних ямок, а на 11-му тижні форма входу до очної ямки змінюється від хакеконхальної до ознак гіпсиконхальної.

2. Система кровопостачання зачатка органа зору та очної ямки у вигляді позаорганних судин – гілок примітивної внутрішньої сонної артерії та плексиморфного судинного сплетення навколо зачатка органа зору починає формуватися на 4-му тижні розвитку. Примітивне венозне сплетення зачатка очної ямки визначається наприкінці 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Система кровопостачання зазнає кількох трансформацій будови,

регресивних та просторових перетворень. На 6-му тижні внутрішньо-утробного розвитку кровопостачання структур органа зору здійснюється дорсальною та вентральною очними артеріями. Примітивна верхньощелепна артерія регресує протягом 6-го тижня, в цей же період з'являється стремінцева артерія, яка є гілкою артерії склистого тіла, і основним джерелом кровопостачання зачатка очної ямки. На початку передплодового періоду онтогенезу проксимальні частини дорсальної та вентральної очних артерій регресують з утворенням постійного стовбура очної артерії, основним джерелом кровопостачання очної ямки стає стремінцева артерія. На 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку вона анастомозує із стовбуром очної артерії, утворюючи артеріальне кільце навколо зорового нерва. Визначаються верхня та нижня очні вени, які впадають у печеристу пазуху. Наприкінці 9-го тижня пренатального розвитку артеріальне кільце навколо зорового нерва еволюціонує завдяки регресії верхньої або нижньої частини цього кільця.

3. Перші ознаки закладок зовнішніх м'язів очного яблука виявлені на 5-му тижні ВУР у вигляді двох популяцій мезодермальних клітин: перша – це ростральні сомітомери несеgmentованої параксиальної мезодерми голови – джерела закладки бічного прямого та верхнього косоного м'язів; друга – це прехордальна мезодерма голови, яка є джерелом закладки присереднього, нижнього, верхнього прямих та нижнього косоного м'язів. Одночасно відбувається закладка і вrostання в очну ямку блокового та відвідного нервів, а на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку – інтенсивний ріст окорухового нерва. Диференціація зовнішніх м'язів очного яблука починається наприкінці 7-го тижня внутрішньоутробного розвитку, коли чітко визначається черевце верхнього косоного м'яза біля бічної стінки носової капсули. Зачаток зорового нерва утворюється на 7-му тижні внутрішньоутробного розвитку внаслідок трансформації очного стебла (заповнення його просвіту аксонами та гангліонарними клітинами). У 8-місячних передплідів людини чітко диференціюються всі зовнішні м'язи очного яблука та визначається зачаток

блоку, а на 10-му тижні внутрішньоутробного розвитку м'язи набувають рис дефінітивної топографії за винятком м'яза-підіймача верхньої повіки. На 11-му тижні визначаються зачатки міжм'язових перегородок.

4. Перші ознаки остеогенезу спостерігаються у 6-тижневих зародків навколо основного нервового та вісцерального вмісту зачатка очної ямки у вигляді семи хрящових моделей кісток. Перші ознаки скостеніння виявлені у верхній щелепі. На початку 6-го місяця внутрішньоутробного розвитку помітні інтенсивні процеси скостеніння лобової, клиноподібної, решітчастої кісток та верхньої щелепи.

5. На основі аналізу отриманих нами морфометричних показників очної ямки та зовнішніх м'язів очного яблука, нормальний перебіг їх морфогенезу можна описати математичними функціями:

$$\text{Окружність очної ямки, мм} = -2,4566 + 0,1252 * x;$$

$$\text{Діаметр очної ямки, мм} = -0,7563 + 0,0397 * x;$$

$$\text{Площа очної ямки, мм}^2 = -92,5213 + 0,661 * x,$$

де  $x$  – вік плода у мм тім'яно-п'яткової довжини.

Довжина зовнішніх м'язів очного яблука:

$$\text{Верхній прямиий м'яз} = -14,2107 + 5,6589 * x - 0,1946 * x^2;$$

$$\text{Нижній прямиий м'яз} = -19,1214 + 7,1369 * x - 0,3131 * x^2;$$

$$\text{Бічний прямиий м'яз} = -15,5571 + 6,0083 * x - 0,2202 * x^2;$$

$$\text{Присередній прямиий м'яз} = -18,6286 + 6,9952 * x - 0,3048 * x^2;$$

$$\text{Верхній косий м'яз} = -23,0857 + 9,0143 * x - 0,3571 * x^2;$$

$$\text{Нижній косий м'яз} = -11,5214 + 3,9399 * x - 0,0958 * x^2,$$

де  $x$  – вік плода у мм тім'яно-п'яткової довжини, (0,95 Дов.Інт.)

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Решетько ОВ, Луцевич КА. Современные аспекты эпидемиологии врождённых аномалий развития: методологические вопросы и трансляция результатов исследований в клиническую практику. *Качественная клиническая практика*. 2018;(3):56-65.
- 2 Tawfik HA, Dutton JJ. Embryologic and fetal development of the human orbit. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2018; 34(5):405-21.
- 3 Yamaguchi K. Development of the human oculomotor nuclear complex: Centrally-projecting Edinger-Westphal nucleus. *Neurosci Lett* 2011;646:8-14.
- 4 Кононова НЕ, Сомов ЕЕ. К оценке результатов лечения детей, страдающих амблиопией, связанной с содружественным косоглазием. *Педиатр*. 2017; 8(5):25-9.
- 5 Manton ND. Skeletal Muscle and Peripheral Nerves. In *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer, Cham. 2015: 767-787.
- 6 Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, Mansouri K. Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2017; 26(6): 548-554.
- 7 Salman MS, Klassen SF, Clark IH. Congenital oculomotor nerve paresis with isolated cyclic pupillary spasms. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2015;35(4): 371-3.
- 8 Burns NS, Iyer RS, Robinson AJ, Chapman T. Diagnostic imaging of fetal and pediatric orbital abnormalities. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(6): W797-8.
- 9 Belle M, Godefroy D, Couly G, Malone SA, Collier F, Giacobini P, Chédotal A. Tridimensional Visualization and Analysis of Early Human

- Development. *Cell*. 2017;169(1):161-173.
- 10 Burns NS, Iyer RS, Robinson AJ, Chapman T. Diagnostic imaging of fetal and pediatric orbital abnormalities. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(6):W797-W808.
  - 11 O'Rahilly R. The prenatal development of the human eye. *Experimental eye research*. 1975;21(2):93-112.
  - 12 O'Rahilly R. The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)*. 1983;168:87-99.
  - 13 Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. *Eye*. 2006;20(10):1130-1144
  - 14 Hayreh SS. Structure of the optic nerve. *Ischemic Optic Neuropathies*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011: 7-34.
  - 15 Chen YH, Tsai HJ. Treatment with Myf5-morpholino results in somite patterning and brain formation defects in zebrafish. *Differentiation*. 2002;70:447-456.
  - 16 Fischer MD, Gorospe JR, Felder E, Bogdanovich S, Pedrosa-Domellof F, Ahima RS, Rubinstein NA, Hoffman EP, Khurana TS. Expression profiling reveals metabolic and structural components of extraocular muscles. *Physiol. Genomics*. 2002;9:71-84.
  - 17 Sambasivan R, Kuratani S, Tajbakhsh S. An eye on the head: the development and evolution of craniofacial muscles. *Development*. 2011; 138(12): 2401-2415.
  - 18 Kuratani S. Is the vertebrate head segmented? – evolutionary and developmental considerations. *Integr. Comp. Biol*. 2008;48:647-657.
  - 19 Bothe I, Dietrich S. The molecular setup of the avian head mesoderm and its implication for craniofacial myogenesis. *Dev. Dyn*. 2006;235: 2845-2860.
  - 20 Gans C, Northcutt RG. Neural crest and the origin of vertebrates: a new head. *Science*. 1983;220:268-273.



- 21 Kelly RG. Core issues in craniofacial myogenesis. *Exp. Cell Res.* 2010; 316:3034-3041.
- 22 Couly GF, Coltey PM, Le Douarin NM. The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development.* 1993; 117:409-429.
- 23 Noden DM, Francis-West P. The differentiation and morphogenesis of craniofacial muscles. *Dev. Dyn.* 2006;235:1194-1218.
- 24 Hamburger V. Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *Dev. Dyn.* 1992;195:231-272.
- 25 Božanić D, Saraga-Babić M. Cell proliferation during the early stages of human eye development. *Anat Embryol (Berl).* 2004;208(5):381-388.
- 26 Cook CS, Ozanics V, Jakobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology.* Philadelphia, PA: Lippincott, 1994:1:2. Available at <https://entokey.com/prenatal-development-of-the-eye-and-its-adnexa>. Accessed August 13, 2017.
- 27 Barishak YR. Embryology of the eye and its adnexae. *Dev Ophthalmol* 1992;24:1–142.
- 28 Tawfik HA, Abdulhafez MH, Fouad YA, Dutton JJ. Embryologic and fetal development of the human eyelid. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery.* 2016;32(6):407-414.
- 29 Sires BS, Lemke BN, Dortzbach RK, Gonnering RS. Characterization of human orbital fat and connective tissue. *Ophthal Plast Reconstr. Surg.* 1998;14(6):403–414.
- 30 Ludwig PE, Czyz CN. Embryology, Eye, Malformations. *StatPearls [Internet].* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482496/>
- 31 Sevel D. A reappraisal of the development of the eyelids. *Eye (Lond).* 1988;2(2):123-129.
- 32 Sevel D. A reappraisal of the origin of human extraocular muscles.

- Ophthalmology*. 1981;88:1330-1338.
- 33 Риков СО, Могілевський СЮ, Сук СА, Венедіктова ОА. Зміни хоріоретинального комплексу ока після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу. VII науково-практична конференція дитячих офтальмологів України з міжнародною участю. 14-15 червня 2018 р. Київ; 2018:114-115.
- 34 Abuzayed B, Tanriover N, Gazioglu N, Eraslan BS, Akar Z. Endoscopic endonasal approach to the orbital apex and medial orbital wall: anatomic study and clinical applications. *J Craniofac Surg*. 2009; 20(5):1594-1600.
- 35 Braffman BH, Naidich TP, Chaneles M. Imaging anatomy of the normal orbit. *Semin Ultrasound CT MRI*. 1997;18(6):403-412.
- 36 Cornelius CP, Mayer P, Ehrenfeld M, Metzger MC. The orbits – anatomical features in view of innovative surgical methods. *Facial Plast Surg*. 2014;30(5):487-508.
- 37 Hayreh SS. The ophthalmic artery: III Branches. *Br J Ophthalmol*. 1962; 46(4):212-247.
- 38 Reymond J, Kwiatkowski J, Wysocki J. Clinical anatomy of the superior orbital fissure and the orbital apex. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2008; 36(6):346-353.
- 39 Schiefer U, Wilhelm H, Hart W. Clinical neuro-ophthalmology a practical guide. *Springer, Berlin Heidelberg*. 2007. 5-19.
- 40 Warwick R. A juvenile skull exhibiting duplication of the optic canals and subdivision of the superior orbital fissure. *J Anat*. 1951;85(3):289-291.
- 41 Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery: I. Origin and intra-cranial and intra-canalicular course. *Br J Ophthalmol*. 1962;46(2):65-98.
- 42 Govsa F, Kayalioglu G, Erturk M, Ozgur T. The superior orbital fissure and its contents. *Surg Radiol Anat*. 1999;21(3):181-185.
- 43 Chong VFH, Fan YF, Chan LL. Radiology of the orbital apex. *Australas Radiol*. 1999;43(3):294-302.

- 44 Louw L. Different ophthalmic artery origins: embryology and clinical significance. *Clin Anat.* 2015; 28(5):576-583.
- 45 Turvey TA, Golden BA. Orbital anatomy for the surgeon. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012;24(4):525-536.
- 46 Abed SF, Shams P, Shen S, Adds PJ, Uddin JM. A cadaveric study of the morphometric and geometric relationships of the orbital apex. *Orbit.* 2011;30(2):72-76.
- 47 Ettl A, Zwrtek K, Daxer A, Salomonowitz E. Anatomy of the orbital apex and cavernous sinus on high-resolution magnetic resonance images. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(4):303-323.
- 48 Kang H, Han AJJ, Oh H, Kook M, Jung S, Park H. Anatomical studies of the orbital cavity using three-dimensional computed tomography. *J Craniofac Surg.* 2016;27(6):1583-1588.
- 49 Matsumura Y, Nagashima M. Anatomical variations in the origin of the human ophthalmic artery with special reference to the cavernous sinus and surrounding meninges. *Cells Tissues Organs.* 1999;164(2):112-121.
- 50 Danko I, Haug RH. An experimental investigation of the safe distance for internal orbital dissection. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(6):749-752.
- 51 Ji Y, Qian Z, Dong Y, Zhou H, Fan X. Quantitative morphometry of the orbit in Chinese adults based on a three-dimensional reconstruction method. *J Anat.* 2010;217(5):501-506.
- 52 Yilmazlar S, Saraydaroglu O, Korfali E. Anatomical aspects in the trans-sphenoidal-transethmoidal approach to the optic canal: an anatomic-cadaveric study. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2012; 40(7): e198-e205.
- 53 Rene C. Update on orbital anatomy. *Eye.* 2006;20(10):1119-1129.
- 54 Smerdon D. Anatomy of the eye and orbit. *Curr Anaesth Crit Care.* 2000;11(6):286-292.
- 55 Burkat CN, Lemke BN. Anatomy of the orbit and its related structures. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005;38(5):825-856.

- 56 Chastain JB, Sindwani R. Anatomy of the orbit, lacrimal apparatus, and lateral nasal wall. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39(5):855-864.
- 57 Daniels D, Pech P, Kay M, Pojunas K, Williams A, Haughton V. Orbital apex: correlative anatomic and CT study. *Am J Roentgenol.* 1985;145(6):1141-1146.
- 58 Guthoff RKJ. Essentials in ophthalmology: oculoplastics and orbit. Springer, Berlin, Heidelberg; 2006. 258 p.
- 59 Hayek G, Mercier P, Fournier HD. Anatomy of the orbit and its surgical approach. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2006;31:35-71.
- 60 Jordan D, Mawn L, Anderson RL. Surgical Anatomy of the Ocular Adnexa: A Clinical Approach (American Academy of Ophthalmology Monograph Series). Oxford University Press; 2012. 212 p.
- 61 Lockwood CB. The anatomy of the muscles, ligaments, and fasciae of the orbit, including an account of the capsule of tenon, the check ligaments of the recti, and of the suspensory ligament of the eye. *J Anat Physiol.* 1885;20:1-25.
- 62 Purohit BJ. An osteologic study of cranial opening of optic canal in Gujarat region. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(11):8-11.
- 63 Regoli M, Bertelli E. The revised anatomy of the canals connecting the orbit with the cranial cavity. *Orbit.* 2017;36(2):110-117.
- 64 Sinanoglu A, Orhan K, Kursun S, Inceoglu B, Oztas B. Evaluation of optic canal and surrounding structures using cone beam computed tomography. *J Craniofac Surg.* 2016;27(5):1327-1330.
- 65 Slavin KV, Dujovny M, Soeira G, Ausman JI. Optic canal: microanatomic study. *Skull Base Surg.* 1994 4(3):136-144.
- 66 Aviv RI, Casselman J. Orbital imaging: part 1. Normal anatomy. *Clin Radiol.* 2005;60(3):279-287.
- 67 Berhouma M, Jacquesson T, Abouaf M, Vighetto A, Jouanneau E. Endoscopic endonasal optic nerve and orbital apex decompression for

- nontraumatic optic neuropathy: surgical nuances and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2014; 37(4):E19.
- 68 Daniels DL, Mark LP, Mafee MF, Massaro B, Hendrix LE, Shaffer KA, Morrissey D, Horner CW. Osseous anatomy of the orbital apex. *Am J Neuroradiol*. 1995;16(9):1929-1935.
- 69 Hart CK, Theodosopoulos P V, Zimmer LA. Anatomy of the optic canal: a computed tomography study of endoscopic nerve decompression. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2009;118(12):839-844
- 70 Remington LA. Visual system. *Clin Anat Physiol Vis Syst*. 2012. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1926-0.10001-3>
- 71 Bertelli E. Metoptic canal, duplication of the optic canal and Warwick's foramen in human orbits. *Anat Sci Int*. 2014;89(1):34-45.
- 72 Bertelli E. An update on the variations of the orbital blood supply and hemodynamic. *Surg Radiol Anat*. 2017; 39(5):485-496.
- 73 Choudhry R, Choudhry S, Anand C. Duplication of optic canals in human skulls. *J Anat*. 1988;159:113-116.
- 74 Ghai R, Sinha P, Rajguru J, Jain S, Khare S, Singla M. Duplication of optic canal in human skulls. *J Anat Soc India*. 2012;61(1):33-36.
- 75 Keyes JEL. Observations on four thousand optic foramina in human skulls of known origin. *Arch Ophthalmol*. 1935;13(4):538-568.
- 76 Magden AO, Kaynak S. Bilateral duplication of the optic canals. *Ann Anat*. 1996;178(1):61-64.
- 77 Singh M. Duplication of optic canal in adult Japanese human skulls. *J Anat Soc India*. 2005;54(435):62-63.
- 78 Kier EL. Embryology of the normal optic canal and its anomalies an anatomic and roentgenographic study. *Invest Radiol*. 1966;1(5):346-362.
- 79 Anusha B, Harvinder ABRPS. Anatomical variants of surgically important landmarks in the sphenoid sinus: a radiologic study in Southeast Asian patients. *Surg Radiol Anat*. 2015;37(10):1183-1190.

- 80 Becker M, Masterson K, Delavelle J, Viallon M, Vargas MI, Becker CD. Imaging of the optic nerve. *Eur J Radiol.* 2010;74(2):299-313.
- 81 Bleier BS, Healy DY, Chhabra N, Freitag S. Compart-mental endoscopic surgical anatomy of the medial intraconal orbital space. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(7):587-591.
- 82 Chen CC, Huang F, Shao HX, Jin JH, Li ZP, Sen ZC. Sectional anatomy of the optic pathways on the coronal plane. *J Chinese Med Assoc.* 2009;72(10):515-520.
- 83 DeMoraes CG. Anatomy of the visual pathways. *J Glaucoma.* 2013; 22(5):S2-S7.
- 84 Ettl A, Salomonowitz E, Koornneef L, Zonneveld FW. High resolution MR imaging anatomy of the orbit correlation with comparative cryosectional anatomy. *Radiol Clin North Am.* 1998;36(6):1021-1045.
- 85 Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery: II. Intra-orbital course. *Br J Ophthalmol.* 1962;46(3):165-185.
- 86 Kocabiyik N, Yazar F, Ozan H. The intraorbital course of ophthalmic artery and its relationship with the optic nerve. *Neuroanatomy.* 2009;8:36-38.
- 87 Baidya NB, Tang CT, Ammirati M. Intradural endoscope-assisted anterior clinoidectomy: a cadaveric study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):170-174.
- 88 Dagtekin A, Avci E, Uzmannel D, Kurtoglu Z, Kara E, Uluc K, Akture E, Baskaya MK. Microsurgical anatomy and variations of the anterior clinoid process. *Turk Neurosurg.* 2014;24(4):484-493.
- 89 Lehmborg J, Krieg SM, Meyer B. Anterior clinoidectomy. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(2):415-419.
- 90 Cheverud J. Phenotypic, genetic, and environmental morphological integration in the cranium. *Evolution.* 1982;36(3):499-516.
- 91 Avci E, Bademci G, Ozturk A. Microsurgical landmarks for safe removal

- of anterior clinoid process. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005; 48(5):268-272.
- 92 Mikami T, Minamida Y, Koyanagi I, Baba T, Houkin K. Anatomical variations in pneumatization of the anterior clinoid process. *J Neurosurg.* 2007;106(1):170-174.
- 93 Kim JM, Romano A, Sanan A, van Loveren HR, Keller JT. Microsurgical anatomic features and nomenclature of the para-clinoid region. *Neurosurgery.* 2000;46(3):670-680.
- 94 Komatsu F, Komatsu M, Inoue T, Tschabitscher M. Endoscopic extradural anterior clinoidectomy via supraorbital keyhole: a cadaveric study. *Neurosurgery* 2011;68(2):334-388.
- 95 Lawton MT. Seven aneurysms: tenets and techniques for clipping. Thieme Medical Publishers Inc. 2010.
- 96 Seoane E, Rhoton AL, de Oliveira E. Microsurgical anatomy of the dural collar (carotid collar) and rings around the clinoid segment of the internal carotid artery. *Neurosurgery.* 1998;42(4):869-884.
- 97 DeJesus O, Sekhar LN, Riedel CJ. Clinoid and paraclinoid aneurysms: surgical anatomy, operative techniques, and outcome. *Surg Neurol.* 1999;51(5):477-487.
- 98 Dolenc VV. A combined epi- and subdural direct approach to carotid-ophthalmic artery aneurysms. *J Neurosurg.* 1985;62(5):667-672.
- 99 Heros RC, Nelson PB, Ojemann RG, Crowell RM, DeBrun G. Large and giant paraclinoid aneurysms: surgical techniques, complications, and results. *Neurosurgery.* 1983;12(2):153-163.
- 100 Noguchi A, Balasingam V, Shiokawa Y, McMenemy SO, Delashaw JB. Extradural anterior clinoidectomy. *J Neurosurg.* 2005;102(5):945-950.
- 101 Yonekawa Y, Ogata N, Imhof HG, Olivecrona M, Strommer K, Kwak TE, Roth P, Groscurth P. Selective extradural anterior clinoidectomy for supra-

- and parasellar processes. Technical note. *J Neurosurg.* 1997 87(4):636-642.
- 102 Al-Mefty O. Operative atlas of meningiomas. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1998.
- 103 Chi JH, McDermott MW. Tuberculum sellae meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2003;14(6):e6.
- 104 Kinjo T, Al-Mefty O, Ciric I. Diaphragma sellae meningiomas. *Neurosurgery.* 1995;36(6):1082-1092.
- 105 Ulutas M, Boyac S, Turker K, Aksoy K. Surgical anatomy of the cavernous sinus, superior orbital fissure, and orbital apex via a lateral orbitotomy approach: a cadaveric anatomical study. *Acta Neurochir.* 2016;158(11):2135-2148.
- 106 Martins C, Costa e Silva IE, Campero A, Yasuda A, Aguiar LR, Tatagiba M, Rhoton A. Microsurgical anatomy of the orbit: the rule of seven. *Anat Res Int.* 2011;2011:1-14.
- 107 Ettl A, Kramer J, Daxer A, Koornneef L, Patten S. High-resolution magnetic resonance imaging of the normal extraocular musculature. *Eye.* 1997;11(6):793-797.
- 108 Koornneef L. New insights in the human orbital connective tissue. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:1269-1273.
- 109 Koornneef L. Eyelid and orbital fascial attachments and their clinical significance. *Eye (Lond).* 1988;2(Pt 2):130-134.
- 110 Dallan I, Castelnuovo P, De Notaris M, Sellari-Franceschini S, Lenzi R, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Prats-Galino A. Endoscopic endonasal anatomy of superior orbital fissure and orbital apex regions: critical considerations for clinical applications. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(5):1643-1649.
- 111 Liu Q, Rhoton AL. Middle meningeal origin of the ophthalmic artery. *Neurosurgery.* 2001;49(2):401-407.



- 112 Overbeeke JJ, Sekhar LN. Microanatomy of the blood supply to the optic nerve. *Orbit*. 2017;22(2):81-88.
- 113 Ehrlich R, Harris A, Moss AM. Anatomy and Regulation of the optical nerve blood flow. In: Dartt D (ed) *Encycl eye*, 1st edn. Academic Press, 2010: 73-82.
- 114 Erdogmus S, Govsa F. Arterial vascularization of the extraocular muscles on its importance for orbital approaches. *J Craniofac Surg*. 2007;18(5):1125-1132.
- 115 Jo-Osvatic A, Basic N, Basic V, Jukic T, Nikolic V, Stimac D. Topoanatomic relations of the ophthalmic artery viewed in four horizontal layers. *Surg Radiol Anat*. 1999;21(6):371-375.
- 116 Reeves C, Taylor D. A history of the optic nerve and its diseases. *Eye (Lond)*. 2004 Nov;18(11):1096-1109.
- 117 Zoli M, Manzoli L, Bonfatti R, Ruggeri A, Mariani GA, Bacci A, Sturiale C, Pasquini E, Billi AM, Frank G, Cocco L, Mazzatenta D. Endoscopic endonasal anatomy of the ophthalmic artery in the optic canal. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(7):1343-1350.
- 118 Lang J. Clinical anatomy of the head. *Springer, Berlin, Heidelberg*. 2012. 490 p.
- 119 Lang J, Kageyama I. Clinical anatomy of the blood spaces and blood vessels surrounding the siphon of the internal carotid artery. *Acta Anat (Basel)*. 1990;139(4):320-325.
- 120 Erdogmus S, Govsa F. Topography of the posterior arteries supplying the eye and relations to the optic nerve. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84(5):642-649.
- 121 Erdogmus S, Govsa F. Anatomic characteristics of the ophthalmic and posterior ciliary arteries. *J Neuroophthalmol*. 2008;28(4):320-324.
- 122 Blunt MJ, Steele EJ. The blood supply of the optic nerve and chiasma in man. *J Anat*. 1956;90(4):486-493.

- 123 Belotti F, Ferrari M, Doglietto F, Cocchi MA, Lancini D, Buffoli B, Nicolai P, Fontanella MM, Maroldi R, Tschabitscher M, Rodella LF. Ophthalmic artery originating from the anterior cerebral artery: anatomoradiological study, histological analysis, and literature review. *Neurosurg Rev.* 2016;39(3):483-493.
- 124 Horiuchi T, Tanaka Y, Kusano Y, Yako T, Sasaki T, Hongo K. Relationship between the ophthalmic artery and the dural ring of the internal carotid artery. Clinical article. *J Neurosurg.* 2009;111(1):119-123.
- 125 Indo M, Oya S, Tanaka M, Matsui T. High incidence of ICA anterior wall aneurysms in patients with an anomalous origin of the ophthalmic artery: possible relevance to the pathogenesis of aneurysm formation. *J Neurosurg.* 2014;120(1):93-98.
- 126 Uchino A, Saito N, Takahashi M, Kozawa E, Mizukoshi W, Nakajima R, Okano N. Persistent dorsal ophthalmic artery and ophthalmic artery arising from the middle meningeal artery diagnosed by MR angiography at 3 T. *Surg Radiol Anat.* 2013;35(9):775-782.
- 127 Wu W, Lu SY, Liu CY, Tu Y, Qian Z. Image-Guided Endoscopic Combined With Deep Lateral Orbitotomy Removal of a Small Foreign Body at the Deep Lateral Orbital Apex. *J Craniofac Surg.* 2015;26(8):e791-e793.
- 128 Hayreh SS. The central artery of the retina. its role in the blood supply of the optic nerve. *Br J Ophthalmol.* 1963;47(11):651-663.
- 129 Joukal M. Anatomy of the human visual pathway. In *Homonymous visual field defects*. Springer, Cham. 2017: pp. 1-16
- 130 Baldoncini M, Campero A, Moran G, Avendaño M, Hinojosa-Martínez P, Cimmino M, Gargurevich B. Microsurgical anatomy of the central retinal artery. *World neurosurgery.* 2019;130:e172-e187.
- 131 Cimmino M, Buosi P, Forlizzi V, Chuang J, Gargurevich B. Microsurgical Anatomy of the Central Retinal Artery. *World Neurosurgery.* 2019;1:e16.

- 132 Ansari MW, Nadeem A. Anatomy of the Orbit. In *Atlas of Ocular Anatomy*. Springer, Cham. 2016: pp. 1-10
- 133 Cheung N, McNab AA. Venous anatomy of the orbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(3):988-995.
- 134 Aziz SR, Marchena JM, Puran A. Anatomic characteristics of the infraorbital foramen: a cadaver study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(9):992-996.
- 135 Barretto RL, Mathog RH. Orbital measurement in black and white populations. *Laryngoscope*. 1999;109(7 Pt 1):1051-1054.
- 136 Kato K, Ogata T, Vidal H, Manabe Y, Kitagawa Y, Oyamada J, Rokutanda A. The internal orbital facial breadth and middle facial breadth in Mongoloid crania from Peru and east Asia, with special reference to their significance as a racial criterion. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 1997;74(4):115-124.
- 137 Cutright B, Quillopa N, Schubert W. An anthropometric analysis of the key foramina for maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(3):354-357.
- 138 Apinhasmit W, Chompoopong S, Methathrathip D, Sansuk R, Phetphunphiphat W. Supraorbital Notch/Foramen, Infraorbital Foramen and Mental Foramen in Thais: anthropometric measurements and surgical relevance. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(5):675-682.
- 139 Chung MS, Kim HJ, Kang HS, Chung IH. Locational relationship of the supraorbital notch or foramen and infraorbital and mental foramina in Koreans. *Cells Tissues Organs*. 1995;154(2):162-166.
- 140 Mwaniki DL, Hassanali J. The position of mandibular and mental foramina in Kenyan African mandibles. *East Afr Med J*. 1992; 69(4):210-213.
- 141 Blake CR, Lai WW, Edward DP. Racial and ethnic differences in ocular anatomy. *Int Ophthalmol Clin*. 2003;43(4):9-25.

- 142 Chen P, Dunn IF, Aglio LS, Day AL, Frerichs KU, Friedlander RM. Intraoperative awakening for vision examination during ophthalmic artery aneurysm clipping: technical case report. *Neurosurgery*. 2005;56(2 Suppl):E440.
- 143 Graw J. The genetic and molecular basis of congenital eye defects. *Nat Rev Genet*. 2003;4(11):876-888.
- 144 Lima Cunha D, Arno G, Corton M, Moosajee M. The spectrum of PAX6 mutations and genotype-phenotype correlations in the eye. *Genes*. 2019;10(12):1050.
- 145 Takata N, Abbey D, Fiore L, Acosta S, Feng R, Gil HJ, Oliver G. An eye organoid approach identifies Six3 suppression of R-spondin 2 as a critical step in mouse neuroretina differentiation. *Cell reports*. 2017;21(6):1534-1549.
- 146 Plaisancie J, Ragge NK, Dollfus H, Kaplan J, Lehalle D, Francannet C, Chassaing N. FOXE3 mutations: genotype-phenotype correlations. *Clinical genetics*. 2018;93(4):837-845.
- 147 Астахов ЮС, Тульцева СН, Лисочкина АБ, Тахтаев ЮВ, Астахов СЮ, Шахназарова АА. Офтальмологические проявления синдрома Ваарденбурга. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6):91-99.
- 148 Markitantova Y, Simirskii V. Inherited eye diseases with retinal manifestations through the eyes of homeobox genes. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(5):1602.
- 149 Cantsilieris, S, Nelson BJ, Huddleston J, Baker C, Harshman L, Penewit K, Eichler EE. Recurrent structural variation, clustered sites of selection, and disease risk for the complement factor H (CFH) gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(19):E4433-E4442.
- 150 Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular

- genetics and therapeutic interventions. *British journal of ophthalmology*. 2017;101(9):1147-1154.
- 151 Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;22:47. 10.1186/1750-11722-47
- 152 Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract. *Arq Bras Oftalmol*. 2011; 74:136-42. 10.1590/S0004-27492011000200016
- 153 Sitorus RS. CYP1B1 Gene Mutation in Primary Congenital Glaucoma. In *Advances in Vision Research, Volume II*. Springer, Singapore. 2019: pp. 337-344
- 154 Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J, Dharani V, Sarangapani S, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy – new insights and old challenges. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020:1-12.
- 155 Choi KD, Choi JH. FRMD7-associated Infantile Nystagmus Syndrome. *Journal of Interdisciplinary Genomics*. 2020;2(2):13-17.
- 156 ALSomiry AS, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K. An update on the genetics of ocular coloboma. *Human genetics*. 2019;138(8):865-880.
- 157 Couser NL, Masood MM, Aylsworth AS, Stevenson RE. Ocular manifestations in the X-linked intellectual disability syndromes. *Ophthalmic genetics*. 2017;38(5):401-412.
- 158 Гораш ЄВ. Методи візуалізації в анатомічних дослідженнях. *Науковий вісник Ужгородського університету: Серія: Медицина*. Ужгород, 2013; 3 (48): 217-220.
- 159 Пэттен БМ. Эмбриология человека: пер. с англ. Москва: Медгиз; 1959. 768 с.
- 160 Хватов БП, Шаповалов ЮН. Ранний эмбриогенез человека и млекопитающих: пособие. Симферополь; 1969. 183 с.
- 161 Ахтемійчук ЮТ, Цигикало ОВ, Антонюк ОП, Кашперук-Карпюк ІС.

- Тривимірне комп'ютерне реконструювання мікроскопічних анатомічних структур. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2013; 12(2): 106-109.
- 162 Петренко ВМ. Механика органогенеза. Сравнительный метод исследований. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 5(2): 256–259.
- 163 Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфо-функціональні методи досліджень у нормі та при патології: навч. посіб. Вид. 3-є, випр. і допов. Житомир: Полісся; 2015. 286 с.
- 164 Можейко ЛА. Классические методы окраски в гистологии. *Методы исследования в гистологии*. Под ред.: С. М. Зиматкин. Гродно: ГрГМУ; 2010. 23–34.
- 165 Цигикало ОВ. Застосування тривимірного комп'ютерного реконструювання в морфології. *Галицький лікарський вісник*. 2015; 22(4): 113–115.
- 166 Цигикало АВ, Антонюк ОП, Попова ИС. Трехмерное компьютерное реконструирование микроскопических структур при изучении раннего морфогенеза человека. 2017; 218–221.
- 167 Cook CS, Sulik KK, Wright KW. Embryology. In: Wright KW Spiegel PH, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. New York: Springer Science & Business Media, 2013:3-38.
- 168 de Haan AB, Willekens B, Klooster J. The prenatal development of the human orbit. *Strabismus*. 2006;14:51-56.
- 169 Tawfik HA, Abdulhafez MH, Fouad YA, et al. Embryologic and fetal development of the human eyelid. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016;32:407-414.
- 170 Whitman MC, Nguyen EH, Bell JL, Tenney AP, Gelber A, Engle EC. Loss of CXCR4/CXCL12 signaling causes oculomotor nerve misrouting

- and development of motor trigeminal to oculomotor synkinesis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(12): 5201-5209.
- 171 Sevel D. The origins and insertions of the extraocular muscles: development, histologic features, and clinical significance. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:488-526.
- 172 O’Rahilly R, Mfiller F. The development of the neural crest in the human. *J Anat*. 2007;211:335-51.
- 173 Langenberg T, Kahana A, Wszalek JA, Halloran MC. The eye organizes neural crest cell migration. *Dev Dyn*. 2008;237:1645-1652.
- 174 Williams AL, Bohnsack BL. Neural crest derivatives in ocular development: discerning the eye of the storm. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105:87-95.
- 175 Catala M. [Embryology of the sphenoid bone]. *J Neuroradiol*. 2003;30:196-200.
- 176 Kwon J, Barrera JE, Jung TY, Most SP. Measurements of orbital volume change using computed tomography in isolated orbital blowout fractures. *Archives of facial plastic surgery*. 2009; 11(6): 395-398.
- 177 Trout T, Budorick NE, Pretorius DH, McGahan JP. Significance of orbital measurements in the fetus. *Journal of ultrasound in medicine*. 1994; 13(12): 937-943.
- 178 Bojikian KD, de Moura CR, Tavares IM, Leite MT, Moron AF. Fetal ocular measurements by three-dimensional ultrasound. *J AAPOS*. 2013; 17(3):276-281.
- 179 Dubyna SO. Morphometric indicators of an orbit at adults in connection with types of cranium. *Вестник Харьковського національного університета імені ВН Каразіна. Серія «Медицина»*. 2015; (29). 27-34.
- 180 Denis D, Burguiere O, Oudahi F, Oudahi F, Schemer C. Measurement of

- facial growth in the human fetus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233:156-165.
- 181 Ozkağnici A, Büyükmumcu M, Zengin N, Gündüz K, Koç H. Ocular and periorbital anthropometric measurements in term Turkish newborns. *Surg Radiol Anat.* 2001;23(5):321-324.
- 182 Urbanova P. A study of human craniofacial variation by using geometric morphometrics. *Brno*; 2009. Available at [http://is.muni.cz/th/21708/prif\\_d/](http://is.muni.cz/th/21708/prif_d/).
- 183 Goldstein I, Tamir A, Zimmer EZ, Itskovitz-Eldor J. Growth of the fetal orbit and lens in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:175-179.
- 184 Koornneef L. The development of the connective tissue in the human orbit. *Acta Morphol Neerl Scand.* 1976;14:263-290.
- 185 Eustis HS, Guthrie MA. Postnatal development. In: Wright KW, Spiegel PH, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. New York, NY: Springer Science & Business Media, 2013:39-53.
- 186 Masters M, Bruner E, Queer S, Traynor S, Senjem J. Analysis of the volumetric relationship among human ocular, orbital and fronto-occipital cortical morphology. *J Anat.* 2015;227(4):460-473.
- 187 Chau A, Fung K, Pak K, Yap M. Is eye size related to orbit size in human subjects? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004;24(1):35-40.
- 188 Eustis HS, Guthrie MA. Postnatal development. In: Wright KW, Spiegel PH, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. New York, NY: Springer Science & Business Media, 2013:40.
- 189 Haas A, Weiglein A, Faschinger C, Müllner K. Fetal development of the human orbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231:211-220.
- 190 Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet CSemin Med Genet.* 2005;135C:2-8.
- 191 Noden DM, Francis-West P. The differentiation and morphogenesis of



- craniofacial muscles. *DevDyn*. 2006;235:1194-218.
- 192 Kish PE, Bohnsack BL, Gallina D, Kasprick DS, Kahana A. The eye as an organizer of craniofacial development. *Genesis*. 2011;49(4):222-230.
- 193 Степанова ИП, Лысов ПК, Каргина АС. Развитие и строение зрительного нерва в раннем эмбриогенезе человека. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):115-116.
- 194 Федонюк ЯІ, Сикирицька ТБ. Формування стінок очної ямки в пренатальному періоді онтогенезу людини. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2009;37:230-232.
- 195 Ципящук АФ, Николаенко ВН, Загоровская ТМ, Фомичева ОА. Индивидуально-типологическая изменчивость глазницы взрослых людей при различных формах лицевого отдела черепа. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;1(19):43-47.
- 196 Bohnsack BL, Gallina D, Thompson H, Kasprick DS, Lucarelli MJ, Dootz G, Nelson C, McGonnell IM, Kahana A. Development of extraocular muscles requires early signals from periocular neural crest and the developing eye. *Arch Ophthalmol*. 2011 Aug;129(8):1030-1041.
- 197 Bohnsack BL, Gallina D, Thompson H, Kasprick DS, Lucarelli MJ, Dootz G, Nelson C, McGonnell IM, Kahana A. Development of extraocular muscles requires early signals from periocular neural crest and the developing eye. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):1030-1041.
- 198 Kish PE, Bohnsack BL, Gallina D, Kasprick DS, Kahana A. The eye as an organizer of craniofacial development. *Genesis*. 2011;49(4):222-230.
- 199 Borue X, Noden DM. Normal and aberrant craniofacial myogenesis by grafted trunk somitic and segmental plate mesoderm. *Development*. 2004;131(16):3967-3980.
- 200 Noden DM, Francis-West P. The differentiation and morphogenesis of craniofacial muscles. *DevDyn*. 2006;235:1194-1218.
- 201 Noden DM, Trainor PA. Relations and interactions between cranial

- mesoderm and neural crest populations. *J Anat.* 2005;207:575-601.
- 202 Gilbert SF. *Developmental Biology*. 6th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2000. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9993>. Accessed April 8, 2017.
- 203 Piest KL. Embryology and anatomy of the developing face. In: Katowitz JA, ed. *Pediatric Oculoplastic Surgery*. New York, NY: Springer, 2002:11-29.
- 204 Santagati F, Rijli FM. Cranial neural crest and the building of the vertebrate head. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:806-818.
- 205 Dutton JJ. The eyelids and anterior orbit. In: Dutton JJ, ed. *Atlas of Clinical and Surgical Orbital Anatomy*. Philadelphia, PA: W.B.Saunders Company, 1994:113–138.
- 206 Froelich S, Aziz KMA, van Loveren HR, Keller JT. The transition between the cavernous sinus and orbit. In: Dolenc VV, Rogers L, eds. *Cavernous Sinus*. Vienna, Austria: Springer, 2009:28-33.
- 207 Govsa F, Kayalioglu G, Erturk M, Ozgur T. The superior orbital fissure and its contents. *Surg Radiol Anat.* 1999;21(3):181-185.
- 208 Osanai H, Rodríguez-Vázquez JF, Abe H, Murakami G, Ohguro H, Fujimiya M. Fetal check ligament connected between the conjunctiva and the medial and lateral recti. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(10):7175-9.
- 209 Katori Y, Rodríguez-Vázquez JF, Kawase T, Murakami G, Cho BH, Abe S. Early fetal development of hard tissue pulleys for the human superior oblique and tensor veli palatini muscles. *Ann Anat.* 2011; 193(2):127-133.
- 210 Zhang Z, Lin X, Yu Q, Teng G, Zang F, Wang X, Liu S, Hou Z. Fetal ocular development in the second trimester of pregnancy documented by 7.0 T postmortem Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214939.
- 211 Rizzo JF III. Embryology, anatomy, and physiology of the afferent

- visual pathway. In: Miller NR, Newman NJ, Biouesse V, Kerrison JB, eds. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:3-82.
- 212 Swan KC, Wilkins JH. Extraocular muscle surgery in early infancy— anatomical factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1984;21:44-49.
- 213 Bertelli E, Regoli M, Bracco S. An update on the variations of the orbital blood supply and hemodynamic. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2017;39(5):485-496.
- 214 Menshawi K, Mohr JP, Gutierrez J. A functional perspective on the embryology and anatomy of the cerebral blood supply. *J Stroke* 2015;17:144-158.
- 215 Komiyama M. Embryology of the ophthalmic artery: a revived concept letter to the editor. *Interv Neuroradiol*. 2009;15:363-368.
- 216 Louw L. Different ophthalmic artery origins: embryology and clinical significance. *Clin Anat*. 2015;28:516-583.
- 217 Taw LB, Taw MB. Oculomotor Nerve Palsy—An Integrative East-West Approach. *Proceedings of UCLA Healthcare, 19*. 2015.
- 218 Lee VM, Sechrist JW, Luetolf S, Bronner-Fraser M. Both neural crest and placode contribute to the ciliary ganglion and oculomotor nerve. *Dev Biol*. 2003;263(2):176-190.
- 219 Pearson AA. The oculomotor nucleus in the human fetus. *J Comp Neurol*. 1994;80:41-63.
- 220 Kitamura K, Cho KH, Jang HS, Murakami G, Yamamoto M, Abe SI. Distance between intramuscular nerve and artery in the extraocular muscles: a preliminary immunohistochemical study using elderly human cadavers. *Surg Radiol Anat*. 2017;39(1):3-9.
- 221 Manton, ND. Skeletal Muscle and Peripheral Nerves. In *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology* (pp. 767-787). Springer International Publishing. 2015.

- 222 Hwang K, Lee DK, Chung IH, Lee SI. Patterns of oculomotor nerve distribution to the levator palpebrae superioris muscle, and correlation to temporary ptosis after blepharoplasty. *Ann Plast Surg.* 2001; 47(4): 381-384.
- 223 Zhang Y, Liu H, Liu EZ, Lin YZ, Zhao SG, Jing GH. Microsurgical anatomy of the ocular motor nerves. *Surg Radiol Anat.* 2010;32(7):623-628.
- 224 Barlow LA. Cranial nerve development: placodal neurons ride the crest. *Curr Biol.* 2002;12:R171- R173.
- 225 Zhang J, Rubin RM, Rao NA. Anatomy and embryology of the optic nerve. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology.* Philadelphia, PA: LWW, 2006:1-10.
- 226 Yamaguchi K, Honma K. Development of the human abducens nucleus: a morphometric study. *Brain Dev.* 2012;34:712-718.
- 227 Yamaguchi K, Honma K. Development of the human trochlear nucleus: a morphometric study. *Ann Anat.* 2011;193:106-111.
- 228 Cordes SP. Molecular genetics of cranial nerve development in mouse. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:611-623.
- 229 Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology (Fifth Edition).* Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier, 2014:1-472.
- 230 Lumsden A, Keynes R. Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. *Nature.* 1989; 337:424-428.
- 231 Muller F, O'Rahilly R. The initial appearance of the cranial nerves and related neuronal migration in staged human embryos. *Cells Tissues Organs.* 2011;193:215-238.
- 232 Sturrock RR. An electron microscopic study of macrophages in the meninges of the human embryonic optic nerve. *J Anat.* 1988;151:145-151.
- 233 Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russell P. Human fetal optic nerve:

- overproduction and elimination of retinal axons during development. *J Comp Neurol.* 1985;238(1):92-100.
- 234 Captier G, Cristol R, Montoya P, Prudhomme M, Godlewski G. Prenatal organization and morphogenesis of the sphenofrontal suture in humans. *Cells Tissues Organs.* 2003;175(2):98-104.
- 235 Chavarría T, Baleriola J, Mayordomo R, de Pablo F, de la Rosa EJ. Early neural cell death is an extensive, dynamic process in the embryonic chick and mouse retina. *Scientific World Journal.* 2013; 2013:627240.
- 236 Takayama S, Yamamoto M, Hashimoto K, Itoh H. Immunohistochemical study on the developing optic nerves in human embryos and fetuses. *Brain Dev.* 1991;13(5):307-312.
- 237 Zhang Q, Wang H, Udagawa J, Otani H. Morphological and morphometric study on sphenoid and basioccipital ossification in normal human fetuses. *Congenit Anom (Kyoto).* 2011;51(3):138-148.
- 238 Osanai H, Abe S, Rodríguez-Vázquez J, Verdugo-López S, Murakami G, Ohguro H. Human orbital muscle: a new point of view from the fetal development of extraocular connective tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(3):1501-1506.
- 239 Poissonnet CM, Burdi AR, Garn SM. The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus. *Early Hum Dev.* 1984;10:1-11.
- 240 Gupta R, Barolia DK, Goyal M. Congenital hydrocephalus, corpus callosum agenesis, and prosencephalic cyst with supernumerary nostril: A neurocristopathy. *Asian journal of neurosurgery.* 2018;13(4):1239.
- 241 Wolfram-Gabel R, Kahn JL. Adipose body of the orbit. *Clinical Anatomy.* 2002; 15(3):186-192.
- 242 Captier G, Cristol R, Montoya P, Prudhomme M, Godlewski G. Prenatal organization and morphogenesis of the sphenofrontal suture in humans. *Cells Tissues Organs.* 2003;175(2):98-104.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

**Статті в наукових фахових виданнях України,  
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт  
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук**

1. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-5. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep\\_2019\\_18\\_3\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2019_18_3_17)
2. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Процак ТВ, Забродська ОС. Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини. *Morphologia*. 2019; 13(4): 61-65. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.61-65>.
3. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Яковець КІ, Кулинич ГБ. Особливості морфогенезу структур очної ямки та органа зору у плодів людини. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(1):95-102.

#### **Статті в закордонних наукових фахових виданнях**

4. Tsyhykalo OV, Oliinyk IYu, Kozariichuk NYa, Fedoniuk LYa, Fomina LV, Ocheretna OL, Piliponova VV. Peculiarities of the orbit morphogenesis at an early period of human ontogenesis. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; 74(2):179-183.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Козарійчук НЯ. Особливості морфогенезу очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини. *79-а Загальноуніверситетська конференція студентів і молодих вчених*. 25-27 квітня 2018 року. Львів; 2018:25.
2. Kozariichuk N.Ya, Telenga S.O., Smandych V.S. Peculiarities of the orbit morphogenesis in the fetal period of human ontogenesis. 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «Natural Science readings». 17-19 May 2018, Sosnoviets, Poland. Bratislava, Slovakia; 2018:38-39.
3. Козарийчук НЯ, Цигикало АВ. Источники и хронологическая последовательность закладки структур глазницы человека. Матер. научно-прак. конф. «Актуальные проблемы гистологии, цитологии и эмбриологии», посвященной 60-летию организации кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ. 22 июня 2018, Гродно: ГрГМУ; 2018:56-59.
4. Kozariychuk NYa. Evaluation of dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. Матеріали 100-ї підсумкової наук. конференції проф.-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 11, 13, 18 лютого 2019. Чернівці; 2019:194-195.
5. Козарійчук НЯ. Особливості морфогенезу та топографії судинно-нервових та м'язових структур органа зору в пренатальному періоді онтогенезу людини. 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «*Natural Science readings*». 30-31 May 2019, Bratislava, Slovakia; 2019:38-39.
6. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Джерела та особливості розвитку структур очної ямки людини. Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2-4 жовтня 2019 р. Одеса: Бондаренко МО; 2019:172-174.

7. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NYa, Protsak TV, Zabrods'ka OS. Peculiarities of the morphogenesis and topography of the human orbit. Третя всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 9-11 жовтня 2019 року. Дніпро; 2019:145-146.
8. Козарійчук ПЯ, Цигикало ОВ, Кашперук-Карпюк ІС. Джерела та хронологічна послідовність розвитку структур очної ямки людини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет” «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», 24-25 жовтня 2019 року, Чернівці; 2019:185-188.
9. Козарійчук НЯ, Цигикало ОВ. Особливості розвитку структур очної ямки людини. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку). 9–11 квітня 2020 року, Тернопіль; 2020:96-97.
10. Козарійчук Н, Цигикало О, Горбачова О. Особливості морфогенезу структур очної ямки в ранньому періоді онтогенезу людини. «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів». 30 вересня – 2 жовтня 2020, Івано-Франківськ; 2020:142-145.
11. Tsyhykalo OV, Kozariichuk NY. Peculiarities of eye morphogenesis in the embryonic and prefetal periods of human ontogenesis. Materials of the International Scientific Conference «Actual issues of morphology» dedicated to the 75th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State



- University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, Chisinau, 30-31 October 2020, Chisinau, Republic of Moldova; 2020:93-105.
12. Козарійчук Н.Я. Особливості морфогенезу очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини. Четверта всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю *«Теорія та практика сучасної морфології»*. 4-6 листопада 2020 року, Дніпро; 2020:46-47.
  13. Козарійчук Н.Я. Топографоанатомічні особливості закладки очної ямки в пренатальному періоді онтогенезу людини. Матеріали 101-ї підсумкової наук. конф. проф.-виклад. персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 10, 12, 17 лютого 2020 року. Чернівці: Медуніверситет; 2020:43.
  14. Козарійчук Н.Я., Цигикало О.В. Особливості розвитку стінок очної ямки у пренатальному періоді онтогенезу людини. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю *«Сучасні проблеми морфології людини»*, 23–25 вересня 2020 року. Харків:101.

## НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Патент України на корисну модель А61 В 3/00, № 130909. Спосіб вимірювання порогової частоти злиття мерехтінь. Клепіковський АВ, Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Андрущак ЛА. Заявл. 18.07.2018; Опубл.26.12.2018. Офіційний бюл. № 24.
2. Патент України на корисну модель А61 В 3/00, А61 Р 27/02 (2006.01), № 130908. Прилад для вимірювання порогової частоти злиття мерехтінь. Клепіковський АВ, Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Андрущак ЛА. Заявл. 18.07.2018; Опубл.26.12.2018. Офіційний бюл. № 24.
3. Бойчук ТМ, Цигикало ОВ, Столяр ДБ, Козарійчук НЯ. Поплавець для охолодження парафінових блоків. Здобутки раціоналізаторів ВДНЗ України «БДМУ» 2014-2018 рр., присвячується 75-річчю Буковинського державного медичного університету. Чернівці: Медуніверситет; 2019:291-292.

## Додаток Б

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення та результати роботи оприлюднені на:

- 79-й Загальноуніверситетській конференції студентів і молодих вчених 25-27 квітня 2018 р., м. Львів;
- 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «Natural Science readings» 17-19 May 2018, Sosnoviets, Poland. Bratislava, Slovakia;
- Научно-практической конференции «Актуальные проблемы гистологии, цитологии и эмбриологии», посвященной 60-летию организации кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета 22 июня 2018, г. Гродно, Республика Беларусь;
- 100-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» 11, 13, 18 лютого 2019 р., м. Чернівці;
- 5<sup>th</sup> International scientific-practical conference «Natural Science readings» 30-31 May 2019, Bratislava, Slovakia;
- VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2-4 жовтня 2019 р., м. Одеса;
- Третій всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». 9-11 жовтня 2019 р., м. Дніпро;
- IV Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» 17-18 жовтня 2019 р., Миколаїв;
- Науково-практичній конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет” «Актуальні

- проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», 24-25 жовтня 2019 р., м. Чернівці;
- Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку) 9–11 квітня 2020 р., м. Тернопіль;
  - Наково-практичній конференції з міжнародною участю «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів» 30 вересня – 2 жовтня 2020 р., м. Івано-Франківськ;
  - International Scientific Conference «Actual issues of morphology» dedicated to the 75th anniversary of the founding of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, 30-31 October 2020, Chisinau, Republic of Moldova;
  - Четвертій всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» 4-6 листопада 2020 р., м. Дніпро;
  - 101-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 10, 12, 17 лютого 2020 р., м. Чернівці;
  - Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», 23–25 вересня 2020 р., м. Харків.

## Додаток В. Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова

проф. О.В. Власенко

01 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини.
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-95..
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 – січень 2021 року.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з клінічної анатомії, а також у наукову роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Затверджено на засіданні кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 1 від 01 2021 р.)

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії  
Вінницького національного медичного університету  
імені М.І. Пирогова МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор


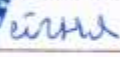
Півторак В.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного

медичного університету,

д. мед. н., професор  В.А.Візір 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини.
2. Установа-розробник, автор: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. Джерело інформації: Цигикало ОВ, Перебийніс ПП, Кузник НБ, Яковець КІ. Особливості розвитку надпід'язикових м'язів шиї у ранньому періоді онтогенезу людини. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(3 (95)): 151-156.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України.
5. Термін впровадження: листопад 2020 – січень 2021.
6. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Затверджено на засіданні кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол № 1 від 25.01 2021 р.)

*Відповідальний за впровадження:*

Завідувач кафедри анатомії людини,  
оперативної хірургії та топографічної анатомії  
Запорізького державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



О.А. Григор'єва

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Навчально-наукового центру  
«Інститут біології та медицини»  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка

професор  Л.І. Остапченко  
2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини.
  2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
- Джерело інформації:** Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-95.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедри анатомії та патологічної фізіології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка
  4. **Термін впровадження:** січень 2020 – січень 2021 року.
  5. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри анатомії та патологічної фізіології.
  6. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Затверджено на засіданні кафедри анатомії та патологічної фізіології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 2 від 25.01.2021 р.)

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії та патологічної фізіології  
Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини»  
Київського національного університету імені Тараса Шевченка  
доктор медичних наук, професор

О.І. Ковальчук



“ЗАТВЕРДЖУЮ”  
 Проректор  
 з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 доцент Геруш І.В.  
 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини.
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Tsyhykalo OV, Kozariichuk NY, Protsak TV, Zabrods'ka OS. Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини. *Morphologia*. 2019; 13(4); 61-65.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинський державний медичний університет.
5. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** січень 2020 – березень 2021.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Затверджено на засіданні кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (протокол № 53 від 10.02. 2021 р.)

Завідувач кафедри анатомії людини  
 імені М.Г. Туркевича Буковинського  
 державного медичного університету,  
 д.мед.н., професор



В.В. Кривецький



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор з науково-педагогічної  
роботи Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор

*М.Р. Гжегоцький*  
М.Р. Гжегоцький  
"26" 01 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини.
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-95.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 – січень 2020.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Затверджено на засіданні кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
(протокол № 6 від 15.01. 2021 р.)

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри нормальної анатомії  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького,  
доктор медичних наук, професор

*Л.Р. Матешук-Вацеба*

Л.Р. Матешук-Вацеба

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Перший проректор

з науково-педагогічної

роботи Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

член-кор. НАМН України

д.мед.н., професор

*М.Р. Гжегоцький*

“05” 02 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини.
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-95.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 – січень 2021.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри, а також у матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Затверджено на засіданні кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 17 грудня 2020 р.)

**Відповідальна за впровадження:**

Завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,  
д. мед.н., професор

З.З. Масна



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 проректор з науково – педагогічної роботи  
 Одеського національного  
 медичного університету,  
 д. мед. н., проф.

Шмакова І. П.  
 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини.
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Tsyhykalo OV, Kozariichuk NY, Protsak TV, Zabrods'ka OS. Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини. *Morphologia*. 2019; 13(4); 61-65.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** лютий 2020 – січень 2021 року.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Затверджено на засіданні кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету (протокол № 7 від 11 січня 2021 р.)

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач кафедри нормальної  
 та патологічної клінічної анатомії  
 Одеського національного  
 медичного університету,  
 д. мед. н., професор

О.Л. Аппельханс

“ЗАТВЕРДЖУЮ”  
 Проректор  
 з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 доцент Геруш І.В.  
 “ 22 ” лютого 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини.
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Tsyhukalo OV, Kozariichuk NY, Protsak TV, Zabrods'ka OS. Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини. *Morphologia*. 2019; 13(4); 61-65.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».
5. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** січень 2020 – січень 2021.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Затверджено на засіданні кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії (протокол № 13 від 22.02 2021 р.)

Завідувач кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії  
 Буковинського державного медичного університету  
 д.мед.н., професор



Слободян О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського  
проф. Кліщ І.М.

“ 04.01. 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-95.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 – січень 2021.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Затверджено на засіданні кафедри анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 1 від 04.01. 2021 р.)

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри анатомії людини  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського»,  
доктор медичних наук., професор



І.С. Герасимюк

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
  
**Проректор з наукової роботи**  
**Харківського національного**  
**медичного університету**  
**проф. В.В. М'ясослов**  
 « 2 » лютого 2021 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини.
2. Ким і коли запропонований: асистент Козарійчук Наталія Ярославівна, кафедра гістології, цитології та ембріології, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.
3. Джерела інформації: наукова робота у фаховому виданні України:  
 3.1 Цикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. Клінічна та експериментальна патологія. 2019, 18(3): 90-95.
4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д.мед.н., проф. Вовк О.Ю., січень 2020р. – 2021р.
5. Результати застосування: впровадження у навчальний процес на кафедрі анатомії людини ХНМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, а також у наукову – дослідну роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): ефективність висока і пов'язана з тим, що дані проведеного дослідження доповнюють існуючу анатомічну характеристику структур очної ямки у зародків людини.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

**Пропозиція для впровадження обговорена та затверджена на кафедральному засіданні №3 від «24» лютого 2021 р.**

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри анатомії людини  
 Харківського національного  
 медичного університету,  
 д.мед.н., проф. Вовк О.Ю.

24.02.21  
 (дата)

  
 (підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка

Івано-Франківського національного  
медичного університету

проф. Ерстенюк Г.М.

“25” 02 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини.
2. **Установа-розробник, автор:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, кафедра гістології, цитології та ембріології, асистент Козарійчук Наталія Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019; 18(3): 90-95.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 – січень 2021.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Затверджено на засіданні кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 1 від 21.01 2021 р.)

#### **Відповідальна за впровадження:**

Завідувачка кафедри анатомії людини  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
д. мед. н., професор

О.Г. Попадинець