УДК 616.71-007.15-02-036.1-07

Т.В. Хмара, О.А. Коваль, О.В. Цигикало, Т.В. Паньків, І.І. Заморський

Особливості появи первинних центрів скостеніння в людини

Буковинський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 3(99): 115-123; doi: 10.15574/PP.2024.3(99).115123

For citation: Khmara TV, Koval OA, Tsyhykalo OV, Pankiv TV, Zamorskyi II. (2024). Features of the appearance of primary ossification centers in humans. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(99): 115-123; doi: 10.15574/PP.2024.3(99).115123.

Цифрові дані комп'ютерних томограм первинних центрів скостеніння в плодів людини можуть слугувати віковими нормативними інтервалами, актуальними для гінекологів, акушерів, педіатрів і діагностів під час скринінгових ультразвукових досліджень.

Мета — з'ясувати терміни виникнення первинних центрів скостеніння і динаміки подальшого розвитку закладок кісток людини для оцінювання віку плода та для ультразвукової діагностики вроджених вад розвитку.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 32 серіях послідовних сагітальних, фронтальних і горизонтальних зрізів зародків і передплодів людини віком від 4 до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) 4,0–80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) і 54 препаратах плодів людини 4–7 місяців (81,0–270,0 мм ТКД) за допомогою мікроскопічного методу, комп'ютерної томографії і створення 3D-реконструкційних моделей передплодів і плодів людини різного віку. Програма автоматично окреслює контури кісткової моделі за градієнтами шкали Хаунсфільда, що дає змогу візуалізувати та провести морфометрію як усієї моделі, так і осередків скостеніння.

Результати. Наприкінці 6-го тижня ембріонального розвитку спостерігається скупчення мезенхіми в ділянці майбутніх хрящових моделей скелета, — це передхрящова стадія остеогенезу, яка добре виражена в ділянці майбутньої хрящової моделі хребта. На початку 8-го тижня ВУР відзначається хрящова будова ребер, кісток кінцівок, таза і тіл хребців. У тілах хребців виявляється тенденція стосовно процесів скостеніння, яка виражається в нерівномірному фарбуванні міжклітинної речовини, що набуває подекуди темного кольору. У цей віковий період з'являються три точки закладки кісткової тканини, розміщені в ділянці закладок верхньої і нижньої щелеп та в ключиці. Наприкінці 8-го — на початку 9-го тижня ВУР значно збільшується інтенсивність закладок кісткової тканини в ключиці і щелепах, передусім у верхній щелепі. У 9-тижневих передплодів людини на серіях гістологічних зрізів чітко визначаються частини ребра: головка, шийка і тіло. У ділянці з'єднання ребер із хребцями виявляється межа між кістковою частиною ребра і його головкою. У 11-тижневих передплодів людини визначаються численні і різноманітні осередки скостеніння в багатьох кістках скелета. Враховуючи те, що скорочення м'язів плода починається з 3-го місяця внутрішньоутробного життя, то вже з цього моменту мускулатура, що скорочується, впливає на оформлення деталей будови скелета, зокрема, відростків дуг і тіл хребців. У моделях трубчастих кісток нижніх і верхніх кінцівок наявні інтенсивні концентричні відкладання кістки, тоді як в інших осередках скостеніння спостерігається головним чином відкладання кістки у вигляді пластин різної форми і розмірів, з'єднаних між собою більш тонкими кістковими тяжами. У плодів 6–7 місяців чітко виражене скостеніння тазових кісток. Процес скостеніння майже повністю захоплює задні відділи клубової кістки, за винятком її нижніх відділів і хрящових ділянок, які примикають до клубового гребня. Інтенсивне відкладання кісткових мас виявляється в ділянці сідничних горбів.

Висновки. Уперше первинні центри скостеніння в ембріонів людини з'являються у віці 1,5 місяця та розміщені в ключиці, верхній і нижній щелепах. У подальшому процес скостеніння динамічно збільшується, ускладнюється, перебігаючи специфічно з певними особливостями для кожної майбутньої кістки. Відкладання кісткових мас, різної форми і розмірів, виражене нерівномірно в окремих частинах скелета.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: остеогенез, осередки скостеніння, комп'ютерна томографія, плід, людина.

Features of the appearance of primary ossification centers in humans

T.V. Khmara, O.A. Koval, O.V. Tsyhykalo, T.V. Pankiv, I.I. Zamorskyi

Bukovinian State Medical University, Ukraine

Digital data of computer tomograms of primary centers of ossification in human fetuses can serve as age-normative intervals relevant for gynecologists, obstetricians, pediatricians, and diagnosticians during screening ultrasound examinations.

Aim — to clarify the timing of the emergence of primary centers of ossification and the dynamics of further development of human bone deposits for estimating fetal age and for ultrasound diagnosis of congenital malformations.

Materials and methods. The study was carried out on 32 series of consecutive sagittal, frontal, and horizontal sections of human embryos and pre-fetuses aged from 4 to 12 weeks of intrauterine development (IUD) 4.0–80.0 mm parietal-coccygeal length (TCL) and 54 preparations of human fetuses 4–7 months (81.0–270.0 mm TCL) using a microscopic method, computer tomography and creation of 3D-reconstruction models of pre-fetuses and human fetuses of various ages. Three-dimensional computer reconstruction was applied to study, the morphometry and densitometry of serial CT sections. The DICOM PACS standard series of images were processed in specialized computer programs RadiAnt Dicom Viewer (Medixant), and ImageJ (National Institutes of Health). Such programs automatically outline the contours of the bone model according to the gradients of the Hounsfield scale, which allows you to visualize and carry out morphometry of the entire bone model and the ossification centers.

Results. At the end of the 6th week of embryonic development, there is an accumulation of mesenchyme in the area of the future cartilaginous models of the skeleton, this is the pre-cartilaginous stage of osteogenesis, which is well expressed in the area of the future cartilaginous model of the spine. At the beginning of the 8th week of IUD, the cartilaginous structure of the ribs, limb bones, pelvis, and vertebral bodies was revealed. In the bodies of the vertebrae, there is a tendency towards the processes of ossification, which is expressed in the uneven staining of the intercellular substance, which acquires a dark color in places. In this age period, three points of bone tissue attachment appear, located in the area of the upper and lower jaws, and the clavicle. At the end of the 8th — at the beginning of the 9th week of IUD, the intensity of bone tissue deposits in the clavicle and jaws, especially the upper jaw, increases significantly. In 9-week-old human fetuses, the parts of the rib are clearly defined on a series of histological sections: head, neck, and body. In the area where the ribs join the vertebrae, there is a border between the bone part of the rib and its head. In 11-week-old human fetuses, numerous and diverse foci of ossification are determined in many bones of the skeleton. Taking into account the fact that the contraction of the muscles of the fetus begins from the 3rd month of intrauterine life, from this moment the contracting muscles affect the design of the details of the skeleton structure, namely, the processes of the arches and bodies of the vertebrae. In models of tubular bones of the lower and upper limbs, intensive concentric bone deposition is present, while in other ossification centers, bone deposition is mainly observed in the form of plates of various shapes and sizes, connected by thinner bone cords. In fetuses of 6–7 months, ossification of the pelvic bones is clearly expressed. The process of ossification almost completely covers the posterior parts of the ilium, except for its lower parts and cartilaginous areas adjacent to the iliac crest. Intensive deposition of bone mass is found in the area of the buttock.

Conclusions. For the first time, the primary centers of ossification in human embryos appear at the age of 1.5 months and are located in the clavicle and upper and lower jaws. In the future, the ossification process dynamically increases and becomes more complicated, proceeding specifically with certain features for each future bone. The deposition of bone masses of different shapes and sizes is expressed unevenly in individual parts of the skeleton.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: osteogenesis, ossification cells, computer tomography, fetus, human.

Вступ

Розширення фундаментальних досліджень із морфології кісткової системи, з'ясування її корелятивних взаємозв'язків є назрілою потребою у зв'язку зі збільшенням питомої ваги патології опорно-рухового апарату, погіршенням екологічних умов, впливом несприятливих факторів довкілля і стресів на функціональну активність кісткової та імунної систем [20]. Скелет є симбіозом різних типів тканин і перебуває в процесі безперервної перебудови та постійної фізіологічної репарації на різних етапах онтогенезу. Кісткова система надзвичайно чутлива до коливань екзо- і ендогенних факторів різної етіології [1,23]. Скелет досить часто використовують як модельний об'єкт морфологічних досліджень, для якого властива висока активність обмінних процесів, реактивність і лабільність, максимальне депонування мінералів, що робить його патогенетичною ланкою водно-сольового обміну. Одним із важливих завдань у вивченні перинатальної анатомії опорно-рухового апарату є дослідження особливостей становлення форми і морфометрії кісток скелета, які перебувають у корелятивній залежності від певних механічних властивостей, визначених для кожної частини осьового і додаткового скелета, якими зумовлюється та чи інша їхня роль у конструкції скелета в цілому [24].

До «золотого» фонду творів видатних українських вчених належить монографія В.О. Беца «Морфология остеогенеза», видана у 1887 р., у якій Володимир Олексійович описав 679 центрів скостеніння. У наступні 130 років після виходу книги В.О. Беца всі дослідники світу описали ще 130 центрів скостеніння (один центр у рік). Ця фундаментальна монографія В.О. Беца, окрім описання розвитку кісток скелета, містить великий цифровий матеріал про анатомію окремих кісток з їхнім аналізом, що робить книгу безцінною для порівняльної оцінки розвитку і будови кісток людини з урахуванням акселерації. У своїй книзі В.О. Бец наголошував, що форма і величина кожної кістки визначається її функціональним завданням як частин єдиного цілого — скелета. Сьогодні досить актуальним залишається вислів В.О. Беца про те, що «...постійність форми і величини кісток зумовлюється визначеними особливостями їхньої будови, закладеними неодмінно вже при утворенні кісток зародка...» [15].

У монографії «Методичні аспекти дослідження скелета людини і тварин» В.С. Пикалюк підкреслює широку видову варіабельність процесів скостеніння, а також описує класичні й сучасні методи вивчення темпів скостеніння скелета [18].

Цифрові дані комп'ютерних томограм первинних центрів скостеніння в плодів людини можуть слугувати віковими нормативними інтервалами, актуальними для гінекологів, акушерів, педіатрів і діагностів під час скринінгових ультразвукових досліджень [3,5,11].

Передові діагностичні методи візуалізації набувають популярності в судовій патології [13,19]. Повідомляється про розроблення неінвазивного перинатального віртуального розтину з використанням сучасних методів візуалізації. Оскільки основною метою звичайного розтину є анатомічне дослідження органів, можливими альтернативами є такі методи візуалізації, як магнітно-резонансна томографія, ультразвукове дослідження і комп'ютерна томографія [8,9]. Як відомо, визначення віку плода є однією з основних завдань розтину плода, тому методи оцінювання розвитку центрів скостеніння (наприклад, лінійні вимірювання дуги атланта, діаметр дистального епіфіза стегнової кістки) можуть зробити значний внесок у посмертне діагностування стану плода [6,14].

Тому вважаємо, що надзвичайно цікавим і важливим із практичної точки зору є встановлення особливостей остеогенезу людини.

Мета дослідження — з'ясувати терміни виникнення первинних центрів скостеніння і динаміки подальшого розвитку закладок кісток людини для оцінювання віку плода та для ультразвукової діагностики вроджених вад розвитку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 32 серіях послідовних сагітальних, фронтальних і горизонтальних зрізів зародків і передплодів людини віком від 4 до 12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) 4,0–80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) і 54 препаратах плодів людини 4–7 місяців (81,0–270,0 мм ТКД) за допомогою мікроскопічного методу, комп'ютерної томографії (КТ) і створення 3D-реконструкційних моделей передплодів і плодів людини різного віку. Тривимірне комп'ютерне реконструювання застосовано для вивчення, морфометрії та денситометрії серійних КТ-зрізів [4,9]. За допомогою 3D-реконструкції серійних КТ-зрізів різних ділянок вивчено синтопію кісткових структур із контрастованими суміжними структурами, зокрема, із кровоносними судинами препаратів плодів. Серію зображень стандарту «DICOM PACS» оброблено в спеціалізованих комп'ютерних програмах «RadiAnt Dicom Viewer» (Medixant), «ImageJ» (National Institutes of Health). Роздільна здатність КТ-зрізів у 0,5 мм дає змогу ідентифікувати рентгенконтрастні структури плодів людини. Інтерактивна сегментація різних за рентгенологічною щільністю структур плода допомагає визначати локалізацію і форму осередків скостеніння [10,16]. Програма автоматично окреслює контури кісткової моделі за градієнтами шкали Хаунсфільда, за допомогою чого візуалізовано та проведено морфометрію як усієї моделі, так і осередків скостеніння.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

На матеріалі джерела закладки структур осьового скелета виявлені на препаратах зародків 4-го тижня ВУР. Вони представлені округлими вип'ячуваннями конденсованої мезенхіми під покривною ектодермою на дорсальному боці зародка, розміщені білатерально від нервової трубки і простягаються від основи черепа каудально (рис. 1). Кожен соміт складається з дермоміотома та склеротома, клітини якого дають зачаток хребцям і ребрам.

В ембріонів 7,0–9,0 мм ТКД найпотужнішим відділом хорди є шийний, так само, як і в спинному мозку. На стадії молодого прохондрію починає збільшуватися поперековий відділ, який на стадії зрілого прохондрію досягає більшої величини. Розширення наростає поступово з верхнього до нижнього відділу, де починається кінцеве звуження хорди. Одна і та ж наступність процесів доводить, що хорда корелятивно пов'язана зі спинним мозком і з хребтом. Корелятивні впливи між складовими спинного комплексу, що характеризують хордових як тип (осьовий скелет, спинний мозок, міотоми), позначаються найсильніше за все на ранніх стадіях ВУР, коли відбуваються формоутворювальні процеси органів. На наступних стадіях розвитку корелятивні зв'язки між спинним мозком і хребтом дещо слабшають.

Наприкінці 6-го тижня ембріонального розвитку (зародки 11,0–13,0 мм ТКД) спостерігається скупчення мезенхіми в ділянці майбутніх хрящових моделей скелета, — це передхрящова стадія остеогенезу, добре виражена в ділянці майбутньої хрящової моделі хребта (рис. 2). Слід зауважити, що охрящування в хребті відбувається від центра тіла хребця. У зародків 12,5–13,5 мм ТКД тіла шийних хребців за своєю величиною поступаються грудним хребцям. Наприкінці 7-го тижня ВУР, на стадії зрілого прохондрію (передплоди 19,0–20,0 мм ТКД), відбувається інтенсивний розвиток шийних хребців (рис. 3), розміри яких дещо перевершують грудні і поперекові хребці, що, на нашу думку, пов'язано зі становленням корелятивних взаємозв'язків зі спинним мозком, шийний відділ якого стає надзвичайно масивним. Грудні хребці оформляються раніше

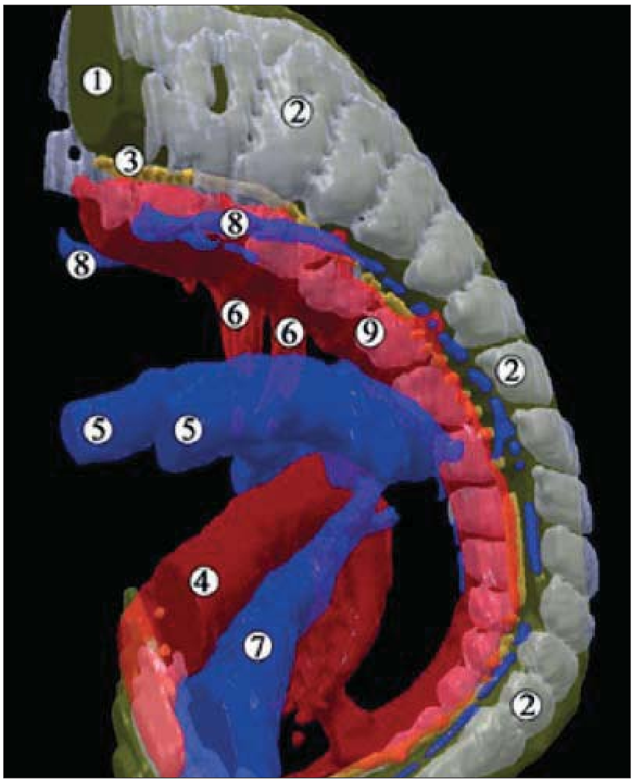

Рис. 1. Тривимірна комп'ютерна реконструкція зачатків осьового скелета та судин зародка людини 5,0 мм тім'яно-куприкової довжини (кінець 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку). Ліва передньо-бічна проєкція. Зб. ×40: 1 — нервова трубка; 2 — склеротоми; 3 — нотохорд; 4 — пупкові артерії; 5 — передні кардинальні вени; 6 — аортальні дуги; 7 — ліва пупкова вена; 8 — задні кардинальні вени; 9 — дорсальні аорти

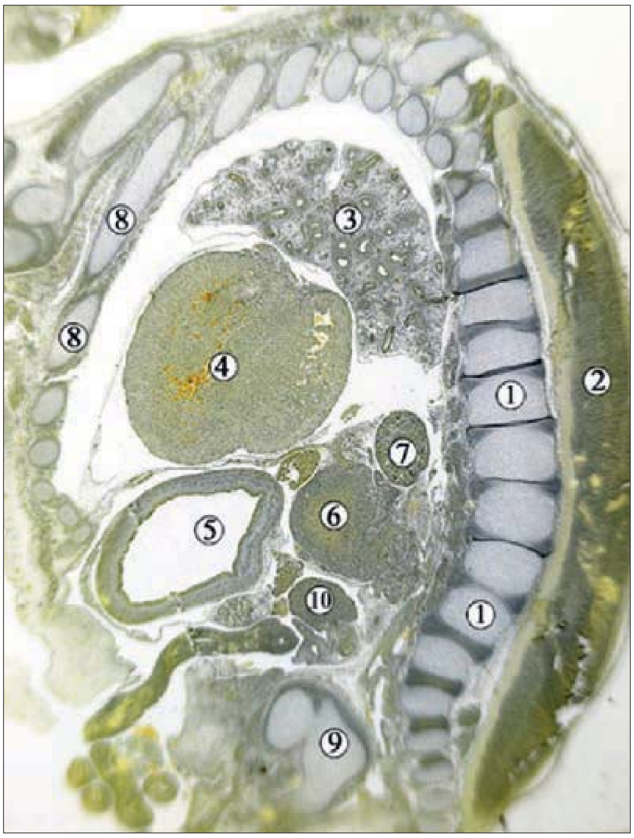

Рис. 2. Косо-фронтальний зріз тулуба зародка людини 13,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення методом ван Гізона. Фото мікропрепарата. Зб. ×35: 1 — зачатки хребців; 2 — спинний мозок; 3 — легеня; 4 — серце; 5 — шлунок; 6 — надниркова залоза; 7 — метанефрос; 8 — зачатки ребер; 9 — зачаток стегна; 10 — гонада

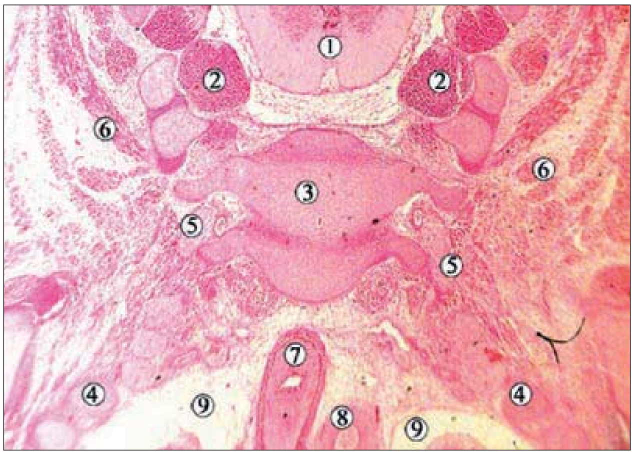

Рис. 3. Фронтальний зріз шийного відділу зародка людини 19,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарата. Зб. ×45: 1 — спинний мозок; 2 — нервові вузли; 3 — шийні хребці; 4 — ребра; 5 — спинномозкові нерви; 6 — м'язи шиї; 7 — стравохід; 8 — аорта; 9 — плевральна порожнина

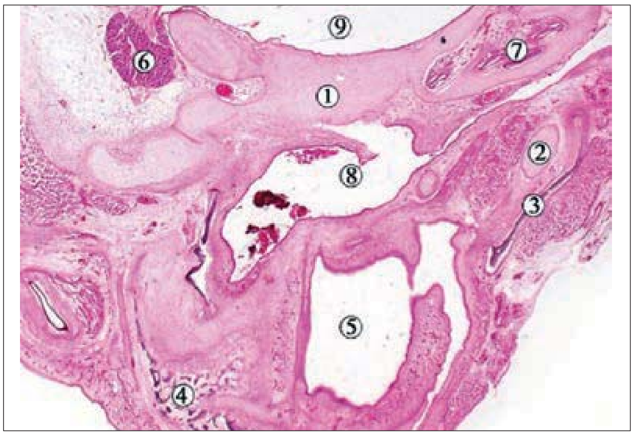

Рис. 4. Косо-фронтальний зріз голови передплода людини 24,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарата. Зб. ×45: 1 — закладка кісток основи черепа; 2 — хрящ Меккеля; 3 — кісткова тканина нижньої щелепи; 4 — кісткова тканина верхньої щелепи; 5 — ліва частина носової порожнини; 6 — трійчастий вузол; 7 — скронева кістка; 8 — носоглотка; 9 — порожнина черепа

за інших, і на цій стадії ВУР відхилення поперечних відростків грудних хребців і хребтових кінців ребер у дорсальний бік.

На початку 8-го тижня ВУР (передплоди 23,0–25,0 мм ТКД) виявляється хрящова будова ребер, кісток кінцівок, таза і тіл хребців. У тілах хребців спостерігається тенденція стосовно процесів скостеніння, яка виражається в нерівномірному фарбуванні міжклітинної речовини, що набуває подекуди темного кольору. У цей віковий період з'являються три точки закладки кісткової тканини, розміщені в ділянці закладок верхньої і нижньої щелеп та в ключиці. При цьому найбільш виражена закладка кіст-

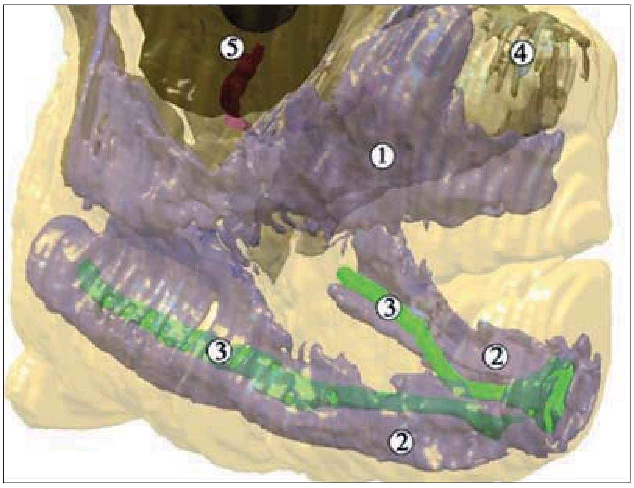

Рис. 5. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур голови передплода людини 35,0 мм тім'яно-куприкової довжини (кінець 9-го тижня ВУР). Ліва передньо-бічна проєкція. Зб. ×25: 1 — кісткова тканина верхньої щелепи; 2 — кісткова тканина нижньої щелепи; 3 — хрящ Меккеля; 4 — носова капсула; 5 — очне яблуко

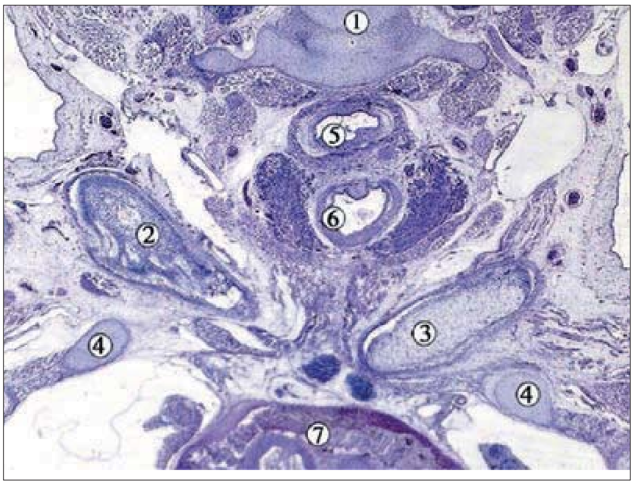

Рис. 6. Фронтальний зріз передплода 31,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарата. Зб. ×25: 1 — шийний хребець; 2 — кісткові перекладки правої ключиці; 3 — хрящова тканина лівої ключиці; 4 — перше ребро; 5 — стравохід; 6 — трахея; 7 — серце

кової тканини виявляється в нижній щелепі та в ключиці. Осередки скостеніння нижньої щелепи визначаються попереду хряща Меккеля, а також над ним, щільно прилягаючи до його добре відмежованої поверхні (рис. 4). Закладка кісткових мас ключиці виявляється по всій її довжині, інтенсивність яких збільшується в напрямку до лопатки. Осередок скостеніння в ділянці верхньої щелепи знаходиться над закладкою зубної пластинки.

Наприкінці 8-го — на початку 9-го тижня ВУР (передплоди 29,0–36,0 мм ТКД) значно збільшується інтенсивність закладок кісткової тканини в ключиці і щелепах, передусім у верхній щелепі (рис. 5, 6). Кісткові утворення нижньої щелепи починають оточувати хрящ Меккеля. У ділянці підборіддя спостерігається подальше збільшення кісткової маси в напрямку наближення до надплечового відростка лопатки. В окремих місцях верхньої щелепи виявляється злиття кісткових мас у балки, що з'єднуються між собою.

У передплодів 34,5–38,0 мм ТКД відзначається збільшення розмірів нижніх грудних і верхніх поперекових хребців, і, починаючи з цієї стадії ВУР, їхні розміри перевищують розміри нижніх поперекових хребців у поперечному напрямі. При чому найбільші розміри мають тіла XII грудного і I поперекового хребців, де з'являються перші ядра скостеніння в тілах хребців.

У передплодів людини 27,5–36,0 мм ТКД ребра утворені ембріональним хрящем. Перші точки скостеніння у II–XI ребрах з'являються наприкінці 8-го тижня ВУР (передплоди людини 28,5–30,0 мм ТКД), а в I та XII ребрах — у передплодів людини на початку 9-го тижня ВУР (35,0–41,0 мм ТКД). Процеси скостеніння розпочинаються раніше та відбуваються інтенсивніше в дорсальній частині ребер.

До 9-го тижня ВУР груднина встановлюється по середній лінії, а ребра доходять до неї. На цій стадії ембріогенезу груднина та прилеглі до неї ребра повністю набувають хрящової будови, а в ділянках ребер, які прилягають до хребців, починається процес скостеніння. Після утворення груднини відбувається її вторинний поперечний поділ на ряд окремих хрящів, що мають центри скостеніння. У 9-тижневих передплодів людини на серіях гістологічних зрізів чітко визначаються частини ребра: головка, шийка і тіло. У ділянці з'єднання ребер із хребцями виявляється межа між кістковою частиною ребра і його головкою (рис. 7, 8).

В 11-тижневих передплодів людини (54,0–60,0 мм ТКД) визначаються численні й різноманітні осередки скостеніння в багатьох кістках скелета. У верхній і нижній щелепах осередки скостеніння являють собою довгі і виражені кісткові балки та численні перекладини. Підборідний горб на цій стадії пренатального розвитку ще має хрящову будову. Між хрящовими клітинами хряща Меккеля спостерігається відкладання кістки. Відбуваються інтенсивні процеси скостеніння в моделі ключиці. У фалангах кінцівок осередки скостеніння розміщені ближче до дистальних епіфізів і представлені поодинокими, не зв'язаними між собою,

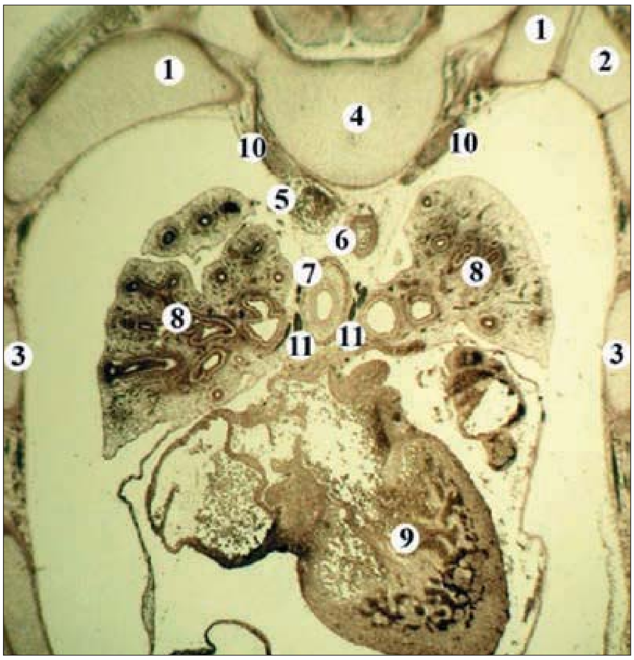

Рис. 7. Горизонтальний зріз передплода 31,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення за методом ван Гізона. Фото мікропрепарата. Об. 8, ок. 7: 1 — головка ребра; 2 — шийка ребра; 3 — тіло ребра; 4 — тіло грудного хребця; 5 — непарна вена; 6 — аорта; 7 — стравохід; 8 — легені; 9 — серце; 10 — грудні симпатичні вузли; 11 — блукаючі нерви

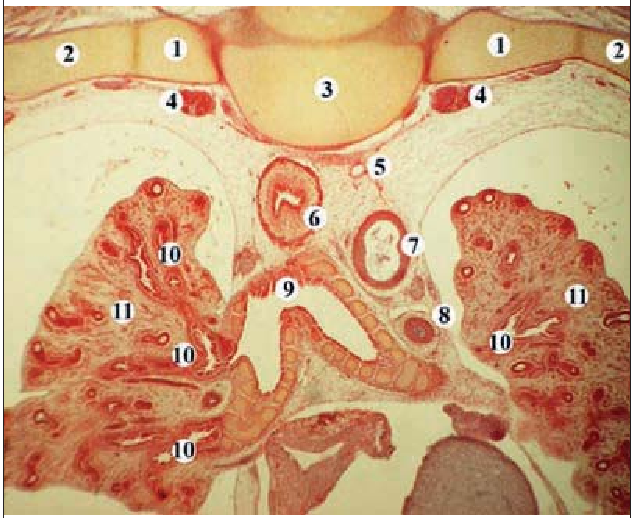

Рис. 8. Горизонтальний зріз передплода 33,0 мм тім'яно-куприкової довжини. Забарвлення за методом ван Гізона. Фото мікропрепарата. Об. 8, ок. 7: 1 — головка ребра; 2 — шийка ребра; 3 — тіло грудного хребця; 4 — грудні симпатичні вузли; 5 — півнепарна вена; 6 — стравохід; 7 — грудна аорта; 8 — блукаючий нерв; 9 — роздвоєння трахеї; 10 — сегментні бронхи; 11 — легені

острівцями. У моделі склепіння стопи осередки скостеніння виявляються по краях хрящових моделей. З'являється пластинчасте скостеніння покривних оболонок черепа, передусім у ділянці майбутніх тім'яних горбів. Скронева кістка, за винятком майбутньої лускової частини, де виявляються первинні осередки кісткової тканини, а також тіло клиноподібної кістки мають хрящову будову.

Враховуючи те, що скорочення м'язів плода починається з 3-го місяця внутрішньоутробного життя, то вже з цього моменту мускулатура, що скорочується, впливає на оформлення деталей будови скелета, зокрема, відростків дуг і тіл хребців.

У 5-місячних плодів людини (140,0–180,0 мм ТКД) визначаються інтенсивні процеси скостеніння верхньої і нижньої щелеп, а також центральної частини ключиці. У ділянці майбутніх покривних кісток черепа на всій протяжності їхньої мезенхімальної моделі спостерігається поява кісткових балок у мезенхімі у вигляді перервних кісткових острівців. Порівняно з попередніми стадіями розвиту (11-тижневі передплоди людини) замість майже однорядної лінійної закладки виявляється безладне, більш інтенсивне відкладення кістки не тільки завдовжки, але й завширшки. У великих і малих крилах клиноподібної кістки, за винятком її центральної хрящової частини, виявляються кісткові острівці. У плодів цієї вікової групи з'являються чіткі кісткові контури леміша і піднебінних кісток. У моделях трубчастих кісток нижніх і верхніх кінцівок наявні інтенсивні концентричні відкладання кістки, тоді як в інших осередках скостеніння відзначається головним чином відкладання кістки у вигляді пластин різної форми і розмірів, з'єднаних між собою більш тонкими кістковими тяжами. У майбутній кістковій частині ребер виявляється ніжний рисунок кістки, що розвивається. При цьому ближче до груднини осередки скостеніння спостерігаються лише по периферії ребер, але в міру наближення до хребта інтенсивність відкладання зростає і кісткові маси займають усю товщу ребра. У тілах хребців у всій їхній масі добре визначається рисунок кісткової речовини (рис. 9). У ділянці з'єднання ребер із хребцями межа між кістковою частиною ребра і його головкою стає більш чіткою. На цій стадії ВУР людини відбуваються інтенсивні процеси скостеніння в тазових кістках у вигляді грубих кісткових балок різних розмірів. Спостерігається скостеніння лопатки. Перша точка скостеніння з'являється в ручці грудини в плодів 5–6 місяців.

Рис. 9. Просвітлений препарат 5-місячного плода людини. Зб. ×2,5. Осередки осифікації мають темний колір

Рис. 10. Тривимірна реконструкція комп'ютерної томограми 6-місячного плода людини: А — режим сканування для визначення кісткової тканини і контурів кісток; Б — режим сканування для визначення найбільш денсометрично рентгенщільних осередків скостеніння. Зб. ×3

Рис. 11. Комп'ютерні тривимірні реконструкції правої нижньої кінцівки плода 220,0 мм тім'яно-куприкової довжини у форматі DICOM. Ін'єкція артеріальних судин. Присередня проєкція: 1 — осередки скостеніння проксимального епіфіза великогомілкової кістки

У плодів 6–7 місяців (220,0–250,0 мм ТКД) чітко виражене скостеніння тазових кісток (рис. 10). Процес скостеніння майже повністю захоплює задні відділи клубової кістки, за винятком її нижніх відділів і хрящових ділянок, які примикають до клубового гребня. Інтенсивне відкладання кісткових мас виявляється в ділянці сідничних горбів.

У більшості досліджених плодів 6 місяців чітко визначаються від 3 до 5 осередків скостеніння в проксимальному епіфізі великогомілкової кістки (рис. 11).

Скостеніння хребців характеризується трьома вогнищами: один (парний) розміщений у поперечних відростках, другий — у дузі, третій — у тілі хребця. У самому тілі хребця кісткова речовина залягає у формі овалу в центрі хрящової моделі та займає її більшу частину.

Отримані результати узгоджуються з думкою авторів, що знання особливостей формування первинних центрів скостеніння можуть бути корисними в повсякденній клінічній практиці під час ультразвукового моніторингу розвитку плода, скринінгу спадкових дефектів і скелетних дисплазій [7,21].

Ступінь скостеніння кісток верхньої і нижньої кінцівок у новонароджених у сукупності з іншими ознаками може бути використаний як один із критеріїв доношеності [12,19].

Відомо, що кожна кістка має певні індивідуальні особливості морфогенезу [6]. Беззаперечним залишається факт, що розвиток скелета залежить від скоординованості процесів ангіогенезу та остеогенезу [17]. Спочатку формується сполучна тканина або хрящова маса. Далі, якщо формуванню кістки передує хрящова модель, з'являються локальні центри скостеніння, місце розташування і час появи яких різний для різних кісток скелета. Розвиток скелета починається приблизно на 3-му тижні ВУР за допомогою конденсації мезенхіми [18,25]. Окремі дослідники [22,23] вказують, що процес формування та розвитку центрів скостеніння потребує тісної взаємодії між різними регуляторними механізмами, які контролюють клітинну детермінацію і диференціацію, експресію генів, специфічних для кісток, хрящів та інших модифікаторів.

Остеогенез чітко контролюється як у просторовому, так і в часовому взаємовідношеннях, порушення цих механізмів призводить до затримки розвитку плода або патологічного скостеніння. Гетеротопна осифікація — це утворення позаскелетної кісткової тканини в м'яких тканинах. Гетеротопна осифікація надзвичайно рідкісне явищем і уражує 1 з 2 000 000 осіб. Однак генетична форма гетеротопної осифікації вважається найтяжчою [26,27].

Морфометричні параметри центрів скостеніння, зокрема їхній об'єм, лінійні розміри та площі поверхні поперечного перерізу, є перспективними для створення моделей інноваційного аналізу на основі штучного інтелекту [2,13,16].

Висновки

Уперше первинні центри скостеніння в ембріонів людини з'являються у віці 1,5 місяця та розміщені в ключиці, верхній і нижній щелепах.

У подальшому процес скостеніння динамічно збільшується, ускладнюється, перебігаючи специфічно з певними особливостями для кожної майбутньої кістки. Відкладання кісткових мас, різної форми і розмірів, виражене нерівномірно в окремих частинах скелета.

Відомості щодо термінів, кількості появи осередків скостеніння в діафізах довгих трубчастих кісток та їхніх морфометричних параметрів у плодів людини можуть слугувати для оцінювання віку плода і для ультразвукової діагностики уроджених вад розвитку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, Mannstadt M, Rizzoli R, Brandi ML et al. (2021). Hormonal regulation of biomineralization. Nat Rev Endocrinol. 17(5): 261–275. https://doi.org/10.1038/s41574-021-00477-2.
2. Badura A, Baumgart M, Grzonkowska M, Badura M, Janiewicz P et al. (2024). Application of artificial neural networks to evaluate femur development in the human fetus. PloS One. 19(3): e0299062. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299062.
3. Baumgart M, Wiśniewski M, Grzonkowska M, Badura M, Szpinda M, Pawlak–Osińska K. (2019). Morphometric study of the primary ossification center of the fibular shaft in the human fetus. Surg Radiol Anat. 41(3): 297–305. https://doi.org/10.1007/s00276-018-2147-5.
4. Baumgart M, Wiśniewski M, Grzonkowska M, Badura M, Szpinda M, Pawlak–Osińska K. (2019). Three-dimensional growth of tibial shaft ossification in the human fetus: a digital-image and statistical analysis. Surg Radiol Anat. 41(1): 87–95. https://doi.org/10.1007/s00276-018-2138-6.
5. Baumgart M, Wiśniewski M, Grzonkowska M, Małkowski B, Badura M et al. (2016). Digital image analysis of ossification centers in the axial dens and body in the human fetus. Surg Radiol Anat. 38(10): 1195–1203. https://doi.org/10.1007/s00276-016-1679-9.
6. Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. (2022). Embryology, bone ossification. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
7. Chukhrii I. (2017). Features of the body image development among people with musculoskeletal disorders. Psychological Journal. 3(5): 163–172. [Чухрій ІВ. (2017). Особливості розвитку образу тіла у осіб з порушенням функцій опорно-рухового апарату. Психологічний часопис. 3(5): 163–172]. https://doi.org/10.31108/1.2017.5.9.14.
8. Dawood Y, Strijkers GJ, Limpens J, Oostra RJ, de Bakker BS. (2020). Novel imaging techniques to study postmortem human fetal anatomy: a systematic review on microfocus-CT and ultra-high-field MRI. Eur Radiol. 30(4): 2280–2292. https://doi.org/10.1007/s00330-019-06543-8.
9. Dmytrenko RR, Koval OA, Andrushchak LA, Makarchuk IS, Tsyhykalo OV. (2023). Peculiarities of the identification of different types of tissues during 3d-reconstruction of human microscopic structures. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. 13(4):

125–134. [Дмитренко РР, Коваль ОА, Андрущак ЛА, Макарчук ІС, Цигикало ОВ. (2023). Особливості ідентифікації різних типів тканин під час 3D-реконструкції мікроскопічних структур людини. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 13(4): 125–134.]. https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.18.

10. Grzonkowska M, Baumgart M, Badura M, Wiśniewski M, Szpinda M. (2021). Quantitative anatomy of the fused ossification center of the occipital squama in the human fetus. PloS One. 16(2): e0247601. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247601.
11. Grzonkowska M, Baumgart M, Badura M, Wiśniewski M, Lisiecki J, Szpinda M. (2021). Quantitative anatomy of primary ossification centres of the lateral and basilar parts of the occipital bone in the human foetus. Folia Morphol (Warsz). 80(4): 895–903. https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0115.
12. Grzonkowska M, Baumgart M, Kułakowski M, Szpinda M. (2023). Quantitative anatomy of the primary ossification center of the squamous part of temporal bone in the human fetus. PloS One. 18(12): e0295590. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295590.
13. Han X, Yu J, Yang X, Chen C, Zhou H, Qiu C et al. (2024). Artificial intelligence assistance for fetal development: evaluation of an automated software for biometry measurements in the mid-trimester. BMC Pregnancy Childbirth. 24(1): 158. https://doi.org/10.1186/s12884-024-06336-y.
14. Kang X, Carlin A, Cannie MM, Sanchez TC, Jani JC. (2020). Fetal postmortem imaging: an overview of current techniques and future perspectives. Am J Obstet Gynecol. 223(4): 493–515. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.034.
15. Khmara TV, Shevchuk KZ, Morarash YA, Ryznychuk MO, Stelmakh GYa. (2020). Ontology of the Congenital Malformation of the Pectoral Girdle Bones. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 5(3): 98–106. [Хмара ТВ, Шевчук КЗ, Морараш ЮА, Ризничук МО, Стельмах ГЯ. (2020). Онтологія уроджених вад кісток грудного пояса, Український журнал медицини, біології та спорту. 5(3): 98–106]. https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.098.
16. Knapik DM, Do MT, Fausett CL, Liu RW. (2022). An anatomic and 3D study of the development of the proximal humeral physis. Surg Radiol Anat. 44(6): 869–876. https://doi.org/10.1007/s00276-022-02946-3.
17. Lang A, Benn A, Collins JM, Wolter A, Balcaen T, Kerckhofs G et al. (2024). Endothelial SMAD1/5 signaling couples angiogenesis to osteogenesis in juvenile bone. Commun Biol. 7(1): 315. https://doi.org/10.1038/s42003-024-05915-1.
18. Marchuk OF, Sokolnik SA, Marchuk JF, Andriychuk DR, Marchuk FD. (2018). Morphogenesis of the bones of forearm and hand in human ontogenesis. Bukovinian Medical Herald. 22(4): 87–91. [Марчук ОФ, Сокольник СО, Марчук ЮФ, Андрійчук ДР, Марчук ФД. (2018). Морфогенез кісток передпліччя та кисті в онтогенезі людини. Буковинський медичний вісник. 22(4): 87–91]. https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.91.
19. Norberti N, Tonelli P, Giaconi C, Nardi C, Focardi M, Nesi G et al. (2019). State of the art in post-mortem computed tomography: a review of current literature. Virchows Arch. 475(2): 139–150. https://doi.org/10.1007/s00428-019-02562-4.
20. Pappalardo XG, Testa G, Pellitteri R, Dell'Albani P, Rodolico M et al. (2023). Early Life Stress (ELS) Effects on Fetal and Adult Bone Development. Children (Basel). 10(1): 102. https://doi.org/10.3390/children10010102.
21. Rayannavar A, Calabria AC. (2020). Screening for Metabolic Bone Disease of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 25(1): 101086. https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101086.
22. Sethi A, Priyadarshi M, Agarwal R. (2020). Mineral and bone physiology in the foetus, preterm and full-term neonates. Semin Fetal Neonatal Med. 25(1): 101076. https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101076.
23. Stenhouse C, Suva LJ, Gaddy D, Wu G, Bazer FW. (2022). Phosphate, Calcium, and Vitamin D: Key Regulators of Fetal and Placental Development in Mammals. Adv Exp Med Biol. 1354: 77–107. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85686-1_5.
24. Suzuki Y, Matsubayashi J, Ji X, Yamada S, Yoneyama A, Imai H et al. (2019). Morphogenesis of the femur at different stages of normal human development. PloS One. 14(8): e0221569. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221569.
25. Tsyhykalo OV, Dmytrenko RR, Popova IS, Banul BYu. (2021). Features of the formation of certain bones of the skull at the early stages of human ontogenesis. Bukovinian Medical Herald. 25(3): 144–148. [Цигикало ОВ, Дмитренко РР, Попова ІС, Банул БЮ. (2021). Особливості будови та функцій опорно-рухового апарату людини в різні вікові періоди. Буковинський медичний вісник. 25(3): 144–148]. https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.22.
26. Xu R, Hu J, Zhou X, Yang Y. (2018). Heterotopic ossification: Mechanistic insights and clinical challenges. Bone. 109: 134–142. https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.025.
27. Xu Y, Huang M, He W, He C, Chen K, Hou J et al. (2022). Heterotopic Ossification: Clinical Features, Basic Researches, and Mechanical Stimulations. Front Cell Dev Biol. 10: 770931. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.770931.

Відомості про авторів:

Хмара Тетяна Володимирівна — д.мед.н., проф., проф. каф. анатомії людини ім. М.Г. Туркевича ЗВО БДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл, 2; тел.: +38 (0372) 55-37-54. https://orcid.org/0000-0003-4699-6600.

Коваль Олександр Анатолійович — к.мед.н., докторант каф. анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії ЗВО БДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл, 2; тел.: +38 (0372) 55-37-54. https://orcid.org/0000-0002-9434-8213.

Цигикало Олександр Віталійович — д.мед.н., проф., зав. каф. гістології, цитології та ембріології ЗВО БДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл, 2; тел.: +38 (0372) 55-37-54. https://orcid.org/0000-0003-2302-426X.

Паньків Тетяна Василівна — д.філос., асистент каф. патологічної анатомії ЗВО БДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл, 2; тел.: +38 (0372) 55-37-54. https://orcid.org/0000-0002-2525-562X.

Заморський Ігор Іванович — д.мед.н., проф., зав. каф. фармакології ЗВО БДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл, 2; тел.: +38 (0372) 55-37-54. https://orcid.org/0000-0003-0947-6729.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2024 р.; прийнята до друку 04.09.2024 р.