

УДК 612.82+612.1:577.95

DOI: 10.22141/2224-0713.6.108.2019.180531

Знаменська Т.К.¹, Мартинюк В.Ю.², Швейкіна В.Б.¹¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Морфофункціональні особливості розвитку головного мозку та системи кровообігу в онтогенезі

Резюме. Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології і дитячої неврології, зокрема перинатальної неврології — морфофункціональним особливостям розвитку головного мозку в онтогенезі. Наведено формування патології нервової системи у новонароджених з урахуванням дії шкідливих чинників. При систематизації вроджених порушень розвитку велике значення надається часу ушкодження, а також характеру дії, що ушкоджує. При дії шкідливих чинників на 23–28-й день внутрішньоутробного розвитку (дорзальна індукція), коли відбувається утворення нервової пластинки і відособлення головного і спинного мозку, виникають такі грубі вади розвитку, як аненцефалія, енцефалоцеле, менінгомієлоцеле. При терміні дії на 30–32-й день гестації (вентральна індукція), коли відособляється передній мозок, нюхові цибулини, мозкові гемісфери, бічні шлуночки і базальні ганглії, виникає голопрозенцефалія. При терміні гестації 45 днів — 5 місяців внутрішньоутробного розвитку (проліферація нейронів), коли відбувається клітинний мітоз і подальший розвиток тканин мозку, формується істинна мікро- і макроцефалія. При дії шкідливих чинників на 5-му місяці гестації (пік клітинної міграції) внаслідок змін міграції нейронів у певні зони мозку (наприклад, кору головного мозку) можливе виникнення таких порушень розвитку мозку, як пахігірія, мікрогірія, полімікрогірія, гетеротопія. При терміні дії 6–9 місяців внутрішньоутробного розвитку (стадія організації), коли відбувається поширене розташування кіркових нейронів, формування синаптичних контактів, гліальна проліферація і диференціація, виникають такі порушення, як розлади клітинного метаболізму, порушення або затримка мієлінізації, що в подальшому можуть призвести до наслідків органічного ураження головного мозку, а також до таких станів, коли мозок не здатний перенести природне навантаження, пов'язане з актом пологів, а саме до зриву кардіореспіраторної та метаболічної адаптації. В огляді літератури висвітлено основні питання нейрогенезу, гліогенезу, формування гематоенцефалічного бар'єра та системи васкуляризації на різних етапах розвитку плода. Дія патогенних чинників на різних етапах розвитку головного мозку призводить до особливостей: міграції та диференціації клітинних елементів, синаптогенезу і мієлінізації, порушень судинної архітектури і регуляції мозкового кровообігу, стану лікворної системи і гематоенцефалічного бар'єра, що визначає в кінцевому підсумку своєрідність морфологічних особливостей ураження центральної нервової системи (ЦНС) та клінічну різноманітність неврологічної симптоматики у новонароджених дітей, зокрема недоношених. Практичне значення вищевказаних особливостей розвитку головного мозку в онтогенезі полягає в оцінці характеру морфофункціональних змін у ЦНС новонароджених дітей, що дозволяє своєчасно визначати тактику лікування наслідків.

Ключові слова: головний мозок, новонароджений, морфофункціональні особливості, онтогенез; огляд

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («Международный неврологический журнал»), 2019
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Швейкіна Вікторія Борисівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу неонатології, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: v.shvejkina@ukr.net

For correspondence: Victoria Shvejkina, PhD, Senior Research Fellow at the Department of neonatology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: v.shvejkina@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

Пре- і перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (ЦНС) — одна з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної неонатології та неврології, що зумовлено як високою смертністю немовлят із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, так і значною питомою вагою цієї патології у структурі дитячої інвалідності [1, 4, 7, 8, 12, 13].

Прогноз якості життя недоношеного новонародженого багато в чому залежить від терміну виникнення, тривалості та інтенсивності гіпоксії. Так само ступінь функціональної зрілості головного мозку та його пластичність є визначальними у визначенні наслідків мозкової ішемії у дітей раннього віку.

Незважаючи на досягнення у сфері перинатальної та неонатології, а саме сучасні методи інтенсивної терапії недоношених дітей, раціональну респіраторну підтримку, зокрема сурфактантну терапію, що сприяють збільшенню частоти виживання недоношених дітей, особливо немовлят з дуже та надзвичайно малою масою тіла при народженні, показники їх захворюваності та інвалідності залишаються високими [6, 21, 37, 48]. Одним з індикаторів якості надання медичних послуг до, під час та після пологів, а також якості впровадження сучасних ефективних перинатальних технологій є рівень перинатальної смертності та його складових [6]. Аналіз перинатальної смертності по закладах охорони здоров'я сфери управління МОЗ України проводиться за методикою Всесвітньої організації охорони здоров'я Matrix Babies.

За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», за 12 місяців 2018 року в Україні народилися живими 318 733 немовляти (включно з 44 немовлятами, народженими живими з масою тіла менше 500 г при терміні вагітності з 22 тижнів). У структурному розподілі немовлят, народжених живими, перевагу мають немовлята з нормальною масою тіла 2500 г і більше — 94,16 % (n = 300 112). Немовлята з проміжною масою тіла при народженні 1500–2499 г становлять 5,02 % (n = 16 006), новонароджені діти з масою тіла менше 1500 г (включно з народженими масою тіла менше 500 г) становлять 0,82 % (n = 2615). За 2018 рік померло 2872 немовлят, серед них антенатально — 1696 (59 %), інтранатально — 184 (6,4 %), постнатально (у перші 0–6 діб життя) — 992 (34,5 %). Рівень специфічного показника малякової смертності (від 0 діб — до 12 місяців) у 2018 році становив 7,18 на 1000 народжених живими, з них ранньої неонатальної — 3,01, пізньої неонатальної — 1,45, постнатальної — 2,72. У структурному розподілі немовлят, які померли у віці 0–6 діб, за масою тіла при народженні перевагу має вагова категорія менше 1500 г (50,47 %).

З урахуванням вищевикладеного актуальним на сьогодні залишається вивчення морфофункціональних особливостей розвитку головного мозку у недоношених новонароджених, що дозволяє своєчасно діагностувати та визначати тактику лікування несприятливих наслідків зазначеної патології. Відмінності в механізмах ушкодження ЦНС не тільки між доношеними і недоношеними дітьми, але і між недоношеними дітьми,

народженими у різні терміни гестації, ґрунтуються на особливостях онтогенезу ЦНС. У зв'язку з цим ми вважаємо за необхідне зробити огляд літератури, який висвітлює питання морфофункціональних особливостей розвитку ЦНС, зокрема головного мозку, в онтогенезі.

Згідно з фундаментальними дослідженнями, в процесі внутрішньоутробного розвитку виділяють шість основних етапів закладки нервової системи:

1. Dorsalna induction (дорзальна індукція) або первинна нейрорегуляція: часовий пік — 3–4 тижні вагітності;
2. Ventralna induction (вентральна індукція): часовий пік — 5–6 тижнів вагітності;
3. Neurological proliferation (неврологічна проліферація): часовий пік — 2–4 місяці вагітності;
4. Migration (міграція): часовий пік — 5–6 місяців внутрішньоутробного життя;
5. Organization (організація): часовий пік — 6–9 місяців внутрішньоутробного життя та в подальші роки постнатального життя;
6. Myelination (мієлінізація): часовий пік — 5–7 місяців гестації, а саме між 20–30 тижнями внутрішньоутробного розвитку та в подальші роки постнатального життя.

Внутрішньоутробний розвиток нервової системи ембріона і плода розглядається нами з огляду на загальноприйнятні в клінічній акушерській практиці головні три періоди розвитку внутрішньоутробного життя (I, II, III триместри вагітності).

Встановлено, що у першому триместрі вагітності, а саме на 18-ту — 27-му добу після запліднення відбувається період первинної нейрорегуляції (перші ознаки закладки нервової системи плода) з листка ектодерми. Джерелом утворення всієї нервової системи під час ембріогенезу є нервова трубка, що виникає з нервової пластини. Після зімкнення її країв і перетворення на нервову трубку на 4–7-му тижнях вагітності починається її каналізація. Потім на передньому кінці нервової трубки з'являються три послідовних розширення з порожнинами всередині — стадія трьох мозкових міхурів (етап вентральної індукції). У процесі раннього нейроонтогенезу на 5–6-му тижні гестації відбуваються й інші перетворення. Закладається передній мозок (prosencephalon), який ділиться на кінцевий (telencephalon) і проміжний (diencephalon) мозок. Задній мозковий міхур ділиться на закладку мозочка (metencephalon) і довгастий мозок (myelencephalon). У результаті у 5–6-тижневого ембріона головний мозок складається вже з п'яти мозкових міхурів, кожен з яких у процесі подальшого розвитку дає початок визначеній частки головного мозку. Myelencephalon є продовженням спинного мозку, перетворюється на довгастий мозок, при цьому центральний канал спинного мозку розгортається й утворює порожнину IV шлуночка, що має форму ромба. Частина metencephalon потовщується і дає початок пластині мозочка, інша його частина, розростаючись, утворює закладку мозкового моста і ніжок мозочка. Широка порожнина середнього мозку поступово звужується через потовщення його вентральної і бічних стінок, і

в другій половині ембріонального періоду утворюється водопровід середнього мозку, який є продовженням порожнини IV шлуночка. Бічні стінки проміжного мозку, розростаючись, дають початок зоровим горбам і колінчастим тілам. Інтенсивне зростання бічних стінок у висоту і ширину змушує порожнину проміжного мозку і перетворює його на третій мозковий шлуночок у вигляді вузької щілини. Вентральний відділ основної пластинки *diencephalon* дає початок *Regio hypothalamica*, де розташовуватимуться важливі вегетативні центри. Інтенсивний розвиток головного мозку спостерігається на 2–3-му місяці внутрішньоутробного життя. Далі зоровий горб підрозділяється на дорзальні і вентральні частини. Дорзальна частина формує основну частину таламуса (33–36-й день внутрішньоутробного життя). Водночас відбувається закладка смугастого тіла й інших базальних гангліїв великого мозку. Було досліджено, що гангліозний горбок до кінця 2-го місяця життя починає проростати пучками волокон внутрішньої капсули (*capsula interna*), що сполучають кору з розташованими нижче центрами. А зачаток смугастого тіла підрозділяється на хвостате ядро (*nucleus caudatus*) і сочевицеподібне ядро (*nucleus lentiformis*). З 6-го тижня гестації хвостате ядро виступає в порожнину бічного шлуночка, а дещо глибше і назовні — ці події символізують початок формування шкарлупи (*putamen*), яка становить частину сочевицеподібного ядра. Його внутрішня частина має білясте забарвлення і назву блідої кулі (*globus pallidus*). Хвостате ядро і *putamen* утворюють смугасте тіло. На 3-му місяці назовні від сочевицеподібного ядра з'являється тонка біла смужка — зачатки *capsula externa*. Від нижніх відділів бічних стінок проміжного мозку відходять зародки очних пухирів, що проростають згодом волокнами *n. optici* й утворюють неповне перехрестя в ділянці хіазмальної пластинки [2].

Порожнина кінцевого мозку розділяється на два бічних шлуночки, вони пов'язані між собою і з порожниною 3-го шлуночка отвором Монро. Півкулі мозку бурхливо ростуть і покривають у вигляді плаща (*pallium*) усі інші частини мозку, які в сукупності утворюють стовбур мозку [20, 34]. При цьому півкулі розділяються на частки: лобну, тім'яну, скроневу, потиличну. Бічні шлуночки збільшуються в розмірах і вдаються до цих часток у вигляді рогів — переднього, заднього, нижнього. Наприкінці другого місяця в порожнинах другого і п'ятого мозкових міхурів з'являються судинні сплетення. На цих стадіях розвитку ембріона починається формування кори головного мозку [40, 42].

Дорзальні відділи стінки півкуль, що утворюють так званий плащ головного мозку (*pallium*), надалі служать основою для розвитку кори. Як відомо, на ранніх стадіях розвитку мозкові півкулі мають гладку поверхню і тонку стінку, що складається з однорідних ектодермальних клітин (медулобластів). Ці клітини посилено діляться і розташовуються в декілька рядів, формуючи єдиний епендимальний шар. Особливо часто мітози утворюються у внутрішньому, перивентрикулярному шарі стінки півкуль, який завдяки цьому має назву матриці (*matrix*). Клітини епендимальної зони диферен-

ціюються в нейробласти (дають початок нейронам) і спонгіобласти або гліобласти (дають початок астроцитам і олігодендроцитам). Наприкінці 6-го тижня нейробласти починають мігрувати з цієї зони до периферії, утворюючи плащовий або проміжний шар. На його поверхні виникає тонка крайова зона, куди проникають відростки спонгіобластів та нейробластів. До кінця 2-го місяця нейробласти починають мігрувати з плащового в крайовий шар, що лежить вище, де утворюють кіркову пластинку, що є закладкою сірої речовини кори півкуль головного мозку.

Отже, розвиток кори йде з глибини до поверхні, і першими мігрують нейрони, що формують потім глибокi шари кори. Нейрони, міграція яких відбувається пізніше, проникають крізь шар уже наявних у корі нейронів. Такий спосіб міграції призводить до того, що нейрони, які першими закінчили міграцію з вентрикулярної зони, виявляються в глибині кіркової пластинки і надалі утворюють не перші, а VI і V шари кори. Нейрони, що мігрували пізніше, розташовуються над ними і формують послідовно IV, III, II шари кори. Нерівномірність зростання різних шарів кори призводить до появи їх складчастості [11].

Виявлення морфологічних закономірностей формування кори півкуль в пренатальному онтогенезі під час фізіологічної вагітності є необхідною умовою для розуміння природи складних структурних перебудов при різних патологічних процесах [27, 35].

Встановлено, що неокортекс людини проходить у своєму розвитку 2 фази. Протягом першої фази відбувається формування нейронів неокортексу, інтенсивна міграція нейронів з субепендимальної перивентрикулярної ділянки в кіркову пластинку й утворення з них багат шарової ламінарної структури — кори головного мозку. Цей процес, що генетично детермінований і регулюється складними фізико-хімічними та пептидергічними взаємодіями, починається на 9–10-му тижні внутрішньоутробного розвитку і триває до 36–40-го тижня гестації. Тобто більшість нейронів мігрує в напрямку кори головного мозку і досягає свого остаточного розташування вже в пренатальному періоді.

За даними останніх досліджень, була виявлена раніше невідома масова міграція інгібіторних нейронів до фронтальної кори великих півкуль головного мозку у немовлят упродовж перших місяців життя. Під час подальшого гістологічного дослідження кори великих півкуль головного мозку дослідники дійшли висновку, що нейрони впродовж перших трьох місяців життя мігрують в зовнішні шари кори, де диференціюються в декілька різних підтипів інгібіторних нейронів. Гальмівні нейрони як нейромедіатор використовують ГАМК, їх кількість становить майже 20 % усіх нейронів кори головного мозку, вони відіграють велику роль у процесах формування когнітивних функцій. Дисбаланс процесів збудження і гальмування, зокрема у фронтальній корі, може лежати в основі розладів нейропсихічного розвитку. З урахуванням результатів, отриманих під час цієї роботи, вчені припустили, що гальмівні нейронні

ланцюги формуються у людини дещо пізніше, ніж вважалось раніше [43].

Друга фаза розвитку кори головного мозку характеризується утворенням міжнейрональних зв'язків, які включають ріст аксонів і арборизацію (подовження і розгалуження) дендритів, встановлення синаптичних контактів між нейронами. Ця фаза починається в II триместрі вагітності і більш активно триває після народження дитини. Безліч аксоно-дендритних синаптичних контактів, що встановлюються аксоном у процесі розвитку, є певною мірою випадковими, і в процесі подальшого розвитку багато вже встановлених контактів елімінуються.

При експериментальних дослідженнях встановлено, що в процесі розвитку мозку йдуть паралельно два взаємопов'язаних процеси — вибіркова елімінація частини синапсів і стабілізація активних синаптичних контактів. Цей процес регулюється інтенсивністю імпульсів, що проходять через конкретні синаптичні контакти [3, 15, 19, 28, 33, 39, 41].

Під час гістологічного дослідження моторної зони кори головного мозку плодів і передчасно народжених дітей (20–27-й тиждень гестації) у II триместрі вагітності було виділено два етапи її перетворення: періоди з 20-го по 23-й тиждень та з 24-го по 27-й тиждень гестації [48].

Перший етап характеризується морфологічною незрілістю шарів кори: гістологічною незавершеністю формування ядер нейронів, які диференціюються. Починаючи з 24-го тижня (другий етап) внутрішньоутробного розвитку, в корі відбувається ускладнення гістологічної структури, завершується диференціація ядер нейронів. У V цитоархітектонічному шарі формуються скупчення з клітин Беца. У IV і VI полях моторної зони відбувається вірогідне збільшення товщини кори і об'ємних параметрів ядер нейронів порівняно з тими самими, що й на 21-му тижні гестації. У дітей з екстремально низькою масою тіла, народжених передчасно, процес дозрівання моторної зони неокортексу уповільнюється. Залишаються недиференційованими нижні шари кіркової пластинки (III–VI), їх зростання і збільшення об'ємних параметрів починається значно пізніше (з 26–27-го тижня) і повільніше. Вірогідне збільшення товщини і об'єму кори за рахунок її цитоархітектонічних шарів (у VI полях обох півкуль) і об'ємних параметрів нейронів виявляється тільки після 24-го тижня гестації, причому з тенденцією до зменшення абсолютних значень порівняно з тими самими, що й при фізіологічній вагітності. Таке дослідження показало, що в корі головного мозку передчасно народжених дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні визначається уповільнення диференціації III–VI цитоархітектонічних шарів неокортексу з 3–4-тижневою затримкою дозрівання нейронів, уповільнення їх зростання і диференціація. Описані особливості морфогенезу є основою функціональної організації кори головного мозку недоношених дітей.

Формування мозочка відбувається трохи інакше, ніж півкуль головного мозку. Першими ознаками фор-

мування мозочка є скупчення клітин у зоні стінок IV шлуночка. Впродовж 2-го місяця гестації обидва зачатки мозочка швидко збільшуються в об'ємі й у вигляді валиків виступають у просвіт IV шлуночка. Пізніше обидва потовщення зближуються і зростаються між собою, утворюючи поперечно розташовану пластинку мозочка, середні частини якої дають початок черв'яковій мозочка (vermis), а бічні — перетворюються на півкулі мозочка. Впродовж 6–7-го тижня в зачатку мозочка виділяють три зони або шари. На внутрішній його поверхні, що повернена в порожнину IV шлуночка, утворюється широка епендимальна зона (matrix). На початку 3-го місяця поверх цього шару виникає новий, що характерний лише для мозочка (ембріональний зернистий шар), який бере активну участь в утворенні кори мозочка. Частина нейронів плащового шару бере активну участь у формуванні ядер мозочка і, зокрема, зубчастого ядра [29].

Отже, у I триместрі внутрішньоутробного життя відбувається дорзальна (пік 3–4 тижні гестації) і вентральна (пік 5–6 тижнів гестації) індукції і часткова нейрональна проліферація (пік 2–4 місяці утробного життя), цей період є дуже чутливим до дії ушкоджуючих факторів. Внаслідок дії шкідливого чинника в ранній період онтогенезу трапляються гаметопатії і бластопатії, що можуть виникати в процесі дозрівання статевих клітин, під час запліднення або в початкових стадіях дроблення заплідненої клітини (перші 15 діб) під впливом ушкоджуючих факторів (алкоголь, хімічні речовини, радіація, екстрагенітальні та інфекційні захворювання матері). Причиною спадкових захворювань і порушень внутрішньоутробного розвитку зазвичай є мутації у статевих клітинах батьків дитини (спорадичні або успадковані). Кінцевим результатом бластопатій є порожній зародковий мішок. Велика частина вагітностей при гаметопатії і бластопатії переривається через 3–4 тижні після ушкодження або загибелі зародка. Ембріопатії виникають у період з 16-го по 75-й день внутрішньоутробного життя [16]. У цей період іде утворення всіх важливих органів, відбувається посилений процес диференціювання клітин і тканин. Дія шкідливих чинників призводить до загибелі ембріона або до формування грубих вад розвитку головного і спинного мозку: аненцефалія, голопрозенцефалія, енцефалоцеле, менингоенцефалоцеле тощо.

Розвиток ЦНС у II триместрі характеризується посиленням зростання і диференціюванням усіх частин головного і спинного мозку. Основними нейроонтогенетичними процесами є: нейрональна проліферація (часовий пік — 2–4 місяці гестації) і міграція (часовий пік — 3–5 місяців гестації).

Розвиток кори мозку, починаючись на 3-му місяці, продовжується на 4-му — гемісфери великого мозку стають складнішими за своєю будовою. Різні ділянки кори відрізняються одна від одної щільністю розташування клітин і їх кількістю в кожному шарі. Таким чином, з'являються ознаки розподілення кори великого мозку на цитоархітектонічні поля. Впродовж 6-го міся-

ця у мозкової корі продовжується утворення шарів. До цього часу їх уже шість [11].

На 4-му місяці внутрішньоутробного життя на бічній поверхні півкуль з'являється борозна Сільвія, а на медіальній — тім'яно-потиличні та шпорні борозни, борозна мозолистого тіла. До кінця 5-го місяця з'являється центральна (роландова) борозна, починає формуватися скронева частка. Відбувається закладка первинних борозен у верхній тім'яній та потиличній ділянках. Виникає предцентральна і постцентральна, а також верхня лобова і пізніше скронева борозни. Над мозолистим тілом утворюється мозолиста борозна. На 5–6-му місяці внутрішньоутробного життя у стінці останнього мозкового міхура (IV шлуночок) утворюється серединний отвір Мажанді та два бічних отвори Люшка. Через них спинномозкова рідина починає виходити на зовнішню поверхню мозку, а саме через велику мозкову цистерну, з подальшим розподілом до субарахноїдального простору (конвексимальна і базальна поверхні головного мозку) та спинний мозок [22].

Паралельно з розвитком півкуль мозку і мозкової кори диференціюються інші структури. У проміжному мозку на 4-му місяці відбувається закладка зорового горба. На 5-му місяці із загальної з подушкою зорового горба закладки відособлюється зовнішнє колінчасте тіло, на 6-му місяці — внутрішнє колінчасте тіло. На 5-му місяці гангліозний горб майже зникає, а клітинна будова стріатум вже нагадує таку, як у дорослих, хоча клітини розташовані значно густіше. На 4-му місяці уперше визначається початок клітинної диференціації гіпоталамуса. У 6-місячного плода в усіх ядрах відбувається збільшення клітин, починають виявлятися відмінності в клітинному складі різних гіпоталамічних ядер [24].

Отже, у II триместрі вагітності мозок плода проходить стадію бурхливого зростання і морфологічного відособлення структур. За дією шкідливих чинників на цьому етапі розвитку виникають фетопатії — захворювання і функціональні розлади, що з'являються у плода під впливом екзогенних факторів у період з 76-го дня вагітності до народження. При цьому ранні фетопатії формуються з 76-го дня по 28-й тиждень вагітності. Прояви ранніх фетопатій обумовлені тим, що в цей період гестації відбувається активний розвиток органів плода і в основному завершується тканинне диференціювання органів, зокрема головного мозку [16].

Характерною особливістю фетопатій є поєднання ураження двох типів: перший — порушення тканинного морфогенезу, другий — означені зміни з реактивними процесами у вигляді розладів кровообігу, дистрофії, некрозу, запалення, імунних реакцій, компенсаторних процесів регенерації. При розвитку ранніх фетопатій переважають порушення тканинного морфогенезу, при пізніх — реактивні процеси. За походженням фетопатії можуть бути інфекційними і неінфекційними. Майже при всіх інфекційних фетопатіях спостерігається генералізований, частіше септичний, тип змін з утворенням множинних вогнищ ареактивного некрозу в паренхіматозних органах і в головному мозку або ж утворюються

продуктивні дифузні інфільтрати з ареактивним вогнищем некрозу. Ранній фетальний період характеризується інтенсивним зростанням і тканинним диференціюванням органів плода. Дія несприятливих чинників проявляється затримкою зростання і диференціювання (гіпоплазія) органів або порушенням диференціювання тканин (дисплазія). Оскільки імунітет тільки починає формуватися, то відповідь на інфекції проявляється сполучнотканинними і проліферативними реакціями, що призводить до цирозів і фіброзів [10].

У цей період продовжується проліферація нейронів і клітинна міграція. Внаслідок клітинного мітозу настає розростання мозкових тканин і міграція клітин у певні зони мозку. Зовні мозок вже схожий на мозок дорослої людини. Дві півкулі пов'язані між собою мозолистим тілом. Добре виражені проміжний і середній мозок, мозковий міст, мозочок і довгастий мозок. Особливістю цього етапу розвитку є виникнення лікворного сполучення між внутрішніми порожнинами і зовнішню поверхню мозку, морфологічне і функціональне дозрівання вестибулярного апарату, початок процесу мієлінізації — мієлінізація спинного мозку (20-й тиждень), поява цитоархітектонічних полів кори (25-й тиждень), початок формування звивин і борозен. Через вплив шкідливих чинників на цьому етапі розвитку можуть формуватися такі аномалії мозку, як пахігірія, мікрогірія, полімікрогірія, аплазія мозолистого тіла і низка інших аномалій, сумісних із життям.

На третьому етапі розвитку виділяють дві стадії: стадію організації (часовий пік — із 6 місяців внутрішньоутробного життя до декількох років постнатального життя) і стадію мієлінізації (часовий пік — між 5–7 місяцями гестації, а саме між 20–30 тижнями внутрішньоутробного розвитку та в подальші роки постнатального життя).

До цього часу на півкулях головного мозку з'являється все більше звивин і борозен. На 7-му місяці формується крайова гілка оперізувальної борозни, підтім'яна борозна. Одночасно з формуванням борозен формуються відповідні звивини. На 7-му місяці значна частина кори має чітке розділення на шари. Юні нейрони, що закінчили клітинне ділення в проліферативній зоні, переходять до наступної фази розвитку — дозрівання і диференціювання. Дозрівання нервових клітин полягає в перетворенні недиференційованого постмітотичного нейробласта в зрілий нейрон. Цей процес включає: встановлення специфічних синаптичних зв'язків між нервовими клітинами, збільшення кількості внутрішньоклітинних органел, таких, що забезпечують інтенсивний синтез білків, ферментів, глікопротеїнів, медіаторів. Паралельно з цим проходять інтенсивні морфогенетичні процеси, пов'язані з утворенням нервових відростків, а також із формуванням міжнейрональних синаптичних контактів. Ці процеси призводять до морфологічної диференціації нейронів. На 8-му місяці з'являються клітини пірамідної форми [11].

Другий процес, характерний для цього етапу розвитку, — мієлінізація. Як відомо, першими почина-

ють мієлінізуватися волокна задніх корінців і задніх канатиків спинного мозку. Пізніше за всіх мієлінізуються волокна пірамідних шляхів (перші ознаки з'являються на 9-му місяці внутрішньоутробного життя), їх мієлінізація закінчується наприкінці першого і на початку другого року життя, коли дитина починає ходити [31].

Отже, для III триместру утробного життя характерні швидке збільшення всіх частин головного мозку, формування і поглиблення майже всіх основних борозен, поява клітинної диференціації і дозрівання нейронів, продовження мієлінізації головного мозку. Особливо швидке зростання і морфологічні зміни відбуваються в тих частинах мозку, які виконують життєво важливі функції. Від довгастого мозку дозрівання йде через ядра стовбура і середній мозок до великих півкуль. До часу народження мієлінізація майже завершується у спинному мозку і стовбурі, досягаючи середнього мозку, а також у структурах палідарної системи. В цей час настає поширене розташування кіркових нейронів, формування синаптичних контактів, проліферація і диференціація глії.

Мозочок у внутрішньоутробному періоді розвивається повільніше. Процес розмноження нервових клітин у мозочку, на відміну від півкуль головного мозку, триває і в перші місяці постнатального життя, а шароутворення в корі мозочка завершується на 9-му місяці постнатального життя [29].

При дії шкідливих чинників у пізньому фетальному періоді грубих вад розвитку мозку не виникає, а зміни, що настали в нервовій системі, мають інший характер — так звані пізні фетопатії. У пізньому фетальному періоді внаслідок дозрівання плода його реакція на дію шкідливих чинників близька до такої в постнатальному періоді [16].

Ураження плода в пізньому фетальному періоді вже не впливає на процеси формування органів і диференціювання тканин, але може викликати передчасні пологи з народженням маловагової і функціонально незрілої дитини. При збереженні вагітності може мати місце недостатнє живлення плода (внутрішньоутробна гіпотрофія). Інфекційні фетопатії виникають під впливом будь-якого інфекційного агента (від вірусів до найпростіших і грибів). Особливістю ушкоджуючої дії інфекції в цьому періоді є абсолютна певна специфічність ушкодження, тобто виникнення інфекційного процесу з морфологічними і клінічними ознаками захворювання, характерного для цього збудника (вроджений сифіліс, туберкульоз, герпетичні інфекції тощо) [10].

Неінфекційні фетопатії (гіпотрофія, гіпоксія й ішемія) розвиваються через плацентарну недостатність і обмінні порушення у плода при патології вагітності та екстрагенітальних захворюваннях у матері (особливо при їх загостренні під час вагітності). До неінфекційних фетопатій належать гемолітична хвороба новонароджених, діабетична, тиреотоксична, алкогольна фетопатії тощо [16].

Нарешті, пізній фетальний період забезпечує процеси депонування багатьох поживних речовин, які не

в достатньому обсязі поступають до дитини з материнським молоком, у перші години життя. Крім того, в останні 10–12 тижнів вагітності досягається висока міра зрілості і захисту функцій життєво важливих органів плода від можливих порушень оксигенації і травматизації в пологах, а накопичені при плацентарній передачі імуноглобуліни матері забезпечують високий рівень пасивного імунітету, однак це не забезпечує повноцінного захисту новонародженої дитини [10].

Тому народження дитини навіть з відносно невеликим ступенем недоношеності дуже істотно позначається на його адаптивних можливостях і ризику виникнення захворювань, а саме: інфекцій, специфічних для перинатального періоду, затримки внутрішньоутробного розвитку за симетричним типом, народження маловагової дитини до строку гестації, ішемії мозку з формуванням у подальшому церебральної лейкомаляції (вродженої або набутої), пологове ураження ЦНС у вигляді розриву внутрішньочерепних тканин і крововиливів, внутрішньочерепні нетравматичні крововиливи, зокрема перинатальні інсульти.

З огляду на вищезазначене можна сказати, що нервова система проходить дуже довгий шлях розвитку, перетворюючись з первинної закладки в низку дуже складних за будовою утворень, якими є головний і спинний мозок, причому всі ці утворення виникли з однієї частини зародкової пластинки, яка отримала назву нервової пластинки, шляхом поступового диференціювання її клітин.

Що стосується процесів гліогенезу, то вважається, що клітини первинного нейроепітелію є гомогенною популяцією. Вони є попередниками для виникнення як нейронів, так і гліальних клітин. Інтенсивна проліферація нейроепітеліальних клітин, що вистилають стінки мозкових міхурів, і подальша їх міграція сприяють утворенню нервових і гліальних клітин для всіх відділів головного мозку. Основні проліферативні процеси, що стосуються нейрогліальних клітин, відбуваються між 2-м і 4-м місяцями гестації, їх пік припадає на 3-й та 4-й місяці вагітності [15, 19, 23, 25, 28, 33, 41, 47, 48].

Нейрогліальні клітини розвиваються з клітин субependимального шару нервової трубки. Ці первинні або стовбурові клітини називаються спонгіобластами. У процесі розвитку нейрогліальних клітин можна умовно виділити два періоди. Перший пов'язаний з формуванням радіальної глії, він відповідає 2–4-м місяцям гестації. Другий період починається з 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку й активно триває протягом першого року життя, пов'язаний з інтенсивною проліферацією нейрогліальних елементів. Цей процес не закінчується в подальшому, але має менш інтенсивний перебіг. На підставі сукупності морфологічних, функціональних і біохімічних ознак усі нейрогліальні клітини прийнято ділити на макроглію (астроцити, олігодендрогліоцити, клітини радіальної глії) і мікроглію (мікрогліоцити) [47].

Біологічна роль нейрогліальних клітин у розвитку і функціонуванні головного мозку є не менш значу-

щою, ніж роль самих нейронів. Раніше вважалося, що клітини нейроглії виконують тільки захисні і трофічні функції. Однак численні дослідження, активність яких припала на 80–90-ті роки ХХ століття, показали, що, наприклад, клітини астроцитарної глії активно регулюють процеси нейрональної міграції, диференціювання нейронів, інтенсивність та вибірковість формування синаптичних контактів, беруть участь у продукції регуляторних білків, контролюють і модулюють роботу синапсів, опосередковано беруть участь у регулюванні активності процесів апоптозу [3, 15, 28, 33, 47].

За допомогою сучасних методів сканувальної електронної мікроскопії встановлено, що зрілі астроцити за сприяння своїх відростків створюють своєрідне мікросередовище, у якому підтримується певний електролітний та кислотно-лужний баланс, зберігається на необхідному рівні концентрація глюкози, ліпідів, амінокислот, нейротрансмітерів тощо [33, 47].

Також експериментально доведено, що чим активніше нейрон генерує або отримує електричні імпульси, тобто чим активніше він функціонує, тим більша кількість астроцитів бере участь у його життєзабезпеченні. І навпаки, від функціонально малоактивних нейронів астроцити віддаляються, прибирають відростки, а в деяких випадках встромляють їх (відростки) в синаптичні щілини малоактивних синаптичних контактів, повністю блокуючи в них передачу сигналів, що призводить до розвитку дистрофічних змін у нейронах, і вони піддаються апоптозу [15, 33].

У клітинах астроцитарної глії синтезується фактор росту нервів (Nerve Growth Factor, NGF), один з найбільш вивчених пептидних чинників, що регулюють клітинну проліферацію і ріст аксонів нервових клітин. Інтенсивність його синтезу проявляється в ранньому післяпологовому періоді, коли відбувається інтенсивний процес утворення міжнейрональних зв'язків [3, 15, 47]. Встановлено, що надлишок фактора росту нервів запобігає загибелі нейронів, а блокування його антитілами викликає незворотні деструктивні явища [3, 15, 47, 48].

У численних дослідженнях гліоцити розглядаються як єдиний нейронально-гліальний комплекс. Підтвердженням цього є обмін різних макромолекулярних структур з нейронами і гліальними клітинами (занурення ділянок гліоцитів у цитоплазму нейронів і навпаки) [33, 48].

Запуск міграції нейронів з перивентрикулярного гермінального матриксу, що відбувається на волокнах радіальної глії, починається з початком продукування епендимального фактора росту (Ependymal Growth Factor, EGF). Цей процес стає можливим після припинення мітозу нейронів і втрати здатності їх до синтезу ДНК. Початок активного аксонально-дендритного спрутингу починається на 35–36-му тижні гестації. Білки, що виробляються клітинами глії, утворюють комплекс з рецепторними молекулами клітинної адгезії, що сприяє координації росту аксона [3, 15, 33, 48].

Дозрівання олігодендроцитів починається з проліферації спонгіобластів (стовбурових клітин). Вони здатні трансформуватися як в астробласти, диференціювання яких починається дещо раніше, так і в олігодендроцитобласти [47]. Олігодендроцитобласти внаслідок останнього мітотичного поділу утворюють світлі олігодендроцити. Ці клітини отримали свою назву через колір, який вони набули у препараті. Олігодендроцитобласти є незрілими, термін їх життя малий (близько двох тижнів). Надалі вони перетворюються в проміжні (за ступенем забарвлення й електронної щільності) олігодендроцити. І лише останні дають початок зрілим темним олігодендроцитам [15, 47].

У ділянках активної мієлінізації відзначають наявність великої кількості світлих олігодендроцитів, тому вважають, що саме вони відіграють основну роль у процесі мієлінізації і завершують її до моменту досягнення стадії проміжної зрілості. На кінцевій стадії формування темних клітин їх тонкі відростки залишаються з'єднаними з мієліновими оболонками і беруть участь у підтримці їх цілісності. Дослідження олігодендроцитобластів, проведені з використанням тимідину, маркованого тритієм, показали, що ці клітини (іноді навіть після завершення росту) здатні мітотично ділитися й утворювати світлі клітини, які в подальшому проходять усі стадії дозрівання. І оскільки цей феномен повторюється протягом усього життя, можна припустити, що популяції олігодендроцитів мають здатність до самовідновлення [47].

Проліферація мієлінутворювальних клітин відбувається нерівномірно протягом постнатального розвитку. Близько половини з їх популяції піддається запрограмованому апоптозу [15]. Кожен олігодендроцит, який бере участь в мієлінізації нервових провідників у ЦНС, може утворювати сегменти мієлінової оболонки сорока і більше сусідніх аксонів [19, 26]. Поява мієлінової оболонки навколо нервового волокна знаменує собою виникнення відповідної функції провідного шляху. Різні провідні шляхи мієлінізуються на різних стадіях розвитку. Відомо, що нижчі відділи мозку мієлінізуються раніше, ніж відділи, розташовані вище [15, 26, 48].

У новонароджених дітей мієлінізована основна маса волокон спинного мозку, нюхові тракти, черепно-мозкові нерви, волокна медіальної петлі, медіального подовжнього пучка, вестибулоспинального тракту. Тоді як, кортикоспинальні і руброспинальні волокна великих півкуль в основному не мієлінізовані. Диференціювання шарів кори, хоча і має остаточну форму, але її товщина наполовину менше за товщину кори дорослої людини. Вона відрізняється не діленням на поля, а диференціюванням і величиною нервових клітин. До моменту народження спинний мозок і його основні провідникові шляхи виявляються мієлінізованими (tractus spino-talamicus, tractus spino-cerebellaris, tractus vestibulo-spinalis). Мієлінізовані більшою чи меншою мірою і шляхи мозкового стовбура (fasciculus longitudinalis medialis). За рахунок цих шляхів здійснюється зв'язок з вестибулярним апаратом, координація

руху очей, голови, тулуба і кінцівок [17]. Процес мієлінізації починається зі швидкої проліферації олігодендроглії та її диференціації з вибудовуванням уздовж аксонів [15, 47].

Активність молекулярно-біологічних і біохімічних процесів, пов'язаних з інтенсивністю процесу мієлінізації, що визначається на морфологічному рівні, проявляється в інтенсивності біосинтезу ДНК у клітинах, що утворюють мієлін. Так, на гестаційних термінах близько 20–30 тижнів визначається своєрідний вибух експресії ДНК в олігодендрогліоцитах. У період між 40-м тижнем гестації і 6-ма місяцями постнатального життя вміст загальної ДНК у передній частині мозку зростає вдвічі; далі, від шести місяців до двох років постнатального життя, рівень ДНК в мієлінутворювальних клітинах ЦНС підвищується ще на 50 %, після чого біосинтез ДНК в нейрогліальних клітинах проходить відносно рівномірно [15, 33]. Найбільш повні дані про терміни мієлінізації у людини були отримані за допомогою імуногістохімічних методів з використанням специфічного забарвлення мієліну [32, 34, 35].

У такий спосіб були отримані дані про інтенсивність процесів мієлінізації у 25 відділах нервової системи людини, а також виявлено закономірності, властиві розвитку нервової системи у цілому: мієлінізація починається з периферичних відділів, у яких моторні корінці піддаються мієлінізації раніше від сенсорних, після цього (до моменту народження) мієлінізація починає охоплювати ряд основних сенсорних компонентів ЦНС. Мієлінізація центральних ділянок півкуль, особливо ділянок, пов'язаних з високим рівнем асоціативних і сенсорних міжнейрональних зв'язків, починається після народження і триває протягом десятиліть подальшого життя. При цьому доведено, що постнатальний ріст об'єму головного мозку обумовлений в основному активною мієлінізацією наявних та новоутворених міжнейрональних зв'язків. Водночас активна мієлінізація рухових корінців спинного мозку, що розпочалася на 20-му тижні внутрішньоутробного розвитку, майже припиняється до кінця 1 року життя. Найбільш інтенсивно процеси мієлінізації відбуваються упродовж перших восьми років життя. Мієлінізація окремих ділянок неокортексу має особливо активний перебіг протягом перших 20 років життя, а за деякими даними, може тривати довше [15, 47, 48]. Важливим є те, що мієлінізація поступово сповільнюється, але процес відновлення мієліну триває протягом усього життя [15, 26, 47].

Захисний футляр з відростків астроцитарних клітин навколо капілярів мозку (близько 85 % їх поверхні) є одним з важливих компонентів особливого бар'єра на шляху речовин між кров'ю і нервовими клітинами, що отримав назву «гематоенцефалічний бар'єр» (ГЕБ) [5, 15, 33]. З початку 80-х років минулого століття гематоенцефалічний бар'єр розглядається як динамічна морфофункціональна структура, сформована ендотеліоцитами мозкових капілярів і періендотеліальними структурами (періцити, астроцити, базальна мембрана) [5].

Гематоенцефалічний бар'єр перешкоджає проникненню в мозок токсичних агентів екзо- та ендогенної природи, виконує й інші не менш важливі функції: забезпечує гомеостаз середовища мозку, селективний відбір і транспорт речовин, необхідних для діяльності нейронів і підтримки їх трофічного, пластичного й енергетичного потенціалу [3, 15, 33, 47].

Найбільш інтенсивне дозрівання складної системи, яку називають «гематоенцефалічний бар'єр», починається після 20-го тижня гестації залежно від міграції спонгіобластів і встановлення специфічної взаємодії між капілярами, глією і нейронами [15, 33]. Ці процеси охоплюють весь фетальний і ранній неонатальний періоди розвитку і тривають протягом наступних 3–5 років життя [15, 48].

Описуючи систему «капіляр — глія — нейрон», не можна обійти увагою функцію спинномозкової рідини (СМР) або ліквору. У І триместрі вагітності (кінець 1-го — 2-й місяць утробного життя) в порожнинах переднього, другого і п'ятого мозкових пухирів утворюються судинні сплетення. Вони починають виробляти спинномозкову рідину, в складі якої велика кількість білкових речовин і глікогену. Концентрація цих речовин у процесі внутрішньоутробного життя в 20 разів перевищує таку у дорослих. Такий високий вміст білка і глікогену робить її, по суті, тим поживним середовищем, яке потрібне для первинного синтезу білка з амінокислот для інтенсивного розвитку мозку на ранніх етапах нейроонтогенезу. На цьому етапі розвитку основна роль в живленні мозку, що розвивається, належить не кровоносній системі, а ліквору. До кінця 2-го місяця внутрішньоутробного життя «лікворний» період в розвитку головного мозку майже закінчується, і в живленні нервових клітин все більшого значення набуває кровоносна система [9].

Тісна взаємодія між СМР і багатьма клітинними структурами нервової системи вказує на те, що ця рідина виконує роль не тільки системи живлення і гідростатичного буфера. Відсутність в ЦНС лімфатичних судин дає змогу стверджувати, що СМР — це засіб видалення з системи, яку називають гематоенцефалічним бар'єром, різних речовин, що мають середню або велику молекулярну масу. Крім того, ліквор здійснює транспортування не тільки різних метаболітів, але й сигнальних, трофічних, регуляторних пептидів, які експресуються як нейронами, так і нейрогліальними клітинами [3, 15, 41, 48].

Роль СМР особливо чітко простежується щодо різних екзо- й ендотоксинів, здатних проникати через гематоенцефалічний бар'єр. «Відмивання» нейронів і гліоцитів, а також транспорт з інтерстиціальних просторів різних чужорідних речовин у сторону лікворопровідних шляхів є, на думку низки дослідників, додатковим механізмом ГЕБ, що забезпечує гомеостаз в межах центральної нервової системи. Подальше дренажування СМР через арахноїдальні ворсини у венозні судини робить можливим контроль за рівнем нейроспецифічних метаболітів, що потрапляють у кровообіг [3, 5, 15, 18, 35, 47].

Ще однією важливою складовою процесу дозрівання ЦНС в онтогенезі є формування системи васкуляризації й авторегуляції мозкового кровообігу. Відомо, що авторегуляція мозкового кровообігу — це здатність підтримувати постійність об'ємного мозкового кровообігу в умовах змін перфузійного тиску [14]. Мозкова авторегуляція базується на відомих механізмах регуляції судинного тону, маючи при цьому деякі особливості. Регуляція мозкового кровообігу, як і інших органів, включає: нейрогенний, гуморально-метаболический, міогенний і ендотеліозалежний механізми. При цьому більш важливого значення в пізньому фетальному періоді набуває гуморально-метаболический тип авторегуляції.

Відомо, що кровоносна система зародка формується одночасно з появою зачатків нервової системи. Уже з 3–4-го тижня внутрішньоутробного розвитку людини кровоносна система починає відігравати важливу роль в транспортуванні кисню та інших поживних речовин від матері до тканин плода. У внутрішньоутробному періоді капіляри судинних сплетінь відрізняються своїм великим діаметром, внаслідок чого потік крові в них уповільнений, що створює сприятливі умови для надходження поживних речовин до нейронів.

На ранніх стадіях ембріонального розвитку мозок забезпечується кров'ю за допомогою внутрішніх сонних артерій, які поділяються на краніальну і каудальну гілки. Краніальна частина утворює сплетіння на поверхні переднього мозку, а каудальна — сплетіння в ділянці середнього мозку [5, 15, 48]. До цього ж часу формуються базиллярні та вертебральні артерії, що кровопостачають частково стовбур мозку, довгастий і спинний мозок [5, 32, 48].

Отже, головні гілки внутрішніх сонних артерій, а також базиллярні та вертебральні артерії утворюються дуже рано з елементів первинної капілярної сітки (ПКС) на конвексита́льній і базальній поверхні мозкових міхурів. Згодом незалежно від розвитку мозку основна схема розподілу головних магістралей і, відповідно, напрямки кровообігу зберігаються. Усі подальші перетворення в артеріальній системі відбуваються в основному на периферійному рівні в артеріальних гілках 3–4-го порядку, артеріолах і капілярах. Формування і подальша диференціація системи кровопостачання головного мозку починається з «древніх» відділів головного мозку — його стовбура і глибинних підкіркових відділів [5, 15, 38, 39, 41, 45, 48].

Протягом усього внутрішньоутробного періоду артерії головного мозку в основному є кінцевими. Лише в останньому триместрі вагітності між сусідніми артеріями, що формують крайові (функціональні) зони коллатерального кровопостачання, між різними судинними басейнами, як на поверхні, так і в мозковій речовині, утворюються артеріальні анастомози. Кров, перш ніж потрапити у венозні судини, проходить спочатку через мозкові капіляри [5, 15, 48].

Розвиток мозкових вен і венозних синусів в антенатальному періоді зазнає більш складних перетворень.

Венозна система розвивається з тих самих елементів ПКС, але локалізація скупчення клітин первинної капілярної сітки при виділенні з неї венозних стовбурів пов'язана з місцями найбільш активної клітинної проліферації (верхні відділи по обидва боки від міжпівкульової борозни і більша частина конвексита́льної поверхні) [5, 48].

Венозна дренажна система головного мозку поділяється на добре виражену систему поверхневих вен і систему великої мозкової вени. На відміну від артеріальної у венозній частині судинного русла існує добре розвинена система комунікаційних каналів, що поєднують обидва шляхи відтоку [5, 48]. Обидві венозні системи можуть розглядатися як відносно залежні, зміни у відношенні між перфузійним тиском і кровообігом однієї системи легко передаються до іншої. Ця обставина має істотне значення в патогенезі різних церебральних ушкоджень [5, 48].

Встановлено, що закладка і весь подальший розвиток судин мозку відбуваються шляхом перетворення і «розмноження» ангиобластичних елементів ПКС, яка локалізується на поверхні мозкових пухирів і в перивентрикулярній ділянці мозкової речовини головного мозку. Обидва сплетіння, поверхневе і перивентрикулярне, являють собою судинний матрикс або джерело ангиобластичних, нейробластичних і гліобластичних елементів — стовбурових клітин [5, 32].

Залежно від розвитку власної внутрішньомозкової капілярної сітки ПКС поступово втрачає свої функції і на завершальних етапах внутрішньоутробного розвитку залишається пов'язаною тільки з венозною частиною судинного русла, формуючи венозні анастомози і прямі шляхи відтоку з окремих ділянок мозкової речовини. Процес зникнення ПКС на поверхні мозку завершується після народження, а в перивентрикулярній ділянці — на 35–36-му тижнях гестації разом з інволюцією зони гермінального (зародкового) матриксу [5, 48].

Зазначені відділи мозку включають субependимальну ділянку і зону гермінального матриксу. Саме ця порівняно невелика ділянка є тим місцем, де частіше трапляються внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи, а також ішемічні ушкодження мозку у недоношених дітей [27, 30, 36, 44].

У 6-місячного плода найбільш об'ємні скупчення зародкових клітин і ангиобластичних елементів спостерігаються навколо зовнішнього кута переднього рогу бокових шлуночків, зокрема поверх головки і тіла хвостатого ядра. У субependимальному шарі задніх (потиличних) і нижніх (скроневих) рогів бічних шлуночків гермінальний матрикс практично зникає до цього часу [5, 39, 46].

Із 30-го тижня гестації і до народження гермінальний шар прогресивно стоншується і навколо переднього рогу, й латеральних стінок бічних шлуночків внаслідок міграції нейробластичних і нейрогліальних елементів. Залишки зародкових клітин зберігаються навколо судин і головки хвостатого ядра [41, 45, 46, 48]. Капілярна

сітка в цій ділянці представлена конгломератом тонкостінних лакунарних судин. У стінці цих судин немає розвинутої системи сполучнотканинних волокон на відміну від ПКС на поверхні мозку. Крім того, багатий недиференційованими клітинними елементами гермінальний матрикс вирізняється високою активністю протеолітичних і фібринолітичних ферментів, що робить цю зону особливо сприятливою для виникнення і поширення крововиливів [5, 46, 48].

Перебудова артеріального кровопостачання в межах великих півкуль головного мозку плода в останньому триместрі вагітності обумовлена розвитком кори й організацією її кровопостачання через формування системи кіркових артерій. Одночасно йде утворення специфічної артеріальної системи для постачання базальних гангліїв і зорового горба та редукція судинної сітки в перивентрикулярній ділянці [48]. З появою кіркових артерій і відокремленням кровопостачання білої речовини посилюється відтік у глибоку венозну систему, особливо в таламостріарні вени, розміри яких зростають до 36-го тижня гестації. Це призводить до збільшення навантаження на систему великої мозкової вени, що є одним із факторів, що сприяють крововиливам у перивентрикулярну білу речовину [46]. Залежно від ступеня зрілості дитини локалізація первинного вогнища крововиливу може бути різною. У більшості дітей, які народилися більше ніж на 8 тижнів раніше від терміну, первинне вогнище найчастіше розташовується в зоні гермінального матриксу над головкою хвостатого ядра [41, 46, 48].

Поряд з морфологічними змінами судинної архітекτονіки в процесі росту і дозрівання плода йде ускладнення структури судинної стінки. Суттєвими чинниками в розвитку структури стінки судин є перфузійний тиск і швидкість кровотоку, що в процесі онтогенезу поступово зростають. У період з 24-го до 30-го тижня гестації навіть в магістральних судинах інтима сполучнотканинний каркас і гладком'язові елементи середньої оболонки відрізняються значною незрілістю в кількісному й якісному відношенні. Причому, чим менша судина, тим менш виражений сполучнотканинний і м'язовий каркас. У стінці дрібних артеріальних гілок компактна внутрішня еластична мембрана повністю відсутня, на її місці видно спіралеподібні поздовжні еластичні волокна [5].

До типових ознак капілярів мозку можна віднести майже повну відсутність перикапілярного простору і перикапілярної сполучної тканини, тісний контакт або повне покриття капіляра відростками астроцитів, що відіграють роль проміжної ланки між кров'ю і нервовою клітиною. Функціональні дослідження особливостей фізіології мозкового кровообігу в новонароджених дітей з перивентрикулярно-інтравентрикулярними крововиливами свідчать, що вони значною мірою обумовлені розривом капілярів у місці їх переходу в венули [30, 44–46, 48].

Венозні судини до 24–28-го тижня гестації розвинені більш примітивно. Серед мозкових вен найбільш

розвинена стінка великої мозкової вени, вен мозкової кори і вен конвексимальної поверхні мозку поблизу місця з'єднання з верхнім сагітальним синусом. Ці вени випереджають у своєму розвитку інші вени в період ембріогенезу. Більшість вен, що дрениують глибинні відділи великих півкуль, взагалі не мають гладком'язового шару, а в стінках дрібних венул, крім ендотелію, видно лише перичити, через що їх важко відрізнити від капілярів [45, 48].

Згідно з викладеним, варто зазначити, що головними етапами безперервного процесу нейроонтогенезу на нейрональному рівні в ембріональному та перинатальному періодах є:

1) мітоз десятків материнських клітин у «перивентрикулярній» зоні мозкових міхурів з подальшою міграцією молодих нейронів, спрямованих по відростках радіальної глії до міста призначення в мозку, який розвивається;

2) спрямований ріст аксона до клітини-мішені й утворення контакту між ними, що визначається градієнтом концентрації розчинних молекул (хемотаксичні фактори) або шляхом впізнання специфічних молекул, пов'язаних з мембраною, а також фактором росту нервів;

3) інтенсивна арборизація (утворення «бруньок росту») і розгалуження аксональних і головним чином дендритних колатералей;

4) завершальне формування функціонально диференційованих аксодендритних з'єднань у межах центрів чи систем мозку, які новоутворюються;

5) вибіркова загибель нейронів, а також елімінація їх відростків.

Найбільш суттєвими моментами в розвитку ЦНС з клінічної точки зору (маючи на увазі можливі вади розвитку) є міграція нейробластів, формування міжнейрональних зв'язків і пов'язана з ними вибіркова загибель нейронів, а також елімінація їх відростків і синапсів. Вивчення і розшифрування механізмів апоптозу є одним з найактуальніших напрямків сучасної медичної науки. Отримано свідчення про те, що розвиток багатьох структур і тканин супроводжується жорстко запрограмованими фазами загибелі клітин. Це стосується і мозку, що розвивається (феномен нейронного дарвінізму). В багатьох його ділянках утворюється значно більше нейронів, ніж виживає в подальших періодах розвитку. Внаслідок апоптозу в ембріогенезі (більшою мірою тоді, коли нейрони формують синаптичні зв'язки) гине 25–75 % клітин у різних ділянках ЦНС. Зокрема гине більше половини мотонейронів, гинуть усі нейрони, які несли мітку для направленої росту аксонів. Перевагу у виживанні мають ті нейрони, які активніше беруть участь у міжклітинних взаємодіях. Окрім того, гинуть ті нейрони, які хибно сформували синапси або взагалі не встановили зв'язок з клітиною-мішенню. В онтогенезі регуляції піддається не тільки кількість популяції нейронів у цілому, але й кількість збережених клітин відростків, проте у кожного нейрона зберігається здатність до формування нових відростків та нових синаптичних контактів. Головною причиною їх загибелі

є те, що вони не одержують необхідні для підтримки життєдіяльності трофічні фактори (концепція нейро-трофічних взаємодій).

Отже, зважаючи на вищевикладене, можна зробити висновок про те, що при систематизації вроджених порушень розвитку велике значення має час ушкодження, а також характер дії, що ушкоджує. При дії шкідливих чинників на 23–28-й день (дорзальна індукція), коли відбувається утворення нервової пластинки і відособлення головного і спинного мозку, виникають такі грубі вади розвитку, як аненцефалія, енцефалоцеле, менінгоміелоцеле. При терміні дії 30–32-й день гестації (вентральна індукція), коли відособлюються передній мозок, нюхові цибулини, церебральні гемісфери, бічні шлуночки і базальні ганглії, може виникнути голопрозенцефалія, що проявляється в аномаліях розвитку півкуль головного мозку, базальних гангліїв, мозкових звивин, шлуночкової системи мозку. При терміні гестації 45 днів — 5 місяців (проліферація нейронів), коли відбуваються клітинний мітоз і зростання тканин мозку, можливо формування істинної мікро- і макроцефалії. Дія шкідливих чинників на 5-му місяці гестації (пік клітинної міграції), в результаті змін міграції нейронів у певні зони мозку (наприклад, кору головного мозку) можливо виникнення таких порушень розвитку мозку, як пахігірія, мікрогірія, полімікрогірія, гетеротопія. При терміні дії 6–9 місяців (стадія організації), коли відбуваються поширене розташування кіркових нейронів, формування синаптичних контактів, гліальна проліферація і диференціація, можливо виникнення порушення клітинного метаболізму, порушення або затримка мієлінізації, що в подальшому можуть призвести до рухових порушень, судом, затримки психопередмовного розвитку, поєднаних порушень, а також таких станів, коли мозок не здатний перенести природного навантаження, пов'язаного з актом пологів, а саме зриву кардіореспіраторної та метаболічної адаптації і пов'язаним з цим, можливо, дебютом низки захворювань, позначених вище.

Важливо наголосити, що головна особливість мозку, що розвивається, полягає в тому, що він починає функціонувати задовго до настання зрілості. Розвиток і становлення нервової системи слід розглядати як складний ланцюг перетворень і взаємозв'язаних подій. Вони складаються з процесів проліферації, міграції, диференціювання і загибелі клітин, збільшення нервових відростків, синаптогенезу, мієлінізації і стабілізації нервових зв'язків. В основі цих перетворень переважно лежать прояви специфічного генотипу, що визначає індивідуальний характер особливостей синтезу білків, які призводять до відповідних змін морфофункціональних процесів і появи різних типів нервових клітин. Дія патогенних чинників на різних етапах розвитку головного мозку призводить до особливостей: міграції та диференціації клітинних елементів, синаптогенезу і мієлінізації, порушень судинної архітектоники і регуляції мозкового кровообігу, стану лікворної системи і гематоенцефалічного бар'єра, що визначає в кінцево-

му підсумку своєрідність морфологічних особливостей ураження ЦНС та клінічну різноманітність неврологічної симптоматики у новонароджених дітей, зокрема недоношених [41, 45, 46].

Практичне значення вищезазначених особливостей розвитку головного мозку в онтогенезі полягає в оцінці характеру морфофункціональних змін ЦНС у новонароджених дітей, що, безумовно, впливає на вибір лікувальних заходів, як у гострому, так і в резидуальному періоді. При цьому наявність вроджених вад розвитку головного мозку є несприятливим чинником у досягненні максимально можливого терапевтичного ефекту.

Водночас, незважаючи на досягнуті успіхи у сфері перинатології, зокрема перинатальної неврології, багато аспектів знань про механізми функціонування нервової системи, передусім в означенні як норми, так і патології, знаходяться ще далеко поза нашим уявленням [15].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Авраменко Т.В., Шевченко О.А. Вроджені вади розвитку ЦНС: сучасний стан проблеми, клініко-неврологічні особливості і питання оптимізації пренатальної діагностики. Журнал Національної академії медичних наук України. 2015. № 2(21). С. 201–214.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Москва: Триада-Х, 2001. 638 с.
3. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и ствольные клетки мозга. Москва: ИКАР, 2006. 332 с.
4. Евтушенко С.К. и соавт. Неврология раннего детского возраста. Киев: Издательский дом «Заславский», 2016. 288 с.
5. Жукова Т.П. Развитие сосудистой системы мозга и патогенез отдаленных последствий гипоксического поражения мозга во внутриутробном периоде. Автореф. дис... д-ра. биол. наук: 03.00.13. Москва, 1972.
6. Знаменська Т.К., Нікуліна Л.І., Руденко Н.Г., Воробйова О.В. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходженні передчасно народжених дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017. Т. VII, № 2(23). С. 5–11.
7. Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Дубініна Т.Ю. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2018. № 1–2(13–14). С. 7–14.
8. Кирилова Л.Г., Мартиненко Я.А. Сучасні аспекти патогенезу ураження головного мозку в дітей, котрі народилися з екстремально низькою масою тіла. Перинатологія і педіатрія. 2015. № 4. С. 64–68.
9. Кловский Б.Н. Проблема развития мозга и влияния на него вредных факторов. Москва: Медгиз, 1960. 236 с.
10. Лекоев Г.З. Цикл лекций по частной и общей патологической анатомии. Монография. Владикавказ: Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, 2010. 528 с.

11. Максимова Е.В. Онтогенез коры больших полушарий. Москва: Наука, 1990. 184 с.
12. Мартинюк В.Ю. Основи соціальної педіатрії. Київ: ФОП Верес О.І., 2016. Т. 1. 479 с.
13. Моїсеєнко Р.О., Гойда Н.Г., Дудіна О.О. Дитяча інвалідність та питання розбудови системи медико-соціальної реабілітації дітей в Україні. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2018. № 3–4(15–16). С. 10–19.
14. Москаленко Ю.Е., Хилько В.А. Принципы изучения головного мозга человека. Ленинград: Наука, 1984. 70 с.
15. Николлс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. Пер. с англ. Изд. 4-е. Москва: ЛИБРОКОМ, 2017. 672 с.
16. Савельева Г.М., Кулаков В.И. Акушерство. Москва: Медицина, 2000. Т. 2. 816 с.
17. Саркисов С.А. Развитие мозга ребенка. Москва: Медицина, 1965. 396 с.
18. Adams D.F., Ment L.R. and Vohr B. Antenatal therapies and the developing brain. *Semin. Neonatol.* 2001. Vol. 6. P. 173-183.
19. Armati Patricia, Mathey Emily. *The Biology of Oligodendrocytes.* Cambridge University Press. 2010. 304 p.
20. Barr M.L. *The human nervous system: an anatomic viewpoint.* 3rd ed. Harpers Row. Hagerstown. 1979. 448 p.
21. Bodensteiner J.B., Johnsen S.D. Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome. *Child. Neurol.* 2005. Vol. 20. P. 39-142.
22. Brocklehurst G. The development of the human cerebrospinal fluid pathway with particular reference to the roof of the fourth ventricle. *J. of Anatomy.* 1969. Vol. 105. P. 467-475.
23. Casper K.B., McCarthy K.D. GFAP-positive progenitor cells produce neurons and oligodendrocytes throughout the CNS. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006. Vol. 31. P. 676-684.
24. Cooper E.R.A. The development of the thalamus. *Acta Anatomica.* 1950. Vol. 9. P. 201-226.
25. De Azevedo L.C., Pallet C., Moura-Neto V., Daumas-Duport C., Hedin Pereira C., Lent R. Cortical radial glial cells in human fetuses: depth-correlated transformation into astrocytes. *J. Neurobiol.* 2003. Vol. 55. P. 288-298.
26. Deber C.M., Reynolds S.J. Central nervous system myelin: structure, function, and pathology. *Clin. Biochem.* 1991. Vol. 24(2). P. 113-34.
27. Elchalal U., Yagel S., Gomori J.M. et al. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke): does grade mater? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 26. P. 233-243.
28. El-Khoury N., Braun A., Hu F. et al. Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr. Res.* 2006. Vol. 59. P. 673-679.
29. Friede R.L. Dating the development of human cerebellum. *Acta Neuropathologica (Berlin).* 1973. Vol. 23. P. 48-58.
30. Fukui K., Morioka T., Nishio S. et al. Fetal germinal matrix and intraventricular haemorrhage diagnosed by MRI. *Neuroradiology.* 2001. Vol. 43. P. 68-72.
31. Gilles F.H., Shankle W., Dooling E.C. Myelinated tracts: Growth patterns. *The developing human brain. Growth and epidemiologic neuropathology.* Wright, Boston. 1983. P. 117-183.
32. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood Cbw in newborn babies. *Early Human Dev.* 2005. Vol. 81. P. 423-28.
33. Gotz M., Huttner W.B. The cell biology of neurogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2005. Vol. 6(10). P. 777-788.
34. Hamilton W., Mossman H.W. Hamilton, Boyd and Mossman's human embryology: prenatal development of form and function. 4th ed. Heffer, Cambridge. 1972. 646 p.
35. Herrmann M., Ehrenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2003. Vol. 21. P. 177-190.
36. Horsch S., Kutz P., Roll C. Late germinal matrix hemorrhage-like lesions in very preterm infants. *J. Child. Neurol.* 2010. Vol. 25(7). P. 809-14.
37. Tyson J.E., Parikh N.A., Langer J., Green C., Higgins R.D. Intensive care for extreme prematurity — moving beyond gestational age. *N. Eng. J. Med.* 2008. Vol. 358(16). P. 1672-1681.
38. Kehler M., Blumenstock G., Eehalt S. et al. Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. *Pediatr. Res.* 2005. Vol. 58. P. 927-930.
39. Lagercrantz H., Hanson M., Evrard P., Rodeck C. The newborn brain: neuroscience and clinical applications. Cambridge University Press. 2002. 538 p.
40. Larroche J.C., Houcine O. Le neo-cortex chez l'embryon et le foetus humain. Apport du microscope electronique et du Goldi. *Reproduction, Nutrition, Developpement.* 1982. Vol. 22. P. 163-170.
41. Levene M.I., Chervenak F.A. Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. Elsevier Health Sciences. 2009. 921 p.
42. Marin-Padilla M. Structural organization of the human cerebral cortex prior to the appearance of the cortical plate. *Anatomy and Embryology.* 1983. Vol. 168. P. 21-40.
43. Paredes M.F., James D., Gil-Perotin S. et al. Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science.* 2016. Vol. 354(6308). aaf7073.
44. Patra K., Wilson-Costello D. and Taylor H.G. Grades I–II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149. P. 169-173.
45. Perlman J.M. Neurology: neonatology questions and controversies. Saunders, Elsevier. 2008. 288 p.
46. Stevenson David Kendal, Benitz William E. Fetal and neonatal brain injury: mechanisms, management, and the risks of practice. Cambridge University Press. 2003. 907 p.
47. Verkhatsky A., Butt A. Glial neurobiology: a textbook. John Wiley & Sons Ltd. England. 2007. 209 p.
48. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 5th ed. Saunders Elsevier. 2008. 1120 p.

Отримано/Received 30.04.2019

Рецензовано/Revised 02.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2019

Information about authors

Tatyana Znamenskaya, PhD, MD, Professor, Head of the Department of neonatology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Volodymyr Martyniuk, PhD, Associate Professor, Head of the Department of pediatric neurology and medical and social rehabilitation, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,, State Institution "Ukrainian Medical rehabilitation center for children with organic disorders of the nervous system of the Ministry of Health of Ukraine", Bogatyrka st., 30, Kyiv, 04209, Ukraine
 Victoria Shevkina, PhD, Senior Research Fellow at the Department of neonatology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Знаменская Т.К.¹, Мартынюк В.Ю.², Швейкина В.Б.¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

Морфофункциональные особенности развития головного мозга и системы кровообращения в онтогенезе

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии и детской неврологии, а именно перинатальной неврологии — морфофункциональным особенностям развития головного мозга в онтогенезе. Представлено формирование патологии нервной системы у новорожденных с учетом воздействия вредных факторов. При систематизации врожденных пороков развития большое значение придается времени повреждения, а также характеру повреждения. При воздействии вредных факторов на 23–28-й день внутриутробного развития (дорзальная индукция), когда происходит образование нервной пластинки и обособление головного и спинного мозга, возникают такие грубые пороки развития, как анэнцефалия, энцефалоцеле, менингомиелоцеле. При времени воздействия на 30–32-й день гестации (вентральная индукция), когда обособляется передний мозг, обонятельные луковицы, мозговые гемисферы, боковые желудочки и базальные ганглии, возникает голопроэнцефалия. При времени воздействия 45 дней — 5 месяцев внутриутробного развития (пролиферация нейронов), когда происходит клеточный митоз и последующее развитие тканей мозга, формируется истинная микро- и макроцефалия. Под действием вредных факторов на 5-м месяце гестации (пик клеточной миграции), в результате нарушения миграции нейронов в определенные зоны мозга (например, кору головного мозга) могут возникать такие нарушения развития мозга, как пахигирия, микрогирия, полимикрогирия, гетеротопия. При времени воздействия 6–9 месяцев внутриутробного развития (стадия организации), когда происходит послойное размещение кор-

ковых нейронов, формирование синаптических контактов, глиальная пролиферация и дифференцировка, возникают такие изменения, как нарушения клеточного метаболизма, нарушения или задержка миелинизации, которые в дальнейшем могут привести к последствиям органического поражения мозга, а также к таким состояниям, когда мозг не может перенести естественную нагрузку, связанную с родами, а именно к срыву кардиореспираторной и метаболической адаптации. В обзоре литературы освещены основные вопросы нейрогенеза, глиогенеза, формирование гематоэнцефалического барьера и системы васкуляризации на разных этапах развития плода. Действие патологических факторов на разных этапах развития головного мозга приводит к особенностям: миграции и дифференцировки клеточных элементов, синаптогенеза и миелинизации, нарушений сосудистой архитектоники и регуляции мозгового кровообращения, состояния ликворной системы и гематоэнцефалического барьера, что в конечном счете определяет своеобразие морфологических изменений поражения центральной нервной системы (ЦНС) и клиническое разнообразие неврологической симптоматики у новорожденных детей, в том числе недоношенных. Практическое значение вышеозначенных особенностей развития головного мозга в онтогенезе заключается в оценке характера морфофункциональных изменений в ЦНС у новорожденных детей, что позволяет своевременно определять тактику лечения последствий.

Ключевые слова: головной мозг; новорожденный; морфофункциональные особенности; онтогенез; обзор

T.K. Znamenskaya¹, V.Yu. Martyniuk², V.B. Shveikina¹

¹State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Morphofunctional peculiarities of brain development and circulatory system in ontogenesis

Abstract. The article deals with the current problem of neonatology and pediatric neurology, in particular perinatal neurology, — morphofunctional peculiarities of brain development in ontogenesis. The formation of nervous system defects in a newborn is presented, with harmful features taken into account. In the process of systematization of congenital birth defects, much attention is paid to the timing, the period and the nature of damage. Under the influence of harmful factors, on day 23–28 of intrauterine development (dorsal induction) when neural plate is forming with separation of cerebrum and spinal cord, severe developmental defects occur, such as anencephaly, encephalocele, meningomyelocele. On 30–32 days of gestation (ventral induction), when the front brain, olfactory bulbs, brain hemispheres, lateral ventricles and basal ganglia are separated, holoprosencephaly appears. In the terms of 45 days — 5 months of gestation (neuron proliferation) when cellular mitosis takes place and the further brain tissue development is in progress, true micro- and macrocephaly forms. Under the action of harmful factors on 5th month of gestation (the peak of cell migration) due to changes of neuron migrations into certain zones of the brain (i.e., cerebral cortex), the appearance of the following brain disorders is possible as pachygyria, microgyria, polymicrogyria, heterotrophy. In 6–9 months of prenatal development (organizational stage) when the layer-by-layer location of cortex neurons, the formation of

synaptic contacts, glial proliferation and differentiation takes place, such dysfunctions as cell metabolism disorders, dysfunction or delay of myelination occur, which in future could lead to the consequences of organic brain damage and to the states when the brain is not able to handle natural load associated with delivery itself, namely the failure of cardiorespiratory and metabolic adaptation. Essential questions of neurogenesis, gliogenesis, blood-brain barrier and blood vascularization system formation on different stages of foetus development are being discussed in the literature review. Pathogenic factors on different stages of brain development lead to the following peculiarities: migration and differentiation of cell elements, synaptogenesis and myelination, disturbances of vascular architectonics and cerebral circulation, the state of liquor system and the formation of blood-brain barrier — it defines, as a result, the peculiarities of morphological features of damage to the central nervous system and clinical variety of neurological symptoms in newborns, particularly in preterm babies. Practical significance of the above-mentioned features of brain development in ontogenesis lies in the evaluation of the nature of morphofunctional changes in the central nervous system of newborns, which allows us to diagnose them timely and define treatment plan to avoid negative consequences.

Keywords: brain; newborn; morphofunctional peculiarities; ontogenesis; review