

МЕТОДИ СТАДІЮВАННЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ В ПОРІВНЯЛЬНІЙ ЕМБРІОЛОГІЇ

К. А. Владиченко, О. А. Коваль, О. В. Сметанюк, О. В. Цигикало

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Сучасні дослідження в регенеративній медицині та ксенотрансплантології потребують міжпредметної інтеграції з ембріологією, гістологією, біологією, анатомією і фізіологією. Найважливішим підтринтям для комбінації цих знань є адекватна методологія порівняння та стандартизації досліджень. Методологія стадіювання розвитку ембріона використовує сегментування онтогенезу на послідовні стадії, які представлено часовими кластерами з певними морфологічними перетвореннями. Онтогенетичний розвиток передбачає безперервні зміни, а під час морфологічних досліджень проводять порівняння стадій у різних видів, враховуючи наявність поліморфізму та міжвидових особливостей, стандартизація порівняльної морфології є базою для отримання адекватних результатів.

Мета роботи – узагальнити та провести порівняльний аналіз сучасних відомостей щодо стадіювання пренатального періоду онтогенезу людини та ссавців.

На підставі власних морфологічних досліджень науковці вказують на варіабельність внутрішньої і зовнішньої будови для кожної стадії Карнегі, зокрема на невідповідність вікових показників і кількості сомітів. Тому у публікаціях можна натрапити на індивідуальні варіації морфометричних результатів для кожної стадії. У сучасних дослідженнях частіше використовуються результати морфометричних показників R. O'Rahilly та F. Müller. У шкалі Карнегі використовується довжина ембріона для встановлення віку. Останнім часом завдяки технологічному прогресу визначення стадії Карнегі розвитку ембріона за таким морфометричним показником як довжина ембріона стало більш точним. Але при використанні клінічних методів антенатальної діагностики немає єдиного консенсусу стосовно параметрів, які володіють найбільшою вірогідністю та дають змогу чітко визначити стадію ембріонів. Загальноприйнятим морфометричним показником є тім'яно-куприкова дистанція. Вона визначається не тільки в класичних антропометричних дослідженнях, а також може бути вимірною під час соноембріологічного дослідження. На сьогодні більшість науковців рекомендує для стадіювання за шкалою Карнегі використовувати дані з редакції R. O'Rahilly за 2010 рік.

Висновки. 1. Найбільш доцільною системою стадіювання внутрішньоутробного розвитку для порівняльно-ембріологічних досліджень людини і ссавців є шкала Карнегі. 2. Виключно вік внутрішньоутробного розвитку не може бути визначальним показником, оскільки можуть існувати індивідуальні морфометричні відмінності у довжині ембріона та варіанти будови структур у ембріонів одного гестаційного віку. 3. Визначення відповідності зовнішніх і внутрішніх морфологічних ознак стадій є найважливішим критерієм для порівняльної морфології, позаяк дає можливість інтраполювати дослідження на тотожні стадії різних видів ссавців. 4. Соноембріологія, як метод пренатального ультразвукового дослідження, у поєднанні з класичними методами морфологічного дослідження надає змогу значно удосконалити пренатальну діагностику стану плода.

Ключові слова:

порівняльна анатомія, порівняльна ембріологія, внутрішньоутробний розвиток, анатомічна мінливість, ембріогенез, ссавці, людина.

Клінічна та експериментальна патологія 2024. Т.23, №4 (90). С. 105-113.

DOI 10.24061/1727-4338.XXIII.4.90.2024.15

E-mail: vladychenko75@gmail.com

METHODS OF STAGING PRENATAL DEVELOPMENT IN COMPARATIVE EMBRYOLOGY**K. A. Vladychenko, O. A. Koval, O. V. Smetanyuk, O. V. Tsyhykalo**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Modern research in regenerative medicine and xenotransplantation requires interdisciplinary integration with embryology, histology, biology, anatomy and physiology. The most important basis for combining this knowledge is an adequate methodology for comparison and standardization of research. The methodology of staging embryonic development uses the segmentation of ontogenesis into successive stages, which are represented by time clusters with certain morphological transformations. Ontogenetic development involves continuous changes, and during morphological studies, stages are compared in different species, taking into account the presence of polymorphism and interspecific features, standardization of comparative morphology is the basis for obtaining adequate results.

Key words:

comparative anatomy, comparative embryology, intrauterine development, anatomical variability, embryogenesis, mammals, humans.

Clinical and experimental pathology 2024. Vol.23, № 4 (90). P. 105-113.

The objective of the work – to summarize and perform a comparative analysis of modern information on the staging of the prenatal period of human and mammalian ontogenesis. Based on their own morphological studies, scientists point to the variability of the internal and external structure for each Carnegie stage, in particular, the discrepancy between age indicators and the number of somites. Therefore, in publications, individual variations of morphometric results for each stage can be found. In modern studies, the results of morphometric indicators of R. O’Rahilly and F. Müller are more often used. The Carnegie scale uses the length of the embryo to determine age. In recent years, due to technological progress, determining the Carnegie stage of embryonic development by such a morphometric indicator as the length of the embryo has become more accurate. But when using clinical methods of antenatal diagnosis, there is no single consensus on the parameters that have the highest probability and allow a clear determination of the stage of embryos. The parietal-coccygeal distance is a generally accepted morphometric indicator. It is determined not only in classical anthropometric studies, but can also be measured during sonoembryological research. Currently, most scientists recommend using data from the 2010 edition of R. O’Rahilly for staging according to the Carnegie stages.

Conclusions. 1. The most appropriate system for staging intrauterine development for comparative embryological studies of humans and mammals is the Carnegie stages. 2. The age of intrauterine development alone cannot be a determining indicator, since there may be individual morphometric differences in the length of the embryo and variants of the structure in embryos of the same gestational age. 3. Determining the correspondence of external and internal morphological features of stages is the most important criterion for comparative morphology, as it allows for interpolating research into identical stages of different mammalian species. 4. Sonoembryology, as a method of prenatal ultrasound examination, in combination with classical methods of morphological examination, allows to improve significantly prenatal diagnostics of the fetus.

Вступ

Сучасні наукові дослідження в регенеративній медицині та ксенотрансплантології потребують міжпредметної інтеграції з ембріологією, гістологією, біологією, анатомією, фізіологією тощо. Найважливішим підґрунтям для комбінації цих знань є адекватна методологія порівняння та стандартизації досліджень. Ще 1969 року вченими визнано потребу розробки хронологічної шкали пренатального розвитку організму [1]. Розроблено морфологічний опис та сформовано уніфіковану систему визначення етапів ембріонального розвитку людини. Класифікація стадій за Карнегі включає розподіл на 23 стадії перших 60 днів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини, детальний опис яких допомагає розрізняти ключові структурні зміни ембріона [1, 2].

Методологія стадіювання ВУР базується на сегментуванні пренатального онтогенезу на низку послідовних стадій, які представлені часовими кластерами з певними морфологічними перетвореннями. Оскільки всередині кожної стадії трапляються варіанти будови, а саме – поліморфізм, ембріони однієї стадії можуть не мати всіх морфологічних характеристик цієї стадії. ВУР передбачає безперервні зміни, а під час морфологічних досліджень здійснюють порівняння тотожних стадій у різних біологічних видів, враховуючи наявність поліморфізму та міжвидових особливостей. Стандартизація порівняльної морфології є підґрунтям для отримання адекватних і статистично значущих результатів [3-5].

Недоліком багатьох класифікацій є те, що дослідники спираються на різні морфологічні дані щодо відповідних зовнішніх і внутрішніх ознак

будови, на яких ґрунтується визначення стадії ВУР. Серед багатьох порівняльних класифікацій хронологічних стадій пренатального періоду онтогенезу ссавців найбільш визнаною на теперішній час є система Карнегі [4, 6]. Вагомий внесок у розвиток досліджень морфогенезу людини зроблено завдяки колекції Карнегі, яку засновано Франкліном Моллом (Franklin P. Mall) і яка постійно доповнюється та розвивається, застосовуються нові методи оцифрування та реконструювання мікропрепаратів [7-10]. Класифікація стадій ембріонального розвитку Карнегі походить від інституту Карнегі у Вашингтоні та базується на комбінації низки морфологічних ознак, кількості сомітів, довжині та віковому діапазоні ембріонів. Відзначається, що в межах стадій можлива морфологічна варіабельність окремих показників довжини та рівня розташування сомітів [11].

Розподіл на 14 стадій розвитку ембріонів людини вперше запропонував Франклін Молл у 1914 році [7]. Джордж Стрітер пропонував замінити 14 ембріональних стадій Молла на 23 горизонти розвитку [3]. Термін «горизонти розвитку» запропоновано, щоб підкреслити багатогранність змін під час розвитку ембріонів. У 1987 році R. O’Rahilly та F. Müller уточнили існуючі дані досліджень щодо горизонтів розвитку, зберегли розподіл на 23 стадії, але замінили термін «горизонти» на «стадії» [12]. На сьогодні існує декілька ембріологічних колекцій, які дають можливість поглиблено вивчати процес пренатального розвитку [13-17].

Дослідники морфології людини мають можливість працювати тільки з кількома великими колекціями ембріонів, кожна з яких має велике значення для розвитку морфології, враховуючи той факт, що впровадження етичних законів та виконання зазвичай

малоінвазивних гінекологічних втручань призвело до зменшення можливостей дослідження інтактних ембріонів і плодів людини [8, 10, 13]. На сьогодні найбільшою у світі колекцією мікропрепаратів ембріонів людини є Кіотська колекція, яка містить препарати 39815 ембріонів і 5522 плодів. Унікальність Кіотської колекції зумовлена тим, що інтактні зародки і плоди людини були зібрані разом із клінічною інформацією щодо перебігу вагітності та захворювань [15-17]. Серед зразків Кіотської колекції виявлено великий відсоток вад розвитку – 7,8 %, що надає можливість поглибленого вивчення морфогенетичних особливостей уродженої патології [18].

Мета роботи

Узагальнити та провести порівняльний аналіз сучасних відомостей щодо стадіювання пренатального періоду онтогенезу людини та ссавців.

Основна частина

Серед морфологічних параметрів найбільш важливим і водночас найбільш дискусійним щодо критеріїв його визначення є термін «ембріональний вік». Під час визначення віку препаратів зародків і плодів виникає низка труднощів, зокрема відсутність можливості встановити точний час запліднення [19]. Серед дослідників різних спеціальностей використовуються два критерії визначення віку ВУР. Першим є визначення терміну вагітності (гестаційного віку), який зазвичай використовується клініцистами. Але при цій методології розбіжність із терміном фактичного запліднення може мати похибку до двох тижнів. Другим критерієм визначення пренатального віку є постовуляторний час. Він відображає фактичний вік ембріона та термін запліднення. Часова відмінність між критеріями становить біля

двох тижнів, тому використання стадіювання за Карнегі надає можливість встановлення більш точного терміну ВУР [7].

У шкалі Карнегі для визначення віку використовується довжина ембріона. Останнім часом завдяки технологічному прогресу визначення стадії розвитку ембріона за Карнегі за цим морфометричним показником стало більш точним [20, 21]. Але при використанні клінічних методів пренатальної діагностики немає єдиного погляду на параметри, які мають найбільшу вірогідність та дають змогу чітко визначити стадію розвитку ембріонів [2, 12]. Загальноприйнятим морфометричним показником є тім'яно-куприкова довжина (ТКД). Вона визначається не тільки під час анатомічних антропометричних досліджень, а й під час ультразвукового дослідження (УЗД) [22, 23].

На основі власних морфологічних досліджень науковці вказують на варіабельність внутрішньої і зовнішньої будови для кожної стадії Карнегі, зокрема на невідповідність вікових показників і кількості сомітів [24]. Саме тому у наукових джерелах можна натрапити на індивідуальну морфометричну мінливість для кожної стадії. Сучасні морфологічні дослідження найчастіше спираються на морфометричні показники R. O'Rahilly та F. Müller [7, 12]. Низка публікацій присвячена дослідженню відмінностей між ембріональним віком та стадіями Карнегі за даними різних дослідників [14, 16, 25]. Подібні спроби удосконалити стандарти шкали Карнегі можна виявити в публікаціях H. Nishimura et al., R. O'Rahilly [7, 12], B. Jirasek [26], Hill [6], L. M. Harkness [20], Human Developmental Biology Resource і Heirloom Collection [17]. У 2010 році R. O'Rahilly опубліковано оновлені значення стадій Карнегі (табл. 1).

Таблиця 1

Вік ембріонів людини (дні) відповідно до шкали Карнегі

Стадія Карнегі	Heirloom collection (2006)	O'Rahilly (1987)	O'Rahilly (2010)	Hill image (2018)	Hill (2007)	Harkness (1997)
1	1	1	1	1	-	-
2	2.5	2.25	2.5	3	-	-
3	4.5	4	4.5	4	-	-
4	6	5.5	6	-	-	-
5	9.5	9.5	9.5	-	-	-
6	17	13	17	-	-	-
7	19	16	19.5	16	16	-
8	23	18	23	18	18	25.5
9	25	20	26	20	20	31
10	28	22	29	22	22.5	31.2
11	29	24	29	24.5	24.5	30
12	30	26	30	28	28	35.5
13	32	28	31.5	30	30	36.2
14	33	32	34	33	33	37.9
15	36	33	36	36.5	36.5	38.2
16	39	37	38.5	39.5	39.5	40.3
17	41	41	40.5	43	43	40.8
18	44	44	43.5	46	46	41.9
19	46	47.5	46	49.5	49.5	44.3
20	49	50.5	48.5	52	52	43.9
21	51	52	50.5	53.5	53.5	45
22	53	54	53.5	56	55	50
23	56	56.5	55.5	58	58	49.9

Якщо порівняти морфометричні показники в останніх публікаціях R. O’Rahilly та M. A. Hill, то вони не мають суттєвих розбіжностей, на відміну від їх попередніх публікацій. Подібна ситуація спостерігається при порівнянні публікацій стосовно досліджень відмінностей між ТКД ембріонів людини та стадіями Карнегі [1, 6, 7] (табл. 2).

При аналізі розбіжностей у цих дослідженнях висунуто гіпотезу, що вони виникли внаслідок використання різної методології морфометрії. На теперішній час більшість науковців рекомендує для стадіювання за шкалою Карнегі використовувати дані з редакції R. O’Rahilly 2010 року [1, 27, 28].

Медичне діагностичне устаткування постійно удосконалюється та дає можливість отримувати більш чіткі й інформативні зображення та морфометричні дані. Фахівцям з ембріології та перинаталогії важливо чітко діагностувати стадії ВУР людини для виявлення можливих вад розвитку. Процедура УЗД-скринінгу на 13-му тижні ВУР базується на точному визначенні терміну вагітності, при цьому визначення гестаційного віку між 10-м і 12-м тижнями вагітності включає вимірювання ТКД [19, 22]. Можливості сучасного УЗД дають змогу проводити тривимірну візуалізацію плода з морфометрією об’ємної моделі [23, 29].

Таблиця 2

Довжина ембріонів людини (мм) відповідно до шкали Карнегі

Стадія Карнегі	Heirloom collection (2006)	O’Rahilly (1987)	O’Rahilly (2010)	Hill (2007)	Harkness (1997)
1	0.125	0.125	0.125	-	-
2	0.15	0.15	0.15	-	-
3	0.15	0.15	0.15	-	-
4	0.15	0.15	0.15	-	-
5	0.15	0.15	0.15	-	-
6	0.2	0.2	0.3	-	-
7	0.4	0.4	0.6	0.4	-
8	1.25	1.25	1.1	1.5	2.5
9	2	2	1.4	2	2.5
10	2.75	2.25	2.1	2.75	2.9
11	3.5	3.5	3.2	3.5	3.2
12	4	4	3.9	4	4.2
13	5	5	4.9	5	5.6
14	6	6	6.5	6	7.2
15	8	8	7.8	8	8.7
16	9.5	9.5	9.6	9.5	10
17	12.5	12.5	12.2	12.5	12.2
18	15	15	14.9	15	14.8
19	17	18.5	18.2	17	16.9
20	20	22	20.7	20	18.1
21	23	23	22.9	23	22.3
22	25.5	26	25.5	25.5	22.8
23	29	29	28.8	29	23.7

Стверджується, що гестаційний вік, який визначається за допомогою УЗД з тривимірним реконструюванням, вірогідно корелює з системою визначення стадій Карнегі [2, 19]. Переваги проведення візуалізації плода за допомогою 3D КТ у другому та третьому триместрах висвітлено у наукових публікаціях [2, 23]. Однак недоліком цих даних є те, що тривимірне зображення представлено на двовимірних моніторах, тобто, 3D-реконструювання не використовується оптимально [30]. У 2005 році Groenenberg I. A.L. et al. [2] впровадили систему тривимірної проекції I-Space. Ця система віртуальної реальності дає змогу досліджувати ембріони у тривимірному віртуальному середовищі, що надає можливість клініцистам точно визначати стадії ембріонального розвитку у першому триместрі. Дослідники продемонстрували, що стадіювання за Карнегі на основі зовнішніх морфологічних ознак може бути визначено за допомогою системи тривимірної проекції I-Space. Цю методику назвали віртуальною ембріоскопією.

Завдяки новим, поглибленим знанням щодо особливостей ВУР людини та постійному удосконаленню технологічних можливостей ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

діагностики виник новий напрямок морфологічних досліджень – соноембріологія [23]. Він включає в себе такі методики, як тривимірне УЗД, тривимірну реконструкцію та віртуальну ембріоскопію. У роботах F. Parisi et al. [23, 31] висвітлюються ембріологічні дослідження за допомогою 3D УЗД, яке поєднане з технологією віртуальної реальності та є перспективною для покращення візуалізації ембріологічних структур на ранніх етапах ВУР. Для визначення гестаційного віку автори використали стадіювання за шкалою Карнегі. Отже, завдяки поширеності УЗД розвиток соноембріології в поєднанні з класичними методами морфологічних досліджень сприяють удосконаленню пренатальної діагностики стану плода.

Фундаментальні дослідження вчених-морфологів на сьогодні набули ще більшої актуальності щодо нових вичерпних відомостей про онтогенетичні перетворення органів і структур для інтеграції у такі розділи, як біоінженерія, регенеративна медицина та ксенотрансплантологія. Класичними методологічними підходами у морфологічному дослідженні є історичний та порівняльно-ембріологічний. Тому ми провели пошук публікацій, які висвітлюють використання

порівняльно-ембріологічний методології на підставі шкали Карнегі у ссавців [32-36].

Фундаментальну роботу провели Н. Butler et al. [26], які розробили атлас та систему стадіювання розвитку ссавців, базуючись на класифікації Карнегі. Ними визначені особливості ВУР, які є спільними для хребетних (табл. 3).

Визначення відповідності зовнішніх та внутрішніх морфологічних ознак стадій є більш важливим для порівняльно-морфологічних досліджень, що дає змогу інтраполювати дослідження на тотожні

стадії ссавців різних видів. Стадії Карнегі, опис яких оновлено R. O’Rahilly, є загально визначеними контрольними точками методології досліджень ембріології людини. Для порівняння стадій Карнегі людини з іншими ссавцями, проведені дослідження К. Theiler (1972); V. Hamburger and H. Hamilton (1992); C. J. Cretekos et al. (2005); M. J. Nolte et al., (2009). Опис ВУР свині свійської відповідно до стадій Карнегі в порівняльному аспекті провів М. А. Hill et al. [4], М. Vejlsted et al. (2006) та R. Hassoun et al. (2009) [37].

Таблиця 3

Дні розвитку ембріонів хребетних згідно зі стадією Карнегі

Вид	Стадія														
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Людина	20	22	24	28	30	33	36	40	42	44	48	52	54	55	58
Бабуїн	23	25	27	28	29	30	31	33	35	37	39	41	43	45	47
Макака Резус	21	22	25	28	29	30	32	34	36	37	38	40	42	44	46
Миша	9	9.5	10	10.5	11	11.5	12	12.5	13	13.5	14	14.5	15	15.5	16
Щур	10.5	11	11.5	12	12.5	13	13.5	14	14.5	15	15.5	16	16.5	17	17.5
Китайський хом'як	10	10.5	11	11.5	12	12.5	13	13.5	14	14.5	15	15.5	16	16.5	17
Морська свинка	14.5	15	15.5	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	29
Кріль	8	8.5	9.5	10.5	11	12	12.5	13.5	14	14.5	15.5	16	16.5	17	18
Вівця	15	16	17.5	18.5	19.5	20.5	22	23	24.5	25.5	27.5	29.5	30	33	
Свина свійська	14	15	16	17	18	19	20.5	21.5	23	24	25.5	27.5	29	30.5	32.5
Курка	1	1.5	2	2.25	2.5	3	3.25	3.75	4.75	5.5	6.25	7.25	7.75	8.5	10

Альтернативною класифікацією ВУР хребетних є опис ознак, які виникають у процесі розвитку і звуться подіями філогенезу [38, 39]. Ця класифікація носить назву стандартної системи подій (SES), яка використовує 104 ознаки ВУР хребетних [5, 32]. У 2022 році X. Schlindwein et al. [4] порівняли часові кластери пренатального онтогенезу людини та свині свійської за системою SES та в стадіях Карнегі, яке виявило вірогідний кореляційний лінійний зв'язок між ними.

Миші є класичної лабораторною твариною, важливою для розвитку експериментальної та клінічної медицини. Онтогенез миші характеризується швидкими кластерами морфологічних перетворень, тому вірогідність результатів експериментів з ембріонами миші залежить від правильно визначеного гестаційного віку та відповідної стадії розвитку [34, 35, 40]. При роботі з лабораторними мишами дослідники часто користуються стадіюванням пренатального онтогенезу за Тейлером [30]. У цій системі класифікується масштабування

ембріона миші в процесі розвитку за морфологічними ознаками: розвиток кінцівок, очей, вус та епідермісу тощо. Оскільки деякі ознаки стадій неможливо екстраполювати в порівняльну морфологію, то стадіювання за Тейлером не дасть можливості інтегрувати результати досліджень в площину клініко-експериментальних досліджень [27, 30].

Цікавим є те, що розвиток ембріона миші відбувається синхронно і стадіювання можна зробити за певними морфологічними орієнтирами, але дослідження показали, що онтогенез правої та лівої частин ембріона може відбуватись зі значною асинхронністю [24, 30].

У дослідженні J. P. Nikspoors et al. [28] проведено порівняння розвитку ембріонів миші, щура, свині та людини на основі атласів К. Theiler (1989), R. O’Rahilly and F. Muller (2010), Н. Butler and B. Juurlink (1987) [7, 26, 27]. З метою можливості міжвидової екстраполяції даних використано шкалу Карнегі для всіх досліджених видів (табл. 4).

Таблиця 4

Порівняння ВУР людини та деяких ссавців за стадіями Карнегі

Стадія Карнегі (CS)	Людина		Миша		Свина свійська	
	Дні	ТКД, мм	Дні	ТКД, мм	Дні	ТКД, мм
CS11	29	3.2	10	3.5	16	4.5
CS12	30	3.9	10.5	4.2	17	5
CS13	32	4.9	11	5.5	18	4
CS14	34	6.5	11.5	6.5	19	7
CS15	36	7.8	12	8	21	9
CS16	39	9.6	12.5	9	22	11
CS17	41	12.2	13	10	23	13
CS18	44	14.9	13.5	11	24	15
CS19	46	18.2	14	11.5	26	18
CS20	49	20.7	14.5	12.5	28	21
CS21	51	22.9	15	13	29	23
CS22	54	25.5	15.5	14.5	31	27
CS23	56	28.8	16	15.5	33	30

Огляд наукових публікацій, присвячених узагальненню та порівнянню даних щодо стадіювання онтогенезу людини та ссавців, дав змогу з'ясувати, що для стандартизації та можливості екстраполяції морфологічних даних доцільно використовувати шкалу Карнегі [1, 6, 7]. Завдяки використанню класичних методів морфологічного дослідження та сучасних технологій медичної діагностичної візуалізації та морфометрії, вчені-морфологи мають можливість значно поглибити сучасні знання щодо особливостей ВУР людини та ссавців [11, 13, 14, 18].

Висновки

1. Найбільш доцільною системою стадіювання внутрішньоутробного розвитку для порівняльно-ембріологічних досліджень людини і ссавців є шкала Карнегі.

2. Виключно вік внутрішньоутробного розвитку не може бути визначальним показником, оскільки можуть існувати індивідуальні морфометричні відмінності стосовно довжини ембріона та варіантів будови структур у ембріонів одного гестаційного віку.

3. Визначення відповідності зовнішніх і внутрішніх морфологічних ознак стадій є найважливішим критерієм для порівняльної морфології, оскільки дає можливість екстраполювати дослідження на тотожні стадії різних видів ссавців.

4. Соноембріологія, як метод пренатального ультразвукового дослідження, у поєднанні з класичними методами морфологічного дослідження надає змогу значно удосконалити пренатальну діагностику стану плода.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком подальших досліджень у порівняльній морфології є з'ясування можливостей використання технологій штучного інтелекту, що усуне фактор людської помилки та може увійти до арсеналу методів морфологічного дослідження.

Список літератури

- Flierman S, Tijsterman M, Rousian M, de Bakker BS. Discrepancies in Embryonic Staging: Towards a Gold Standard. *Life (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 20];13(5):1084. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/5/1084> doi: 10.3390/life13051084
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. Embryonic staging using a 3D virtual reality system. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1479-84. doi: 10.1093/humrep/den023
- Richardson MK. Theories, laws, and models in evo-devo. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2022;338(1-2):36-61. doi: 10.1002/jez.b.23096
- Schindwein X, Werneburg I. Comparative embryogenesis in ungulate domesticated species. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2022;338(8):495-504. doi: 10.1002/jez.b.23172
- Werneburg I. A standard system to study vertebrate embryos. *PLoS One* [Internet]. 2009[cited 2024 Dec 23];4(6): e5887. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2693928/pdf/pone.0005887.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0005887
- Hill MA. Early human development. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):2-9. doi: 10.1097/grf.0b013e31802f119d

- O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*. 2010;192(2):73-84. doi: 10.1159/000289817
- El-Haddad J, Štrkalj G, Pather N. A global perspective on embryological and fetal collections: Where to from here? *Anat Rec (Hoboken)*. 2022;305(4):869-85. doi: 10.1002/ar.24863
- El-Haddad J, Pather N. Macro and micro ethics in fetal and embryological collections: Exploring the paradigms of informed consent among Australian education-focused stakeholders. *Anat Sci Educ*. 2024;17(3):630-45. doi: 10.1002/ase.2385
- Cornwall J, Champney TH, de la Cova C, Hall D, Hildebrandt S, Mussell JC, et al. American Association for Anatomy recommendations for the management of legacy anatomical collections. *Anat Rec (Hoboken)*. 2024;307(8):2787-815. doi: 10.1002/ar.25410
- Lee J, Štrkalj G. The Allan Burns mummies: A history and future prospect of an anatomical collection. *J Postgrad Med*. 2017;63(4):237-41. doi: 10.4103/jpgm.jpgm_8_17
- O'Rahilly R, Müller F. Prenatal ages and stages-measures and errors. *Teratology*. 2000;61(5):382-4. doi: 10.1002/(sici)1096-9926(200005)61:5%3C382::aid-tera10%3E3.0.co;2-5
- Maricic N, Khavah N, Marheinecke C, Wald J, Helluy X, Liermann D, et al. The Hinrichsen Embryology Collection: Digitization of Historical Histological Human Embryonic Slides and MRI of Whole Fetuses. *Cells Tissues Organs*. 2019;207(1):1-14. doi: 10.1159/000500018
- Miyazaki R, Makishima H, Männer J, Sydow HG, Uwabe C, Takakuwa T, et al. Blechschmidt Collection: Revisiting specimens from a historical collection of serially sectioned human embryos and fetuses using modern imaging techniques. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(5):152-7. doi: 10.1111/cga.12261
- Hill MA. Developing the Digital Kyoto Collection in Education and Research. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018;301(6):998-1003. doi: 10.1002/ar.23783
- Yamaguchi Y, Yamada S. The Kyoto Collection of Human Embryos and Fetuses: History and Recent Advancements in Modern Methods. *Cells Tissues Organs*. 2018;205(5-6):314-9. doi: 10.1159/000490672
- Hill MA. Two Web Resources Linking Major Human Embryology Collections Worldwide. *Cells Tissues Organs*. 2018;205(5-6):293-302. doi: 10.1159/000495619
- Dawood Y, Strijkers GJ, Limpens J, Oostra RJ, de Bakker BS. Novel imaging techniques to study postmortem human fetal anatomy: a systematic review on microfocus-CT and ultra-high-field MRI. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2280-92. doi: 10.1007/s00330-019-06543-8
- Pietersma CS, Mulders AGMGJ, Willemsen SP, Graafland N, Altena AC, Koning AHJ, et al. Embryonic morphological development is delayed in pregnancies ending in a spontaneous miscarriage. *Hum Reprod*. 2023;38(5):820-9. doi: 10.1093/humrep/dead032
- Harkness LM, Baird DT. Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7 and 23: developmental stages in the post-implantation embryo. *Hum Reprod Update*. 1997;3(1):3-23. doi: 10.1093/humupd/3.1.3
- Lhuair M, Martinez A, Kaplan H, Nuzillard JM, Renard Y, Tonnelet R, et al. Human developmental anatomy: microscopic magnetic resonance imaging (μMRI) of four human embryos (from Carnegie Stage 10 to 20). *Ann Anat*. 2014;196(6):402-9. doi: 10.1016/j.aanat.2014.07.004
- De Vos ES, Mulders AGMGJ, Koning AHJ, Willemsen SP, Rousian M, Van Rijn BB, et al. Morphologic development of the first-trimester utero-placental vasculature is positively associated with embryonic and fetal growth: the Rotterdam Periconception

- Cohort. *Hum Reprod.* 2024;39(5):923-35. doi: 10.1093/humrep/daec056
23. Parisi F, Rousian M, Koning AHJ, Willemsen SP, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. Effect of human embryonic morphological development on fetal growth parameters: the Rotterdam Periconceptional Cohort (Predict Study). *Reprod Biomed Online.* 2019;38(4):613-20. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.016
 24. Vroomans RMA, Ten Tusscher KHWJ. Modelling asymmetric somitogenesis: Deciphering the mechanisms behind species differences. *Dev Biol.* 2017;427(1):21-34. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.05.010
 25. Otake Y, Handa S, Kose K, Shiota K, Yamada S, Uwabe C. Magnetic resonance microscopy of chemically fixed human embryos at high spatial resolution. *Magn Reson Med Sci.* 2015;14(2):153-8. doi: 10.2463/mrms.2014-0034
 26. Butler H, Juurlink BHJ. *An Atlas for Staging Mammalian and Chick Embryos.* 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2018. 232 p. doi: 10.1201/9781351069939
 27. Konje JC, Abrams KR, Bell SC, Taylor DJ. Determination of gestational age after the 24th week of gestation from fetal kidney length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):592-7. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00704.x
 28. Hikspoors JP, Mekonen HK, Mommen GM, Cornillie P, Köhler SE, Lamers WH. Infrahepatic inferior caval and azygos vein formation in mammals with different degrees of mesonephric development. *J Anat.* 2016;228(3):495-510. doi: 10.1111/joa.12423
 29. Yousefpour Shahrivar R, Karami F, Karami E. Enhancing Fetal Anomaly Detection in Ultrasonography Images: A Review of Machine Learning-Based Approaches. *Biomimetics (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 20];8(7):519. Available from: <https://www.mdpi.com/2313-7673/8/7/519> doi: 10.3390/biomimetics8070519
 30. Wong MD, van Eede MC, Spring S, Jevtic S, Boughner JC, Lerch JP, et al. 4D atlas of the mouse embryo for precise morphological staging. *Development.* 2015;142(20):3583-91. doi: 10.1242/dev.125872
 31. Parisi F, Rousian M, Koning AH, Willemsen SP, Cetin I, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional maternal one-carbon biomarkers are associated with embryonic development according to the Carnegie stages. *Hum Reprod.* 2017;32(3):523-30. doi: 10.1093/humrep/dew349
 32. Møgeltoft Kamstrup K, Markussen B, Hay-Schmidt A, Thorup F, Dybdahl Thomsen P. Staging of porcine embryos: Comparison of Standard Event System-based statistical clusters with a Carnegie-based staging system. *Dev Dyn.* 2020;249(10):1259-73. doi: 10.1002/dvdy.187
 33. Irie N. Remaining questions related to the hourglass model in vertebrate evolution. *Curr Opin Genet Dev.* 2017;45:103-7. doi: 10.1016/j.gde.2017.04.004
 34. Rivera-Pérez JA, Jones V, Tam PP. Culture of whole mouse embryos at early postimplantation to organogenesis stages: developmental staging and methods. *Methods Enzymol.* 2010;476:185-203. doi: 10.1016/s0076-6879(10)76011-0
 35. Aceves M, Tucker A, Chen J, Vo K, Moses J, Amar Kumar P, et al. Developmental stage of transplanted neural progenitor cells influences anatomical and functional outcomes after spinal cord injury in mice. *Commun Biol* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 23];6(1):544. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10199026/pdf/42003_2023_Article_4893.pdf doi: 10.1038/s42003-023-04893-0
 36. Halley AC. The Tempo of Mammalian Embryogenesis: Variation in the Pace of Brain and Body Development. *Brain Behav Evol.* 2022;97(1-2):96-107. doi: 10.1159/000523715
 37. Hassoun R, Schwartz P, Feistel K, Blum M, Viebahn C. Axial differentiation and early gastrulation stages of the pig embryo. *Differentiation.* 2009;78(5):301-11. doi: 10.1016/j.diff.2009.07.006
 38. Jeffery JE, Bininda-Emonds OR, Coates MI, Richardson MK. Analyzing evolutionary patterns in amniote embryonic development. *Evol Dev.* 2002;4(4):292-302. doi: 10.1046/j.1525-142x.2002.02018.x
 39. Jeffery JE, Richardson MK, Coates MI, Bininda-Emonds OR. Analyzing developmental sequences within a phylogenetic framework. *Syst Biol.* 2002;51(3):478-91. doi: 10.1080/10635150290069904
 40. Ten Tusscher K. Of mice and plants: Comparative developmental systems biology. *Dev Biol.* 2020;460(1):32-9. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.10.024

References

1. Flierman S, Tijsterman M, Rousian M, de Bakker BS. Discrepancies in Embryonic Staging: Towards a Gold Standard. *Life (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 20];13(5):1084. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/5/1084> doi: 10.3390/life13051084
2. Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. Embryonic staging using a 3D virtual reality system. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1479-84. doi: 10.1093/humrep/den023
3. Richardson MK. Theories, laws, and models in evo-devo. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2022;338(1-2):36-61. doi: 10.1002/jez.b.23096
4. Schlindwein X, Werneburg I. Comparative embryogenesis in ungulate domesticated species. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2022;338(8):495-504. doi: 10.1002/jez.b.23172
5. Werneburg I. A standard system to study vertebrate embryos. *PLoS One* [Internet]. 2009[cited 2024 Dec 23];4(6): e5887. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2693928/pdf/pone.0005887.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0005887
6. Hill MA. Early human development. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):2-9. doi: 10.1097/grf.0b013e31802f119d
7. O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs.* 2010;192(2):73-84. doi: 10.1159/000289817
8. El-Haddad J, Štrkalj G, Pather N. A global perspective on embryological and fetal collections: Where to from here? *Anat Rec (Hoboken).* 2022;305(4):869-85. doi: 10.1002/ar.24863
9. El-Haddad J, Pather N. Macro and micro ethics in fetal and embryological collections: Exploring the paradigms of informed consent among Australian education-focused stakeholders. *Anat Sci Educ.* 2024;17(3):630-45. doi: 10.1002/ase.2385
10. Cornwall J, Champney TH, de la Cova C, Hall D, Hildebrandt S, Mussell JC, et al. American Association for Anatomy recommendations for the management of legacy anatomical collections. *Anat Rec (Hoboken).* 2024;307(8):2787-815. doi: 10.1002/ar.25410
11. Lee J, Štrkalj G. The Allan Burns mummies: A history and future prospect of an anatomical collection. *J Postgrad Med.* 2017;63(4):237-41. doi: 10.4103/jpgm.jpgm_8_17
12. O'Rahilly R, Müller F. Prenatal ages and stages-measures and errors. *Teratology.* 2000;61(5):382-4. doi: 10.1002/(sici)1096-9926(200005)61:5%3C382::aid-tera10%3E3.0.co;2-5
13. Maricic N, Khavesh N, Marheinecke C, Wald J, Helluy X, Liermann D, et al. The Hinrichsen Embryology Collection: Digitization of Historical Histological Human Embryonic Slides and MRI of Whole Fetuses. *Cells Tissues Organs.* 2019;207(1):1-14. doi: 10.1159/000500018

14. Miyazaki R, Makishima H, Männer J, Sydow HG, Uwabe C, Takakuwa T, et al. Blechschmidt Collection: Revisiting specimens from a historical collection of serially sectioned human embryos and fetuses using modern imaging techniques. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(5):152-7. doi: 10.1111/cga.12261
15. Hill MA. Developing the Digital Kyoto Collection in Education and Research. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018;301(6):998-1003. doi: 10.1002/ar.23783
16. Yamaguchi Y, Yamada S. The Kyoto Collection of Human Embryos and Fetuses: History and Recent Advancements in Modern Methods. *Cells Tissues Organs*. 2018;205(5-6):314-9. doi: 10.1159/000490672
17. Hill MA. Two Web Resources Linking Major Human Embryology Collections Worldwide. *Cells Tissues Organs*. 2018;205(5-6):293-302. doi: 10.1159/000495619
18. Dawood Y, Strijkers GJ, Limpens J, Oostra RJ, de Bakker BS. Novel imaging techniques to study postmortem human fetal anatomy: a systematic review on microfocus-CT and ultra-high-field MRI. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2280-92. doi: 10.1007/s00330-019-06543-8
19. Pietersma CS, Mulders AGMGJ, Willemsen SP, Graafland N, Altena AC, Koning AHJ, et al. Embryonic morphological development is delayed in pregnancies ending in a spontaneous miscarriage. *Hum Reprod*. 2023;38(5):820-9. doi: 10.1093/humrep/dead032
20. Harkness LM, Baird DT. Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7 and 23: developmental stages in the post-implantation embryo. *Hum Reprod Update*. 1997;3(1):3-23. doi: 10.1093/humupd/3.1.3
21. Lhuair M, Martinez A, Kaplan H, Nuzillard JM, Renard Y, Tonnelet R, et al. Human developmental anatomy: microscopic magnetic resonance imaging (μ MRI) of four human embryos (from Carnegie Stage 10 to 20). *Ann Anat*. 2014;196(6):402-9. doi: 10.1016/j.aanat.2014.07.004
22. De Vos ES, Mulders AGMGJ, Koning AHJ, Willemsen SP, Rousian M, Van Rijn BB, et al. Morphologic development of the first-trimester utero-placental vasculature is positively associated with embryonic and fetal growth: the Rotterdam Periconception Cohort. *Hum Reprod*. 2024;39(5):923-35. doi: 10.1093/humrep/deae056
23. Parisi F, Rousian M, Koning AHJ, Willemsen SP, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. Effect of human embryonic morphological development on fetal growth parameters: the Rotterdam Periconceptional Cohort (Predict Study). *Reprod Biomed Online*. 2019;38(4):613-20. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.016
24. Vroomans RMA, Ten Tusscher KHWJ. Modelling asymmetric somitogenesis: Deciphering the mechanisms behind species differences. *Dev Biol*. 2017;427(1):21-34. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.05.010
25. Otake Y, Handa S, Kose K, Shiota K, Yamada S, Uwabe C. Magnetic resonance microscopy of chemically fixed human embryos at high spatial resolution. *Magn Reson Med Sci*. 2015;14(2):153-8. doi: 10.2463/mrms.2014-0034
26. Butler H, Juurlink BHJ. *An Atlas for Staging Mammalian and Chick Embryos*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2018. 232 p. doi: 10.1201/9781351069939
27. Konje JC, Abrams KR, Bell SC, Taylor DJ. Determination of gestational age after the 24th week of gestation from fetal kidney length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(6):592-7. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00704.x
28. Hiksipoors JP, Mekonen HK, Mommen GM, Cornillie P, Köhler SE, Lamers WH. Infrahepatic inferior caval and azygos vein formation in mammals with different degrees of mesonephric development. *J Anat*. 2016;228(3):495-510. doi: 10.1111/joa.12423
29. Yousefpour Shahrivar R, Karami F, Karami E. Enhancing Fetal Anomaly Detection in Ultrasonography Images: A Review of Machine Learning-Based Approaches. *Biomimetics (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 20];8(7):519. Available from: <https://www.mdpi.com/2313-7673/8/7/519> doi: 10.3390/biomimetics8070519
30. Wong MD, van Eede MC, Spring S, Jevtic S, Boughner JC, Lerch JP, et al. 4D atlas of the mouse embryo for precise morphological staging. *Development*. 2015;142(20):3583-91. doi: 10.1242/dev.125872
31. Parisi F, Rousian M, Koning AH, Willemsen SP, Cetin I, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional maternal one-carbon biomarkers are associated with embryonic development according to the Carnegie stages. *Hum Reprod*. 2017;32(3):523-30. doi: 10.1093/humrep/dew349
32. Møgeltoft Kamstrup K, Markussen B, Hay-Schmidt A, Thorup F, Dybdahl Thomsen P. Staging of porcine embryos: Comparison of Standard Event System-based statistical clusters with a Carnegie-based staging system. *Dev Dyn*. 2020;249(10):1259-73. doi: 10.1002/dvdy.187
33. Irie N. Remaining questions related to the hourglass model in vertebrate evolution. *Curr Opin Genet Dev*. 2017;45:103-7. doi: 10.1016/j.gde.2017.04.004
34. Rivera-Pérez JA, Jones V, Tam PP. Culture of whole mouse embryos at early postimplantation to organogenesis stages: developmental staging and methods. *Methods Enzymol*. 2010;476:185-203. doi: 10.1016/s0076-6879(10)76011-0
35. Aceves M, Tucker A, Chen J, Vo K, Moses J, Amar Kumar P, et al. Developmental stage of transplanted neural progenitor cells influences anatomical and functional outcomes after spinal cord injury in mice. *Commun Biol* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 23];6(1):544. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10199026/pdf/42003_2023_Article_4893.pdf doi: 10.1038/s42003-023-04893-0
36. Halley AC. The Tempo of Mammalian Embryogenesis: Variation in the Pace of Brain and Body Development. *Brain Behav Evol*. 2022;97(1-2):96-107. doi: 10.1159/000523715
37. Hassoun R, Schwartz P, Feistel K, Blum M, Viebahn C. Axial differentiation and early gastrulation stages of the pig embryo. *Differentiation*. 2009;78(5):301-11. doi: 10.1016/j.diff.2009.07.006
38. Jeffery JE, Bininda-Emonds OR, Coates MI, Richardson MK. Analyzing evolutionary patterns in amniote embryonic development. *Evol Dev*. 2002;4(4):292-302. doi: 10.1046/j.1525-142x.2002.02018.x
39. Jeffery JE, Richardson MK, Coates MI, Bininda-Emonds OR. Analyzing developmental sequences within a phylogenetic framework. *Syst Biol*. 2002;51(3):478-91. doi: 10.1080/10635150290069904
40. Ten Tusscher K. Of mice and plants: Comparative developmental systems biology. *Dev Biol*. 2020;460(1):32-9. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.10.024

Відомості про авторів:

Владиченко К. А. – к. мед. н., докторант кафедри гістології, цитології та ембріології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: vladychenko75@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Коваль О. А. – к.мед.н., докторант кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: koval190488@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9434-8213>

Сметанюк О. В. – доктор філософії, асистент кафедри медичної біології та генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-8985-2650>

Цигикало О. В. – д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології і ембріології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Information about the authors:

Vladychenko K. A. – Candidate of Medical Sciences, Doctoral Student of Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: vladychenko75@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Koval O. A. – Candidate of Medical Sciences, Doctoral Student of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: koval190488@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9434-8213>

Smetaniuk O. V. – PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-8985-2650>

Tsyhykalo O. V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Стаття надійшла до редакції 02.12.2024

© К. А. Владиченко, О. А. Коваль, О. В. Сметанюк, О. В. Цигикало

