

УДК 611.92:611.013/.5

© Коллектив авторов, 2013

## КАРИОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИО-МЕЗЕНХИМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО АППАРАТА ЧЕЛОВЕКА. СООБЩЕНИЕ 2: РАННИЙ ПЛОДНЫЙ ПЕРИОД

**А. Н. Барсуков, Н. П. Барсуков, Е. Ю. Шаповалова\*, Г. А. Юнси\***

*Кафедра охраны труда и БЖД с курсами гистологии и радиобиологии (зав. – проф. Барсуков Н. П.) ЮФ НУБиП Украины «Крымский агротехнологический университет». 95492 Украина, г. Симферополь, п. Аграрное.*

*\*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – проф. Шаповалова Е. Ю.) ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского», 95006 Украина, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. e-mail: barzager@mail.ru*

### KARIOMETRIC CHARACTERISTIC OF THE EPITHELIAL MESENCHYMAL INTERACTIONS DURING THE FORMATION OF THE HUMAN MAXILLOFACIAL UNIT. PART 2: INITIAL STAGE OF HUMAN FETAL DEVELOPMENT

A. N. Barsukov, N. P. Barsukov, E. Yu. Shapovalova, G. A. Yuncy

#### SUMMARY

This publication is a continuation of previous work and reflects the age dynamics of the correlations between the ectodermal epithelium and underlying embryonic connective tissue involved in the formation of the maxillofacial system during the 9–12th weeks of human fetal development. Based on the kariometric method, as in the initial stages, in this period there is also more accelerated differentiation of the periepithelial mesenchyma in embryonic connective tissue in comparison with distant from the epithelium areas.

### КАРИОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІТЕЛІО-МЕЗЕНХІМНИХ ВЗАЄМВІДНОСИН У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОГО АПАРАТУ ЛЮДИНИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2: РАННІЙ ПЛОДОВИЙ ПЕРІОД

А. Н. Барсуков, Н. П. Барсуков, \* Е. Ю. Шаповалова, \* Г. А. Юнси

#### РЕЗЮМЕ

Дана публікація є продовженням попередньої роботи і відображає вікову динаміку кореляцій між ектодермальним епітелієм і належною ембріональною сполучною тканиною, що беруть участь у формуванні щелепно-лицьового апарату людини протягом 9–12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку. Як і на початкових етапах становлення щелепно-лицьового апарату в цьому періоді також спостерігається більш прискорене диференціювання періепітеліальної мезенхіми в ембріональну сполучну тканину в порівнянні з віддаленими від епітелію її зонами, що наочно підтверджується каріометричним методом дослідження.

**Ключевые слова:** челюстно-лицевой аппарат, гистогенез, эмбриогенез.

В последние годы пороки развития челюстно-лицевого аппарата человека, по данным ВОЗ, составляют 1:500 в год, в основе формирования которых могут быть нарушения миграции клеток и становления межклеточных и межтканевых взаимодействий в процессе эмбриогенеза [10–12]. Тяжесть их проявлений различна – от малых аномалий до обезображенности, с выраженными функциональными нарушениями и социальной ущербностью [7], поэтому насущной необходимостью морфологов и клиницистов является поиск путей их предупреждения и возможной коррекции [10, 13].

Целью исследования было выяснение с помощью метода кариметрии характера эпителио-мезенхимных взаимодействий в процессе становления компонентов мягких тканей челюстно-лицевого аппарата (ч.-л. а.) человека на начальном этапе плодного периода развития.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом служили гистологические срезы голов плодов человека 9-и 12-недельного возраста

толщиной 10 мкм, изготовленные из парафиновых блоков и окрашенные гематоксилином Майера и эозином. Обязательным условием было соблюдение стандартных условий фиксации материала, дегидратации и последующего его заключения в парафин [1, 9]. Возраст плодов определяли по таблицам Ю. Н. Шаповалова и А. Шульца [8].

Кариметрическому анализу подвергнуты вестибулярный эпителий и клетки эмбриональной соединительной ткани перiepителиальной и отдаленной от эпителия зон дёсен плодов человека. Кариметрию осуществляли с использованием компьютерной программы «Морфология» фирмы UTHSCSA Image Tool Version 2.0 (alpha 2). При этом в зачатках ч.-л. а. измеряли 2 взаимноперпендикулярных диаметра (наибольшего и наименьшего) в 100 ядрах клеток ectodermального и мезенхимного генеза, полусумма которых являлась их числовой характеристикой в условных единицах (у. е.). Одна у. е. равна 0,416 мкм. Полученные линейные числовые характеристики переводили в объёмные, используя разработанную

в нашей лаборатории методику [5]. Цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью программы Excel. При этом определяли среднюю арифметическую величину ( $M$ ), её арифметическое ( $m$ ) и квадратическое ( $\delta$ ) отклонения. Оценку достоверности различий между сопоставляемыми средними микрометрическими величинами определяли с использованием критерия Стьюдента. На основе полученных цифровых данных строили кариограммы, которые подвергали соответствующему анализу и интерпретации.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У плодов 9-недельного возраста чётко визуализируется преддверие ротовой полости, а в составе зубных пластинок, кроме молочных, обособляются зачатки постоянных зубов. В эпителии вестибулярных и зубных пластинок нижней челюсти нарастает анизоморфизм клеток, градиент которого уменьшается по мере их отдаления от базальной мембраны. При этом данные кариометрии свидетельствуют о том, что процессы дифференцировки и пролиферации эпителиоцитов вестибулярных и зубных пластинок верхней и нижней челюстей протекают асинхронно. Так, в вестибулярном эпителии нижней челюсти объёмные показатели ядер клеток заключены в интервале от 1,0 до 4,5 тыс. у. е. При этом ядра эпителиоцитов объёмом от 1,0 до 2,5 тыс. у. е. в совокупности составляют 59%. Среди них количество ядер объёмом в 2 тыс. у. е. достигает 24%, а ядра объёмом свыше 3,0 тыс. у. е. – 41%.

Данный факт свидетельствует о том, что наряду с активно протекающими процессами дифференцировки вестибулярных эпителиоцитов достаточно высокий их процент пребывает в состоянии пролиферации, что согласуется с гистоморфологическими данными, согласно которым здесь выявляется большое количество клеток, пребывающих в состоянии митоза.

Анализ вариационной кривой, характеризующей объёмы ядер клеток вестибулярной пластинки верхней челюсти, даёт основание полагать о таком же выраженном их полиморфизме, как и в нижней челюсти. Их размеры также варьируют в интервале от 1,0 до 4,5 тыс. у. е. Подавляющее количество ядер эпителиоцитов (80%) имеет размеры в пределах 2,0–3,5 тыс. у. е., из них 30% составляют ядра объёмом 2,5 тыс. у. е. Сравнивая эти показатели с таковыми нижней челюсти и основываясь на морфологических и гистохимических особенностях эпителиоцитов вестибулярных пластинок обеих челюстей в данном периоде развития, можно заключить, что процессы пролиферации эпителия верхней челюсти осуществляются на данном этапе несколько интенсивнее, тогда как в нижней челюсти, наряду с этим, более выраженными являются процессы дифференциации, о чем свидетельствует преобладание эпителиоцитов с ядрами меньших размеров.

Проведенный нами анализ объёмных показателей ядер эпителиоцитов зубной пластинки нижней челюсти свидетельствует о том, что они также заключены в пределах 1,0–4,5 тыс. у. е. Вариационная кривая, отражающая их числовые характеристики, отличается наличием только одной вершины со сглаженным пиком. При этом ядра клеток объёмом от 1,0 до 2,5 тыс. у. е. составляют 79%, а свыше 2,5 тыс. у. е. – 21%. Кариограмма, отражающая характер распределения размеров ядер эпителиоцитов зубной пластинки верхней челюсти, имеет две вершины примерно одинаковой высоты. Одна из них образована ядрами эпителиоцитов объёмом 2,0 тыс. у. е., которые составляют 24%, а вторая – соответствует объёму ядер в 3,0 тыс. у. е., составляющих 22%.

Сравнительный анализ кариограмм эпителиоцитов зубных пластинок нижней и верхней челюстей показал, что в конце 9-й недели внутриутробного развития процессы дифференцировки эпителиоцитов зубной пластинки в нижней челюсти намного преобладают над таковыми в верхней. В зубной пластинке верхней челюсти ядра малых размеров (до 1,5 тыс. у. е.) составляют 16%, тогда как в нижней челюсти их 36%. Судя по этому показателю и сравнивая с морфологическими преобразованиями в производных эктодермы обеих челюстей, можно констатировать, что зубная пластинка верхней челюсти отличается преобладанием эпителиоцитов с ядрами больших размеров по сравнению с эпителием зубной пластинки нижней челюсти.

Параллельно с возрастными морфологическими изменениями в составе эпителия ч.-л. а. человека отмечаются довольно контрастные морфологические преобразования и в производных мезенхимы, которая на данном этапе развития уже имеет все признаки эмбриональной соединительной ткани [2, 4]. Анализ кариограмм составляющих её клеточных элементов в сопоставлении с морфологическими данными наглядно свидетельствует о том, что они находятся на разных этапах дивергентной дифференцировки, степень выраженности которой в разных топографических зонах по отношению к вестибулярному эпителию в нижней и верхней челюстях неодинакова. Так, клетки фибробластического дифферона, расположенные непосредственно под эпителием, характеризуются более контрастным разнообразием объёмных показателей ядер. Они представлены 9-тью классами, среди которых 32% имеют объём в пределах 2,0 тыс. у. е. Ядра меньших размеров составляют 26%, а остальные 42% клеток содержат ядра от 2,5 до 5,0 тыс. у. е. В связи с этим кариограмма характеризуется сложной конфигурацией, она чрезмерно изломана и растянута. Тенденция к увеличению количества клеток с ядрами крупных размеров свойственна для процессов, связанных с подготовкой клеток к их делению [6, 9, 10].

Анализ объёмных показателей ядер клеток соединительной ткани десны нижней челюсти, локализующихся в более отдалённых от эпителия зонах, показывает, что большинство клеток здесь содержат ядра размером на порядок меньше, чем в расположенных перiepителиально. При этом вершина кариограммы, построенной на объёмных показателях ядер, сдвинута влево и заключена в интервале от 1,0 до 2,0 тыс. у. е., которые в совокупности составляют 73 %, а ядер размерами от 2,5 до 4,0 тыс. у. е. – 27 %.

Для верхней челюсти характерна несколько иная картина. Кариограмма, отражающая объёмные показатели ядер соединительнотканых клеток, прилежащих к эпителиальному покрову десны, отличается более выраженной компактностью (она заключена в интервале 0,5–3,5 тыс. у. е.). Количество клеток с ядрами размером до 2,5 тыс. у. е. составляет 90 %, а ядер объёмом свыше 2,5 тыс. у. е., всего только 10 %. Конфигурация кариограммы, отражающей объёмные показатели ядер клеток фибробластического дифферона, располагающихся вдали от эпителия, заключена в интервале 0,5–4,0 тыс. у. е. Совокупное количество клеток с ядрами объёмом до 2,5 тыс. у. е., составляет 83 %, а свыше 2,5 тыс. у. е. – 17 %. То есть, в отдалённой от эпителия дифференцирующейся соединительной ткани клетки с более крупными ядрами преобладают. Следует полагать, что в отдалённых от эпителия зонах превалируют процессы пролиферации соединительнотканых клеток, а в расположенных вблизи от эпителия – более ускоренными темпами осуществляется их дифференцировка. Об этом свидетельствует также анализ гистотопограмм на препаратах, окрашенных различными методами, в том числе и для выявления волокнистых компонентов [2, 4].

Как показали кариометрические исследования, соединительная ткань, локализующаяся вокруг зубных зачатков в нижней и верхней челюстях 9-недельных плодов дифференцируется асинхронно. Не смотря на то, что объёмные показатели ядер клеток фибробластического дифферона обеих челюстей заключены в интервале от 1,0 до 4,5 тыс. у. е., для нижней челюсти характерно следующее их распределение: ядра объёмом от 1,0 до 2,5 тыс. у. е. составляют 70 %, а свыше 2,5 тыс. у. е. – 30 %. В верхней же челюсти клетки с ядрами более 2,5 тыс. у. е. составляют 42 %, вследствие чего вершина кариограммы соединительнотканых клеток десны верхней челюсти смещена на порядок вправо по сравнению с нижней.

Данный факт свидетельствует в пользу того, что темпы дифференцировки клеток фибробластического дифферона, окружающих зубные зачатки в нижней челюсти, протекают более ускоренно, чем в верхней челюсти.

В течение 12-й недели внутриутробной жизни человека кариометрические показатели производных эктодермы и мезенхимы мягких тканей ч.-л. а. коррелируют с морфологическими преобразованиями в них. Нарастающий вертикальный анизоморфизм клеток эпителиального покрова дёсен отражается и на конфигурации кариограмм. Для нижней челюсти характерно наличие нескольких пиков, что, несомненно, является отражением различной степени дифференциации эпителиоцитов. При этом до 43 % клеток содержат ядра, объёмные показатели которых заключены в интервале от 1,5 до 2,5 тыс. у. е. (1-й пик). Другой класс ядер (35 %) объёмом от 2,5 до 3,5 тыс. у. е. формирует 2-ю вершину. Кроме того, кариограмма имеет третью, менее высокую вершину, резко смещённую вправо, которая соответствует ядрам объёмом от 3,5 до 5,0 тыс. у. е. (18 %).

В вестибулярном эпителии, покрывающем десну верхней челюсти, разнообразие объёмных показателей ядер эпителиоцитов менее выражено. Среди них количество ядер объёмом от 1,5 до 2,5 тыс. у. е. составляет 67 %. Кариограмма имеет лишь одну вершину, которая начинается довольно крутым подъёмом и имеет относительно пологий спуск, что является отражением наличия в целом значительного количества ядер объёмом более 3,0 тыс. у. е. (30 %). Наличие такого количества ядер больших объёмов свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток. Наряду с этим, смещение основной вершины вариационной кривой по сравнению с объектами предшествующего срока на порядок влево позволяет судить о том, что значительная часть эпителиоцитов находится на достаточно высоком уровне дифференцировки.

В подлежащей к эпителиальному покрову эмбриональной соединительной ткани продолжающаяся дифференцировка клеток фибробластического дифферона заметно сказывается на характере объёмных показателей их ядер как в нижней, так и в верхней челюстях.

В нижней челюсти размеры ядер фибробластов прилежащей к эпителиальному пласти зоне, заключённые в интервале от 1,5 до 2,0 тыс. у. е., составляют 33 %. Помимо этого, имеют место два других относительно значимых класса ядер, а именно объёмом от 1,0 до 1,5 тыс. у. е. и от 2,5 до 3,0 тыс. у. е., которые составляют 19 и 22 %, соответственно. В связи с таковой раскладкой ядерных величин кариограмма является практически симметричной. Поэтому можно констатировать, что наметившаяся на предыдущем этапе развития тенденция уменьшения объёмных показателей ядер клеток фибробластического ряда, которые находятся в непосредственной близости к эпителиальному пласти, становится

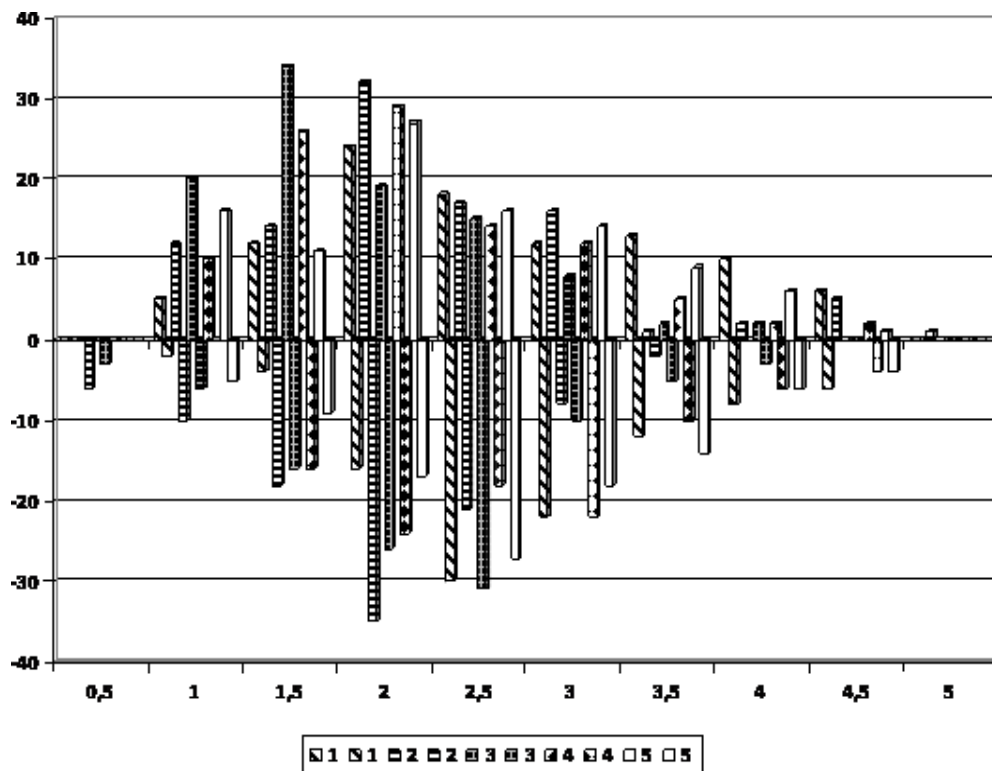


Рис. 1. Кариограмма формирования челюстно-лицевого аппарата зародыша 9 недель (над осью x – показатели нижней челюсти, под – показатели верхней челюсти): 1 – вестибулярный эпителий десен; 2 – эмбриональная соединительная ткань, прилежащая к вестибулярной пластинке; 3 – эмбриональная соединительная ткань, отдаленная от вестибулярной пластинки; 4 – эпителий зубной пластинки; 5 – эмбриональная соединительная ткань, прилежащая к зубной пластинке

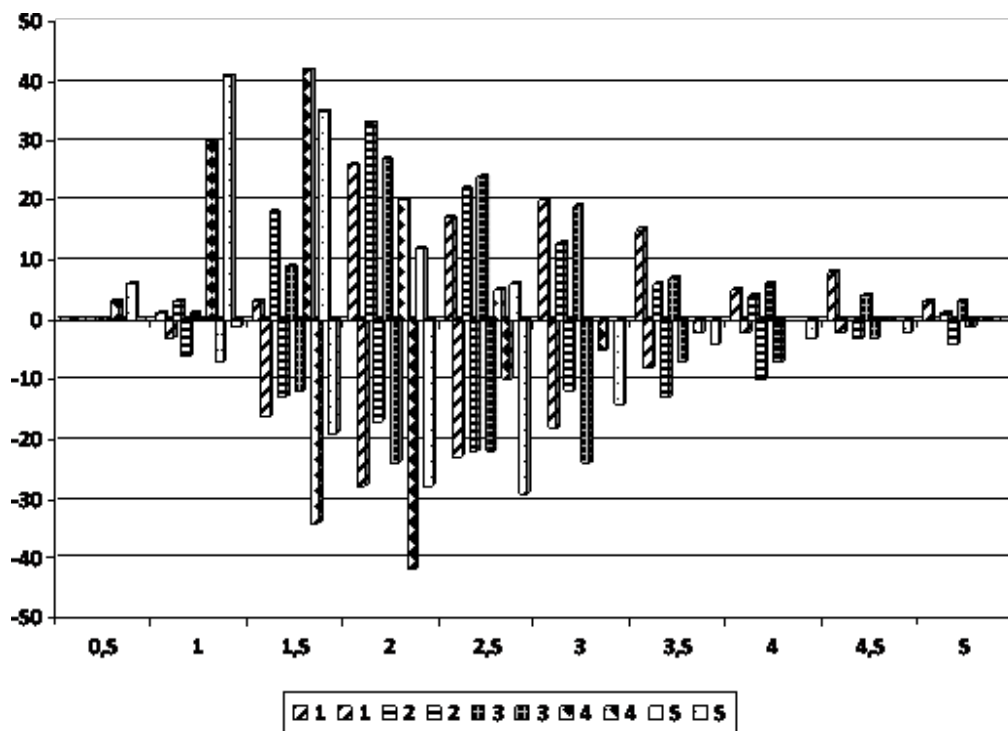


Рис. 2. Кариограмма формирования челюстно-лицевого аппарата зародыша 9 недель (над осью x – показатели нижней челюсти, под – показатели верхней челюсти): 1 – вестибулярный эпителий десен; 2 – эмбриональная соединительная ткань, прилежащая к эпителию десен; 3 – эмбриональная соединительная ткань, отдаленная от вестибулярной пластинки; 4 – энамелобласты; 5 – эмбриональная соединительная ткань зубных сосочков



более выраженной. В то же время ещё достаточное количество ядер (23 %) имеет довольно большие объёмные показатели, превышающие 3,0 тыс. у. е.

В зонах рыхлой волокнистой соединительной ткани, находящихся на определённом удалении от эпителиального пласта, картина несколько иная. Здесь количество ядер размером более 3,0 тыс. у. е. составляет 37%, в связи с чем характер кариограммы совершенно иной.

Анализ аналогичных кариограмм соединительнотканых клеток верхней челюсти даёт основание полагать, что темпы дифференцировки клеток фибробластического дифферона как в зоне, прилежащей к эпителию, так и в отдаленной от него, менее выражены по сравнению с нижней челюстью. При этом в перiepителиальной зоне они протекают замедленнее на фоне довольно высокого уровня пролиферации клеток молодой соединительной ткани. Об этом наглядно свидетельствует различная модальность объёмных показателей их ядер. В перiepителиальной зоне их вариация характеризует кариограмму пологим подъёмом и таким же пологим спуском. Основная группа ядер, объёмом от 2,0 до 3,0 тыс. у. е., составляет 51 %, поэтому пик вершины кариограммы смещён на порядок вправо по сравнению с таковым в нижней челюсти, а ядра объёмом более 3,0 тыс. у. е. составляют 30 %, в то время как в нижней челюсти таких ядер только 20 %.

Ещё более выражен анизоморфизм ядер фибробластов отдаленной от эпителия соединительной ткани, что отчётливо отражается на конфигурации кариограммы. Она заключена в интервале от 1,5 до 5,5 тыс. у. е., содержит 2 вершины, образованные, объёмными величинами ядер фибробластов в 2,0 и 3,0 тыс. у. е., соответственно, в равном количественном соотношении (по 24%). При этом ядер малых размеров (до 2,0 у. е.) всего лишь 12%, а более 3,0 тыс. у. е. – 18%. С учётом такого распределения объёмных ядер молодых соединительнотканых клеток отдаленной от эпителия зоны десны верхней челюсти можно заключить, что темпы их дифференцировки и пролиферации практически уравниваются друг друга, а в сравнении с перiepителиальной зоной отличаются лишь большим разнообразием ядерных показателей.

Сравнивая объёмные классы ядер фибробластов различных зон эмбриональной соединительной ткани дёсен нижней и верхней челюстей, можно заключить, что процессы дифференцировки её клеточных элементов в нижней челюсти протекают более ускоренно, чем в верхней. При этом в нижней челюсти данный процесс в перiepителиальной зоне опережает аналогичные преобразования в тех соединительнотканых структурах, которые топографически более отдалены от эпителия, в то время

как в верхней челюсти он протекает примерно на одинаковом уровне.

Результаты проведенных нами кариометрических исследований закономерно подтверждают данные, полученные с помощью гистологических и гистохимических методов [2, 4].

С учётом того, что у 12-недельных плодов человека уже достаточно хорошо сформированы эмалевые органы молочных зубов, в них уже довольно отчётливо различаются эпителиоциты, покрывающие зубные сосочки, в связи с чем представляет интерес провести сравнительный анализ кариограмм внутреннего эмалевого эпителия для оценки темпов его дифференцировки в нижней и верхней челюстях.

Анализ вариационных кривых, характеризующих объёмные величины ядер эпителиоцитов, дифференцирующихся в амелобласты, показал, что в нижней челюсти кариограмма несколько компактнее по сравнению с таковой верхней челюсти. Она заключена в интервале 0,5–2,5 тыс. у. е., а в верхней челюсти – в интервале 1,0–3,5 тыс. у. е. Обе вариационные кривые одновершинные и их вершины находятся на одинаковом уровне (42 %) по оси ординат, но отстоят друг от друга на целый порядок по оси абсцисс. Максимум количества ядер внутреннего эпителия зубных закладок нижней челюсти соответствует 1,0–1,5 тыс. у. е., а верхней – 1,5–2,0 тыс. у. е.

Таким образом, процессы морфологической дифференцировки в эмалевых органах нижней и верхней челюстей протекают асинхронно.

Весьма своеобразная картина отмечается при сравнительном анализе кариограмм клеток зубных (мезенхимных) сосочков, вдающихся в эмалевые зачатки обеих челюстей.

Вариационная кривая, отражающая объёмные показатели ядер мезенхиоцитов зубных сосочков нижней челюсти заметно компактнее (заключена в интервале 0,5–2,5 тыс. у. е.), чем верхней (заключена в интервале 1,0–4,5 тыс. у. е.). При этом в нижней челюсти пик кариограммы образован ядрами мезенхиоцитов объёмом 1,0 тыс. у. е. (41%), в то время как в верхней челюсти таких клеток только 1%. Основная же масса клеток зубных сосочков верхней челюсти содержит ядра объёмом от 1,5 до 3,0 тыс. у. е. Образованная ими вариационная кривая имеет сглаженную вершину, смещённую, по сравнению с таковой нижней челюсти, резко вправо.

Сравнивая кариограммы эмалевого эпителия и зубного сосочка нижней челюсти, следует констатировать, что они заключены в одних и тех же интервалах и очень тесно коррелируют друг с другом, чего не скажешь о таковых верхней челюсти.

## ВЫВОДЫ

Проведенные нами кариометрические исследования в процессе развития челюстно-лицевого аппарата у зародышей и плодов человека в первом триместре эмбриогенеза наряду с гистологическими и гистохимическими методами объективно отражают возрастные аспекты становления морфогенетических преобразований в производных эктодермы и мезенхимы и эпителио-мезенхимных взаимодействий в различных зубо-челюстных зачатках. При этом доказательным является асинхронность протекания гистогенетических и формообразовательных процессов в нижней и верхней челюстях: темпы дифференцировки клеточных элементов в нижней челюсти протекают более ускоренно, чем в верхней.

Наряду с этим в обеих челюстях в околоэпителиальных зонах данный процесс опережает аналогичные преобразования в соединительнотканых структурах, которые топографически более отдалены от эпителия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия/Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Барсуков А. Н. Гистоморфологическая характеристика челюстно-лицевого аппарата человека в течение 9-й недели пренатального периода онтогенеза/А. Н. Барсуков//Клінічна анатомія і оперативна хірургія, 2010. – Т. 9, № 2. – С. 26–28.
3. Барсуков А. Н. Кариометрическая характеристика эпителио-мезенхимных взаимодействий в процессе развития челюстно-лицевого аппарата человека. Сообщение 1: зародышевый период онтогенеза/А. Н. Барсуков, Н. П. Барсуков, Е. Ю. Шаповалова, Г. А. Юнси//Клінічна та експериментальна патологія, 2012. – Т. XI, № 4 (42). – С. 22–26.
4. Барсуков А. Н. Морфологическая организация тканевых структур челюстно-лицевого аппарата человека в течение 11–12-й недель пренатального периода онтогенеза/А. Н. Барсуков, Е. Ю. Шаповалова, Г. А. Юнси//Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», 2010. – Т. 146. – Ч. VI. – С. 20–23.
5. Брусиловский А. И. К методике быстрого определения объема ядра клетки/А. И. Брусиловский, М. В. Поюровский//Деп. ВИНТИ. – К., 1976, № 263–76 Деп.
6. Королёв В. А. Темпы дифференцировки эпителиальных и мезенхимных производных поджелудочной железы у ранних зародышей человека/В. А. Королёв, Л. С. Георгиевская, Ю. П. Апухтин//Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. ¾ 2011. ¾ Т. 1, № 2 (2). ¾ С. 34–36.
7. Попов И. В. Малые аномалии развития: их место в системе современного врачевания (клинико-теоретическое исследование)/И. В. Попов. ¾ СПб: Веконт, 2004. ¾ 165 с.
8. Хватов Б. П. Ранний эмбриогенез человека и млекопитающих. Пособие по микроскопической технике/Б. П. Хватов, Ю. Н. Шаповалов – Симферополь, 1969. – 183 с.
9. Хесин Я. Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток/Я. Е. Хесин – М.: Медицина, 1967. – 423 с.
10. Шаповалова Е. Ю. Динамика кариометрических характеристик в раннем эмбриогенезе ротовой полости человека/Е. Ю. Шаповалова//Таврический медико-биологический вестник. – 1999. – № 3–4. – С. 126–129.
11. Arnold W. H. Cranio-facial skeletal development in three cases of human synophthalmic holoprosencephalic fetuses/W. H. Arnold, G. H. Sperber, G. A. Machin//Ann. Anat., 1998, № 180. – P. 45–53.
12. Le Douarin Nicole M. Cell migrations in embryos/Nicole M. Le Douarin//Cell, 1984. – V. 38, № 2. – P. 353–360.
13. Sadler T. W. Langman's Medical Embryology/T. W. Sadler – Ninth edition. – Philadelphia, Baltimore, New York, Toronto: Wippincott Williamc Wilkinc, 2004. – 534 p.