

УДК: 611.714/716.068.013  
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.15

## ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЛИЦЕВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ

**О.В. Цигикало, І.С. Попова,  
Р.Р. Дмитренко, Н.В. Кузняк,  
В.А. Гончаренко**

Заклад вищої освіти «Буковинський державний  
медичний університет»  
(м. Чернівці, Україна)

### Резюме

**Вступ.** З'ясування особливостей морфогенезу структур щелепно-лицевої ділянки людини не втрачає актуальності серед вчених-анатомів, ембріологів, щелепно-лицевих і дитячих хірургів, що пояснюється досить великою уродженою патологією структур лиця людини, які посідають третє місце серед всіх уроджених вад розвитку (УВР). Морфологічні дослідження джерел закладки та хронологічної послідовності появи кісток лицевого відділу голови людини, з'ясування критичних періодів їх розвитку сприятиме розробці нових та удосконаленню існуючих методів ранньої діагностики та ефективній хірургічній корекції УВР лиця.

**Мета дослідження.** Уточнити джерела, з'ясувати хронологічну послідовність появи закладок та особливості морфогенезу кісток лицевого відділу черепа людини.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліджено препарати 20 зародків та 25 передплодів людини віком від 4-го до 12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)). Застосовано комплекс класичних та сучасних методів морфологічного дослідження: виготовлення та вивчення серії послідовних гістологічних зрізів, мікроскопія, морфометрія, тривимірне реконструювання.

Дослідження проводилося відповідно до основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ICH GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС №609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012.

Робота виконується в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Закладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет» на тему «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статево-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

**Результати.** На препаратах 4-тижневих ембріонів людини визначаються джерела лицевих структур – мезенхіма п'яти лицевих виступів (лобовий відросток, парні нижньощелепна та під'язикова зяброві дуги). Наприкінці 4-го тижня ВУР помітні два відростки нижньощелепної зябрової дуги – верхньо- та нижньощелепний, а головний мозок оточений ектоменінгеальною капсулою, джерелом якої є мезенхіма нейроектодермального походження. Її зовнішній шар (ектоменінкс) формує спланхнокраніум – зачаток кісток лицевого відділу черепа, який скостеніває як перетинчастим, так і хрящовим шляхом. На 5-му тижні ВУР починається процес зрощення похідних лицевих виступів. На 6-му тижні ВУР нижньощелепні відростки I зябрової дуги зливаються по серединній лінії, утворюючи зачаток нижньої щелепи. На 7-му тижні ВУР ектоменінгеальна капсула диференціюється у хрящову структуру, яка на 8-му тижні ВУР стає безперервною навколо головного мозку і дає зачатки кісток основа черепа та хрящову носову капсулу. Носова капсула є джерелом розвитку решітчастої кістки, носової перегородки та нижньої носової раковини. На 7-му тижні ВУР верхньощелепний, присередній та бічний носові відростки стикаються між собою, що призводить до завершення морфогенезу верхньої щелепи. На 8-му тижні ВУР вперше виявляється центр скостеніння у надбрівній ділянці зачатка лобової кістки. На 9-му тижні ВУР відбуваються активні процеси остеогенезу в нижній щелепі, в результаті яких формується її основа, тоді як вінцевий і виростковий відростки осифікуються шляхом хрящового остеогенезу з вторинних центрів, які з'являються після 10-го тижня ВУР. Кожна носова кістка скостеніває з одного хрящового осередка на початку 9-го тижня ВУР, а слізні кістки осифікуються з одного перетинчастого центру протягом 12-го тижня ВУР.

### Висновки

1. Порушення процесів проліферації, злиття та трансформації зябрового апарату на 5-6-му тижнях внутрішньоутробного розвитку призводить до появи тяжких вад, зокрема, незрощення верхньої губи, комірково-го відростка та піднебіння.

2. Конденсована мезенхіма передньої частини ектоменінгеальної капсули (попереду від зачатка гіпофіза) має нейроектодермальне походження, а її зовнішній шар (ектоменінкс) формує спланхнокраніум – зачаток кісток лицевого відділу черепа (лобової, слъзозової, виличної, носової кісток, леміша, верхньої і нижньої щелепи), і скостеніває як перетинчастим, так і хрящовим шляхом.

3. Лобова, слъзозова, носова кістки, леміш, а також передщелепна частина (різцева кістка) верхньої щелепи походять від мезенхіми нижньощелепної зябрової дуги. Верхня щелепа і вилична кістка походять з мезенхіми верхньощелепного відростка, тоді як нижня щелепа і барабанна частина скроневої кістки походять з мезенхіми нижньощелепного відростка I зябрової дуги.

4. Часові проміжки, протягом яких відбуваються активні проліферативні зміни та диференціація зачатків (7 та 10 тижні пренатального розвитку людини) можуть бути класифіковані як критичні періоди розвитку кісткових зачатків черепа людини з можливою появою уроджених вад розвитку.

**Ключові слова:** ембріональний розвиток; лицевий відділ черепа; перетинчастий і хрящовий остеогенез; людина.

## Вступ

З'ясування особливостей морфогенезу структур щелепно-лицевої ділянки людини не втрачає актуальності серед вчених-анатомів, ембріологів, щелепно-лицевих і дитячих хірургів. Висока зацікавленість цією темою пояснюється досить великою уродженою патологією структур лица людини, які посідають третє місце серед всіх уроджених вад розвитку (УВР). З них 70 % становлять уроджені незрощення верхньої губи та піднебіння, а 30 % – різні форми краніосиностозів та черепно-лицевих дизостозів [1-6]. Кількість дітей із УВР лица та щелеп має тенденцію до зростання [6, 7]. Зокрема, УВР у вигляді розщипин верхньої губи та піднебіння зустрічаються приблизно у 10% усіх УВР людини [9, 10]. Найвищий ризик смертності мають діти зі складними УВР, що вражають декілька систем органів [11]. Деякі з синдромів можуть вимагати пожиттєвого лікування пацієнтів у дорослому віці, що погіршує якість життя. Уроджена деформація нижньої щелепи, яка може бути наслідком синдрому Робіна, неправильного розвитку першої зябрової дуги або синдрому Трічера-Коллінза [9], вимагає виконання прямих, вигнутих або лінійних остеотомій. Анкілоз у ділянці скронево-нижньощелепного суглоба є потенційним етіологічним фактором порушення росту нижньої щелепи та наступної асиметрії лица у дітей [8]. Дітей із постнатально діагностованою гіпоплазією нижньої чи верхньої щелеп тяжкого ступеня лікують автотрансплантатом клубової кістки або реберно-хрящовим фрагментом, що супроводжується дистракційним остеогенезом [12]. Уроджена гіпоплазія нижньої щелепи найчастіше виникає внаслідок недорозвинення зябрового апарату, який виникає одно- або двобічно [13]. Уроджені інтраназальні енцефалоцеле – це УВР кісток черепа, асоційовані зі складними генетичними синдромами або супутніми дисморфізмами, які сьогодні лікуються за допомогою трансназального ендоскопічного методу [14, 15]. Загальновідомо, що незважаючи на домінування генетичних факторів, виникнення і розвиток вад досить чутливі до впливу модифікуючих шкідливих факторів зовнішнього середовища [15, 16]. Особливо тяжкі косметологічні та соціально-адаптивні наслідки можуть виникати при УВР кісток лицевого відділу черепа (верхня та нижня щелепи, слъзові, носові, піднебінні, виличні кістки, леміш і нижні носові раковини). Морфологічні дослідження джерел закладки та хронологічної послідовності появи кісток лицевого відділу голови людини, з'ясування критичних періодів їх розвитку сприятиме розробці нових та удосконаленню існуючих методів ранньої діагностики та ефективній хірургічній корекції УВР лица [18].

**Мета.** Уточнити джерела, з'ясувати хронологічну послідовність появи закладок та особливості морфогенезу кісток лицевого відділу черепа людини.

## Матеріал і методи

Досліджено препарати 20 зародків та 25 передплідів людини віком від 4-го до 12-го тижнів ВУР (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)) з архівних фондів кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Періоди ВУР систематизовані за ТКД згідно класифікації Хватова Б.П. і Шаповалова Ю.Н. (1969). Застосовано комплекс класичних та сучасних методів морфологічного дослідження: виготовлення серій послідовних гістологічних зрізів, мікроскопія, морфометрія, тривимірне реконструювання.

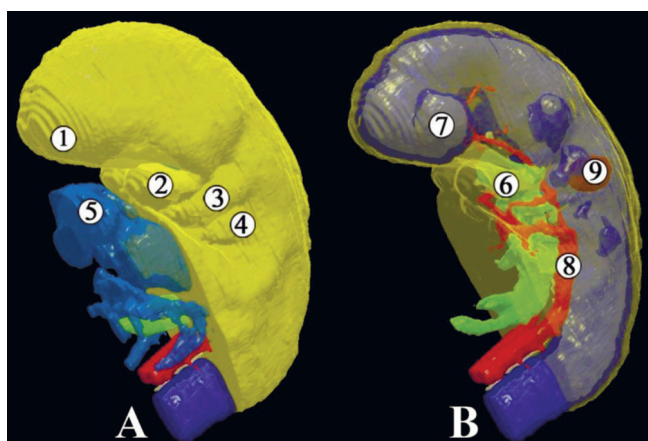
Дослідження проводилося відповідно до основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ICH GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС №609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012.

Робота виконується в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Закладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет» на тему «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статево-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

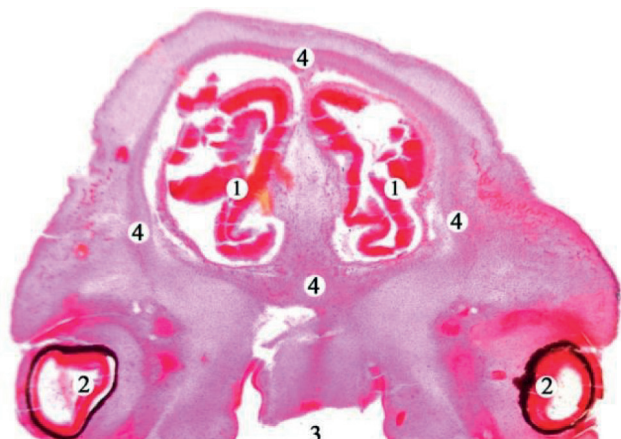
## Результати дослідження та їх обговорення

На нашому матеріалі з'ясовано, що кістки лицевого відділу черепа виникають з мезенхіми п'яти лицевих виступів, які добре помітні на тривимірних комп'ютерних реконструкціях 4-тижневих зародків людини. Джерелами розвитку лицевих структур є лобовий відросток, парні нижньощелепна та під'язикова зяброві дуги. Наприкінці 4-го тижня ВУР помітні два відростка нижньощелепної зябрової дуги – верхньо- та нижньощелепний (рис. 1). Всі ці мезенхімальні випинання оточують стомодеум – первинну ротову порожнину, яка каудально відмежована від первинної кишки ротоглотковою мембраною. Лобовий відросток та зяброві дуги вкриті ектодермою і містять всередині мезенхіму, яка є джерелом розвитку кісткових, хрящових і судинних структур лицевої ділянки голови.

У цей період ВУР мезенхіма, яка походить з нервового гребеня та потиличних склеротомів, оточує головний мозок і утворює капсулу (рис. 2). Конденсована мезенхіма передньої частини ектоменінгеальної капсули (попереду від зачатка гіпофіза) має нейроектодермальне походження, а її зовнішній шар (ектоменінкс) формує спланхнокраніум – зачаток кісток лицевого відділу черепа (лобової, слъзової, виличної, носової кісток, леміша, верхньої і нижньої щелеп), і скостеніває як перетинчастим, так і хрящовим шляхом.



**Рис. 1.** Тривимірна комп'ютерна реконструкційна модель верхньої половини ембріона людини (4,5 мм ТКД, 4-й тиждень ВУР). Ліва бічна проекція. А – зовнішні контури, Б – внутрішні структури. Збільшення  $\times 12:1$  – лобовий відросток; 2 – верхньощелепний відросток першої зябрової дуги; 3 – нижньощелепний відросток першої зябрової дуги; 4 – під'язикова зяброва дуга; 5 – серце; 6 – передня кишка; 7 – кардинальні вени; 8 – ліва дорсальна аорта.



**Рис. 2.** Фронтальний зріз голови 4-тижневого зародка людини 5,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. Зб.  $\times 50$ :

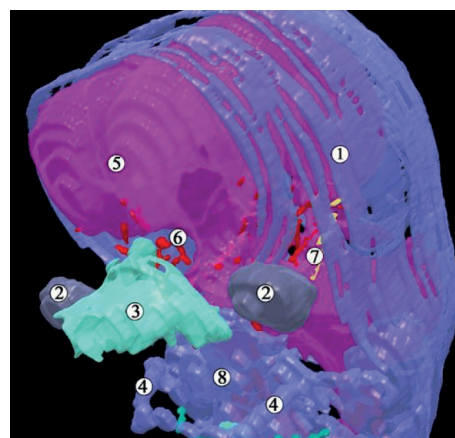
1 – головний мозок; 2 – зачатки очних яблук; 3 – зачаток носової порожнини; 4 – мезенхімальна капсула (ектоменінкс).

На 5-му тижні ВУР, разом із утворенням зорових і носових плакод, починається процес зрощення похідних лицевих виступів (лобового відростка, присередніх і бічних носових відростків верхньощелепного відростка та нижньощелепного відростка I зябрової дуги та під'язикової зябрової дуги), у результаті чого виникають носові ямки і первинна носова порожнина.

На 6-му тижні ВУР нижньощелепні відростки I зябрової дуги зливаються по серединній лінії, утворюючи зачаток нижньої щелепи. Порушення процесів проліферації, злиття та трансформації зябрового апарату на 5-6-му тижнях ВУР призводить до появи тяжких УВР, зокрема, cleft lip.

На 7-му тижні ВУР починається диференцію-

вання мезенхімоцитів ектоменінгеальної капсули в хондробласти, і на 8-му тижні ВУР хрящовий зачаток черепа стає безперервною структурою, з якої розвиваються основа черепа та хрящова носова капсула (ектоетmoid) (рис. 3). Носова капсула є джерелом розвитку решітчастої кістки, носової перегородки та нижньої носової раковини.



**Рис. 3.** Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур голови 7-тижневого передплота людини 15,0 мм ТКД. Ліва передньо-бічна проекція. Зб.  $\times 25$ : 1 – зачаток кісток склепіння черепа; 2 – очні яблука; 3 – носова капсула; 4 – хрящі Меккеля; 5 – головний мозок; 6 – кровоносні судини; 7 – зоровий нерв; 8 – зачатки кісток основи черепа.

Нижня щелепа формується як перетинчастим, так і хрящовим остеогенезом за допомогою моделі – хряща Меккеля (рис. 4). Тіло нижньої щелепи скостеніває перетинчастим шляхом упродовж 6-7-го тижнів ВУР з незалежних осередків осифікації (підборідних кісточок) у ділянці майбутнього симфізу нижньої щелепи.

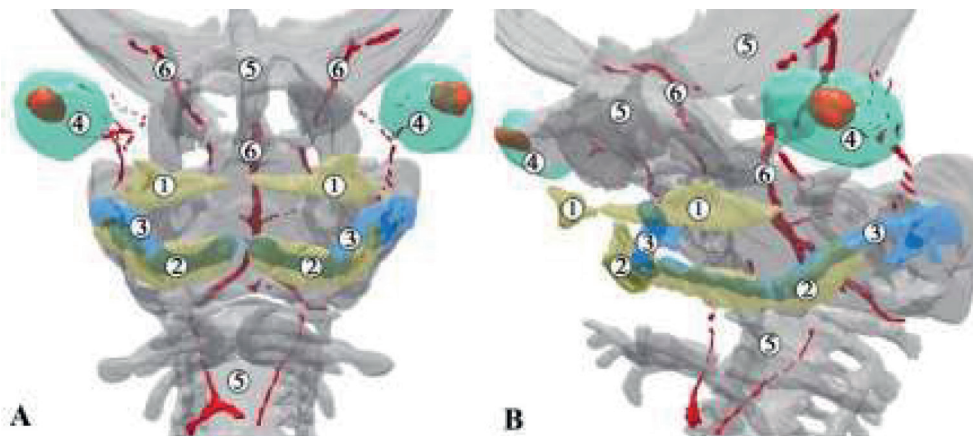
У 7-тижневих передплодів людини 19,0-20,0 мм ТКД верхньощелепні, присередній та бічний носові відростки, стикаються між собою, що призводить до завершення морфогенезу верхньої щелепи. На цій стадії ВУР остеогенні острівці спостерігаються рідко (порівняно з нижньою щелепою), а хрящові зачатки повністю відсутні.

На 8-му тижні ВУР вперше виявляється центр скостеніння у надбрівній ділянці лобової кістки, дещо вище її надочномкового краю. Обидва сегменти зачатка лобової кістки розділені міжлобовим швом. Лобова, слъзова, носова кістки, леміш, а також передщелепна частина (різцева кістка) верхньої щелепи походять від мезенхіми нижньощелепної зябрової дуги. Верхня щелепа і вилична кістка походять з мезенхіми верхньощелепного відростка, тоді як нижня щелепа і барабанна частина скроневої кістки походять з мезенхіми нижньощелепного відростка I зябрової дуги.

На 9-му тижні ВУР відбуваються активні процеси остеогенезу в нижній щелепі, в результаті яких формується її основа, тоді як вінцевий і виростковий відростки осифікуються шляхом хрящового остеогенезу із вторинних центрів, які з'являються після 10-го тижня ВУР. Кісткові перегородки в нижній щелепі, які розташовані з

обох вентро-латеральних поверхонь хряща Меккеля, зближуються одна з одною в дистальному напрямку. Апозиційний ріст кісткової тканини нижньої щелепи в щелепно-лицевому апараті

поступово формує лицеву частину голови. Отже, нижня щелепа має здатність рости у двох напрямках – по серединній лінії і латерально в ділянці виростків.



**Рис. 4.** Тривимірна комп'ютерна реконструкція верхньої частини 7-тижневого передплода людини 17,0 мм ТКД. А – передня проекція, Б – ліва передньо-бічна проекція. Збільшення x12: 1 – кісткова тканина верхньої щелепи; 2 – кісткова тканина нижньої щелепи; 3 – хрящ Меккеля; 4 – очні яблука; 5 – зачатки кісток черепа; 6 – кровеносні судини.

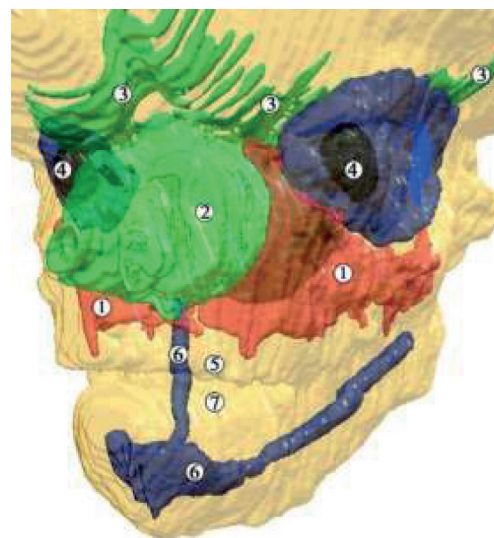
Нижня носова раковина осифікується з одного хрящового осередку впродовж 5-го місяця ВУР в ділянці бічної частини носової капсули. Згодом кожна нижня носова раковина відділяється від носової капсули, утворюючи окрему кістку. Кожна носова кістка скостеніває з одного хрящового осередка на початку 9-го тижня ВУР, а слізні кістки осифікується з одного перетинчастого центру протягом 12-го тижня ВУР.

Носова перегородка осифікується перетинчастим шляхом, починаючи зверху і ззаду, утворюючи перпендикулярну пластинку решітчастої кістки. Хрящ носової перегородки у плодів людини неосифікований. Леміш скостеніває у шарі сполучної тканини, яка вкриває з обох боків нижній задній край хрящової носової перегородки. На 8-му тижні ВУР з боків від серединної лінії з'являються осередки скостеніння, а до 12-го тижня ВУР ці центри з'єднуються під хрящем, утворюючи борозну для хряща носової перегородки. Зрощення кісткових пластинок просувається вперед і вгору, оскільки проміжний хрящ повільно розсмоктується.

Верхньощелепна, вилична та піднебінна кістки розвиваються шляхом перетинчастої осифікації. Кожна верхня щелепа осифікується з єдиного центру скостеніння, який з'являється на 6-му тижні ВУР дещо вище ікла (рис. 5). У подальшому скостеніння поширюється на решту верхньої щелепи. Вилична кістка осифікується з єдиного центру скостеніння, який з'являється на 8-му тижні ВУР. Скостеніння кожної піднебінної кістки також відбувається на 8-го тижня ВУР з єдиного центру, який з'являється в мезенхімі в перпендикулярній пластинці, після чого скостеніння поширюється на всі частини кістки.

До 10-го тижня ВУР все ще триває фронтальна переорієнтація орбіти, міжочномкова відстань зменшується порівняно з шириною лицевого відділу голови. Фронталізація лица сприяє

консолідації основних лицевих зачатків, і лице передплодів на цьому етапі ВУР набуває антропоморфного вигляду. У 10-тижневих передплодів людини (42,0-52,0 мм ТКД) скостеніння очномкової пластинки лобової кістки починається з присереднього її відділу. У цей період ВУР виникають осередки скостеніння також у слъзовій кістці та очномкової пластинці великого крила клиноподібної кістки (рис. 6).

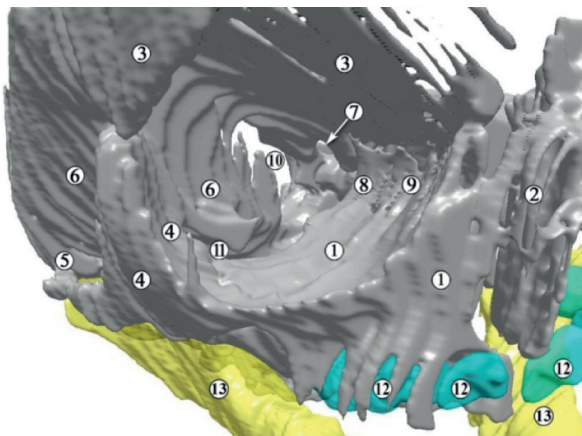


**Рис. 5.** Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови 10-тижневого передплода людини 48,0 мм ТКД. Ліва передньо-бокова проекція. Збільшення x10:

1 – верхня щелепа; 2 – хрящова носова капсула; 3 – зачатки кісток черепа; 4 – очні яблука; 5 – м'які тканини верхньої губи; 6 – хрящ Меккеля; 7 – м'які тканини нижньої губи.

У передплодів людини 12 тижня ВУР продовжується формування нижньо-щелепних виростків, оскільки вони виходили з кутів нижньої

щелепи в дорсо-краніальному напрямку. Тверда основа гілок нижньої щелепи складається з гіалінового хряща, який поступово заміщується кістковою тканиною.



**Рис. 6.** Тривимірна комп'ютерна реконструкція правої очної ямки 11-тижневого передплота людини (60,0 мм ТКД). Передня проекція. Зб.: x25:

1 – верхня щелепа; 2 – носова кістка; 3 – лобова кістка; 4 – вилична кістка; 5 – виличний відросток скроневої кістки; 6 – велике крило клиноподібної кістки; 7 – зоровий канал; 8 – решітчаста кістка; 9 – слъзова кістка; 10 – верхня очноямкова щілина; 11 – нижня очноямкова щілина; 12 – зачатки зубів; 13 – нижня щелепа.

Отримані дані щодо формування верхньощелепних відростків корелюють з дослідженням, проведеним за допомогою ультразвуку на плодах без уроджених вад [17]. Тривимірні методи дослідження пренатального розвитку, отримані з серій сонографічних зображень чи послідовних гістологічних зрізів, вважаються найбільш достовірними. Наші дані щодо формування стомодеуму та нижньої щелепи відрізняються від інших джерел, але все ж таки вкладаються в рамки кінця ембріонального періоду [19, 20] – вважається, що 5-й тиждень ВУР є ключовим періодом формування нижньої стінки стомодеуму із злиттям нижньощелепних відростків. Крім того, в проведеному дослідженні не було детально розглянуто формування окістя, але терміни фор-

мування осередків скостеніння та їх поширення в передплодовому періоді корелює з іншими роботами [17, 19]. Найбільш ранні джерела зачатків нижньої та верхньої щелеп у вигляді зябрових дуг корелюють з іншими роботами [21, 22], так само як і приблизний час формування хряща Меккеля [7, 10, 15] та мезенхімної закладки очної ямки [20, 23, 24, 25].

### Висновки

1. Порушення процесів, проліферації, злиття та трансформації зябрового апарату на 5-6-му тижнях внутрішньоутробного розвитку призводить до появи тяжких вад, зокрема, незрощення верхньої губи, коміркового відростку та піднебіння.

2. Конденсована мезенхіма передньої частини ектоменінгеальної капсули (попереду від зачатка гіпофіза) має нейроектодермальне походження, а її зовнішній шар (ектоменінкс) формує спланхнокраніум – зачаток кісток лицевого відділу черепа (лобової, слъзової, виличної, носової кісток, леміша, верхньої і нижньої щелеп), і скостеніває як перетинчастим, так і хрящовим шляхом.

3. Лобова, слъзова, носова кістки, леміш, а також передщелепна частина верхньої щелепи походять від мезенхіми нижньощелепної зябрової дуги. Верхня щелепа і вилична кістка походять з мезенхіми верхньощелепного відростка, тоді як нижня щелепа і барабанна частина скроневої кістки походять з мезенхіми нижньощелепного відростка I зябрової дуги.

4. Часові проміжки, протягом яких відбуваються активні проліферативні зміни та диференціація зачатків (7 та 10 тижні пренатального розвитку людини) можуть бути класифіковані як критичні періоди розвитку кісткових зачатків черепа людини з можливою появою уроджених вад розвитку.

### Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити закономірності конституційної морфології лицевого відділу голови у постнатальному періоді онтогенезу людини.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

### Література

1. Choudhary G, Udayasankar U, Saade C, Winegar B, Maroun G, Chokr J. A systematic approach in the diagnosis of paediatric skull lesions: what radiologists need to know. *Pol J Radiol* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];84:e92-111. Available from: <https://www.polradiol.com/Journal/-126/pdf-35895-10?filename=A%20systematic%20approach.pdf> doi: 10.5114/pjr.2019.83101
2. Li X, Su L, Wang D, Gui Z, Jiang M, Yang X, et al. Clinical and imaging features of intraosseous arteriovenous malformations in jaws: a 15-year experience of single centre. *Sci Rep* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];10(1):12046. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68967-3.pdf> doi: 10.1038/s41598-020-68967-3
3. Mermans JF, Ghasemi SM, Lissenberg-Witte BI, Don Griot JPW. The Reproducibility of the Jaw Index in the Measurement of Healthy Newborns. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(5):574-80. doi: 10.1177/1055665619885726
4. Ryznychuk MA, Lastivka IV, Kryvchanska MI, Luchko EN. Congenital Hydrocephalus in Northern Bukovina: Probability and Risk Factors. *Gazi Medical Journal*. 2019;30(3):241-5.
5. Lanovenko O. Dynamics of frequency and peculiarities of the structure of congenital malformations in South Ukraine (monitoring study). *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2021;7(1):5-11. doi:10.11603/ijmmr.2413-6077.2021.1.12465
6. Kitova TT, Kitov BD, Uchikova EH, Ahmad NT. Maternal age-a risk factor for congenital hydrocephalus. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2020;47(2):257-61 <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2020.02.5199>
7. Rynhach NO, Moiseenko RO. Calculation of loss of child mortality in Ukraine as an instrument for estimation of achievements of sustainable development goals in Ukraine. *Wiad Lek*. 2019;72(5);2:1145-9.
8. Lipowicz A, Wolański W, Kawlewska E, Zwolska P, Kulesa-Mrowiecka M, Dowgierd K, et al. Evaluation of Mandibular Growth and Symmetry in Child with Congenital Zygomatic-Coronoid Ankylosis. *Symmetry* [Internet]. 2021[cited 2023 Apr

- 28];13(9):1634. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-8994/13/9/1634> doi: 10.3390/sym13091634
9. Kamburova SA. Effect of surgical manipulation in morphometric growth of maxillofacial area at children with congenital lip and palate splits at I and II period of childhood. *Annals of R.S.C.B.* 2021;25(4):1853-8.
10. Kamburova SA. Statistical Processing Of Morphometric Measurements Of Craniofacial Area Of Children With Congenital Cleft Labia And Palate I And II Of The Childhood Period. *Texas Journal of Multidisciplinary Studies.* 2022;5:218-22.
11. Barbosa MDG, Castelo PM, Ferreira CLP, Haddad DS, Chiari BM, Santana MV, et al. Congenital heart disease in children: Orofacial myofunctional aspects, eating behavior and facial temperature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];131:109883. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165587620300252?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109883
12. Schultze-Mosgau S. Vascular reconstruction of congenital craniofacial defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];48(1):24. Available from: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(19\)30176-6/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(19)30176-6/fulltext) doi: 10.1016/j.ijom.2019.03.070
13. Zimmerer RM, Sander AK, Schönfeld A, Lethaus B, Gellrich NC, Neuhaus MT. Congenital Mandibular Hypoplasia: Patient-Specific Total Joint Replacement as a Line Extension in the Treatment of Complex Craniofacial Anomalies. *J Maxillofac Oral Surg.* 2023;22(2):410-8. doi: 10.1007/s12663-022-01780-9
14. Ruggiero J, Zocchi J, Gallo S, Pietrobon G, De Bernardi F, Bignami M, et al. Congenital Anterior Skull Base Encephaloceles: Long-Term Outcomes After Transnasal Endoscopic Reconstruction. *World Neurosurg* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];143:e324-33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875020316491?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.128
15. Xu J, Liu W, Deng X, Yang D, Li B, Chen K. Effects of mandibular distraction osteogenesis on anesthetic implications in children with hemifacial microsomia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(7):823-32. doi: 10.1111/aas.14073
16. Al Kaissi A, Ryabykh S, Nassib N, Bouchoucha S, Benjema L, Rejeb I, et al. Craniofacial Malformations as Fundamental Diagnostic Tools in Syndromic Entities. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 Apr 28];12(10):2375. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/10/2375> doi: 10.3390/diagnostics12102375
17. Grill FD, Behr AV, Rau A, Ritschl LM, Roth M, Bauer FX, et al. Prenatal intrauterine maxillary development - An evaluation with three-dimensional ultrasound. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(7):1077-82. doi: 10.1016/j.jcms.2019.01.029
18. Choudhary G, Udayasankar U, Saade C, Winegar B, Maroun G, Chokr J. A systematic approach in the diagnosis of paediatric skull lesions: what radiologists need to know. *Pol J Radiol* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];84:e92-111. Available from: <https://www.polradiol.com/A-systematic-approach-in-the-diagnosis-of-paediatric-skull-lesions-what-radiologists-need-to-know,126,35895,1,1.html> doi: 10.5114/pjr.2019.83101
19. Kabak SL, Zhuravleva NV, Melnichenko YM. Human Mandible Prenatal Morphogenesis. *Journal of Morphological Sciences* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];36(02):057-062. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1685456> doi: 10.1055/s-0039-1685456
20. Gruber EA, Dover MS. Craniofacial Syndromes. In: Carachi R, Doss SHE, editors. *Clinical Embryology: An Atlas of Congenital Malformations.* 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2019. p. 133-42.
21. Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M, Simon M, Matos PAW, Doulis A, et al. Fetal Development of the Orbit. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022;239(1):27-36. doi: 10.1055/a-1717-1959
22. Sweta P, Thailavathy D, Sweta KD. Growth Mandible And Temporomandibular Joint. *Eur J Mol Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];7(08):1819-23. Available from: [https://ejmcm.com/article\\_4493\\_3baedfb3fbab25b43e9ac577f5c12d59.pdf](https://ejmcm.com/article_4493_3baedfb3fbab25b43e9ac577f5c12d59.pdf)
23. Chaurasia V, Tiwari R, Singh V, Agarwal P, Thanvi G. A Rare Case of Arteriovenous Malformation of Mandible: A case report. *Journal of Mahatma Gandhi University of Medical Sciences & Technology* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];4(1):15. Available from: <https://www.jmgumst.com/abstractArticleContentBrowse/JMGUMST/21253/JPJ/fullText> doi: 10.5005/jp-journals-10057-0100
24. Li T, Jia R, Fan X. Classification and treatment of orbital venous malformations: an updated review. *Front Med.* 2019;13(5):547-55. doi: 10.1007/s11684-018-0623-2
25. Lyons C, Lambert S, editors. *Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 6th ed. Elsevier; 2022. Chapter 26, Craniofacial abnormalities; 284 p.

## PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF THE HUMAN FACIAL REGION OF SKULL

*O.V. Tsyhykalo, I.S. Popova, R.R. Dmytrenko, N.B. Kuzniak, V.A. Honcharenko*

**Bukovinian State Medical University  
(Chernivtsy, Ukraine)**

### Summary

**Introduction.** Elucidation of the peculiarities of the morphogenesis of the structures of the human maxillofacial region does not lose its relevance among scientists-anatomists, embryologists, maxillofacial and pediatric surgeons, which is explained by a rather large congenital pathology of the structures of the human face, which rank third among all congenital malformations (CMF). Morphological studies of the sources of rudiments and the chronological sequence of the appearance of the bones of the facial part of the human head, clarifying the critical periods of their development will contribute development of new and improvement of existing methods of early diagnosis and effective surgical correction of CMF of the face.

**The aim of the study.** The aim of this paper was to clarify the sources, to find out the chronological sequence of the appearance of rudiments and the peculiarities of the morphogenesis of the bones of the facial part of the human skull.

**Material and methods.** Specimens of 20 embryos and 25 human pre-fetuses aged from 4 to 12 weeks of intrauterine development (IUD) (4.0-80.0 mm parietal-coccygeal length (PCL)) were studied. A complex of classical and modern methods of morphological research is applied: making and studying a series of consecutive histological sections, microscopy, morphometry, three-dimensional reconstruction.

The investigations were performed keeping to the major regulations of the Resolution of the First National Congress on Bioethics «General Ethic Principles of Experiments on Animals» (2001), ICH GCP (1996), the European Union Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (18.03.1986), the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EU Directives №609 (24.11.1986), the Orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009, №944 dated 14.12.2009, № 616 dated 03.08.2012.

The work is carried out within the framework of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Institution of higher education "Bukovinian State Medical University" "Structural and functional peculiarities of tissues and organs in ontogenesis, regularities of variant, constitutional, sex-, age-related and comparative human morphology". State registration number: 0121U110121. Terms of execution: 01.2021-12.2025.

**Results.** Sources of facial structures – mesenchyme of five facial evaginations (frontal process, paired mandibular and hyoid branchial arches) are determined on specimens of 4-week aged human embryos. At the end of the 4th week of IUD, two processes of the mandibular branchial arch are visible – maxillary and mandibular, and the brain is surrounded by an ectomeningeal capsule, the source of which is mesenchyme of neuroectodermal origin. Its outer layer (ectomeninx) forms the splanchnocranium – the rudiment of the bones of the facial part of the skull, which ossifies in both a membranous and cartilaginous way. In the 5th week of IUD, the process of fusion of the derivatives of facial evaginations begins. In the 6th week of IUD, the mandibular processes of the I branchial arch merge along the midline, forming the rudiment of the mandible. At the 7th week of IUD, the ectomeningeal capsule differentiates into a cartilaginous structure, which at the 8th week of IUD becomes continuous around the brain and gives the sources of the bones of the base of the skull and the cartilaginous nasal capsule. The nasal capsule is the source of development of the ethmoid bone, nasal septum, and lower concha. At the 7th week of IUD the maxillary, medial, and lateral nasal processes connect with each other, which leads to the completion of the morphogenesis of the maxilla. In the 8th week of IUD, the center of ossification is first detected in the suprabrow region of the frontal bone rudiment. In the 9th week of IUD, active processes of osteogenesis occur in the mandible, as a result of which its base is formed, while the coronal and condylar processes are ossified by cartilaginous osteogenesis from secondary –centers that appear after the 10th week of IUD. Each nasal bone ossifies from one cartilaginous center at the beginning of the 9th week of IUD, and the lacrimal bones ossify from one membranous center during the 12th week of IUD.

### Conclusions

1. Disruption in the processes of proliferation, fusion and transformation of the branchial apparatus at the 5-6th weeks of intrauterine development leads to the appearance of severe defects, in particular, cleft upper lip, alveolar process and palate.

2. The condensed mesenchyme of the front part of the ectomeningeal capsule (in front of the pituitary gland) has a neuroectodorsal origin, and its outer layer (ectomeninx) forms the splanchnocranium – the source of the bones of the facial part of the skull (frontal, lacrimal, zygomatic, nasal bones, vomer, maxilla and mandible), and ossifies in both a membranous and cartilaginous way.

3. The frontal, lacrimal, nasal bones, vomer, as well as the premaxillary part of the maxilla (incisive bone) originate from the mesenchyme of the mandibular branchial arch. –The maxilla and the zygomatic bone originate from the mesenchyme of the maxillary process, while the mandible and the tympanic part of the temporal bone originate from the mesenchyme of the mandibular process of the 1st branchial arch.

4. Time intervals during which active proliferative changes and differentiation of embryos occur (7 and 10 weeks of human prenatal development) can be classified as critical periods of development of bone rudiments of the human skull with the possible appearance of congenital malformations.

**Keywords:** Embryonic Development; Facial Part of the Skull; Membranous and Cartilaginous Osteogenesis; Human.

### Контактна інформація:

**Цигикало Олександр Віталійович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

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

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

**Попова Ірина Сергіївна** – PhD, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: popova\_i@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1234-3855>

**Researcher ID:** C-6366-2017

**Scopus Author ID:** 57195926995

**Дмитренко Роман Романович** – к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: dmytrenko\_roman@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>

**Researcher ID:** D-5584-2017

**Scopus Author ID:** 57206893715

**Наталія Богданівна Кузник** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: kuzniak\_nataliia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>

**Researcher ID:** D-5101-2017

**Scopus Author ID:** 57208746368

**Гончаренко Валентина Анатоліївна** – к.мед.н., асистент кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: honcharenko\_valentyna@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-7276-9052>

**Researcher ID:** D-5571-2017

**Scopus Author ID:** 57225063778

### Contact Information:

**Olexandr Tsyhykalo** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

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

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

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

**Iryna Popova** – PhD, associate professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: popova\_i@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1234-3855>

**Researcher ID:** C-6366-2017

**Scopus Author ID:** 57195926995

**Roman Dmytrenko** – PhD, associate professor, Department of Dentistry and Maxillofacial surgery Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: dmytrenko\_roman@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>

**Researcher ID:** D-5584-2017

**Scopus Author ID:** 57206893715

**Nataliia B. Kuzniak** – MD, professor, head of the Department of Dentistry and Maxillofacial surgery, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: kuzniak\_nataliia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>

**Researcher ID:** D-5101-2017

**Scopus Author ID:** 57208746368

**Valentyna Honcharenko** – PhD, associate professor, Department of Pediatric Dentistry, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: honcharenko\_valentyna@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-7276-9052>

**Researcher ID:** D-5571-2017

**Scopus Author ID:** 57225063778

