

УДК: 611.2.013-053.13

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.2.60.2026.33

КРИТИЧНІ ПЕРІОДИ МОРФОГЕНЕЗУ  
ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ

**А. А. Ходоровська, Т. О. Семенюк,  
Г. М. Чернікова, Н. П. Пентелейчук,  
В. М. Ходоровський**

Буковинський державний медичний університет  
(Україна, м. Чернівці)

**Резюме.**

Розвиток дихальної системи людини охоплює ембріональний, плодовий та постнатальний періоди. Критичні періоди формування трахеобронхіального дерева та альвеол відзначаються високою чутливістю до внутрішніх і зовнішніх чинників, що можуть спричинити тяжкі вроджені патології. Дослідження цих періодів відкриває нові можливості для розуміння механізмів розвитку та регенерації легень, що має важливе значення для удосконалення діагностики, профілактики та лікування захворювань дихальної системи.

**Метою дослідження** було визначити ключові критичні періоди морфогенезу дихальної системи людини, проаналізувати вплив зовнішніх і внутрішніх чинників на дані процеси та обґрунтувати важливість профілактики морфофункціональних порушень впродовж критичних періодів.

**Матеріал та методи дослідження.** Для дослідження було використано мікропрепарати 20 зародків людини 4,0-13,5 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) з колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Застосували комплекс методів морфологічного дослідження, який включав мікроскопію, морфометрію та статистичний аналіз. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 5 від 19.02.2026 р.) порушень морально – правових норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу, структурно-функціональної організації та анатомічної мінливості органів і утворень різних ділянок тіла і систем організму людини та експериментальних тварин» (державний реєстраційний номер 0126U003125, терміни виконання 01.2026-12.2030 рр).

**Результати.** Встановлено, що період 4-8 тижнів внутрішньоутробного розвитку є найбільш критичним для формування дихальної системи. Саме в цей період закладаються дихальні шляхи, формується асиметрія бронхіального дерева, відбувається клітинна диференціація, гістогенез, міогенез та ангіогенез. Адаже порушення цих процесів під дією генетичних чи тератогенних факторів спричиняє тяжкі вроджені вади, що підвищують ризик неонатальної смертності. Саме тому розуміння закономірностей раннього морфогенезу має практичне значення для пренатальної діагностики, прогнозування респіраторних ризиків та розробки методів лікування.

**Висновки.** 1. Період з 4-го по 8-й тиждень внутрішньоутробного розвитку є визначальним та найбільш критичним етапом морфогенезу дихальної системи, тому що в цей час відбувається закладка дихальних шляхів, формується базова асиметрія бронхіального дерева, розпочинається диференціація клітин та гістогенез тканин стінки бронхів, міогенез та локальний ангіогенез, що закладає основу для подальшого морфофункціонального розвитку легень. 2. Отримані результати розширюють сучасні уявлення ембріології про складні просторово-часові механізми взаємодії між епітеліальними та мезенхімальними структурами. Ці процеси виступають ключовою рушійною силою раннього органогенезу, визначаючи напрямки клітинної диференціації та формування морфологічної асиметрії дихальної системи. 3. Детальне розуміння критичних періодів розвитку має фундаментальне значення для перинатології та неонатології, адже порушення нормального перебігу морфогенезу саме на цих етапах, під впливом генетичних чи тератогенних факторів, призводить до тяжких вроджених вад, включно з атрезіями та аномаліями розгалуження бронхіального дерева, що є одними з провідних причин високої неонатальної смертності. 4. Знання закономірностей раннього розвитку дихальної системи необхідне для вдосконалення алгоритмів пренатальної діагностики, точнішого прогнозування респіраторних ризиків у недоношених немовлят, а також для розробки новітніх терапевтичних і регенеративних стратегій. Це відкриває перспективи зниження рівня неонатальної смертності та покращення сучасних підходів до лікування патологій дихальної системи.

**Ключові слова:** морфогенез дихальної системи; критичні періоди розвитку; бронхіальне дерево; зародки людини.

**Вступ**

Розвиток дихальної системи людини є складним багаступеневим процесом, що охоплює зародковий, плодовий та постнатальний періоди, впродовж яких відбуваються послідовні морфогенетичні зміни, клітинна диференціація та формування функціонально зрілих структур, які забезпечують газообмін та життєдіяльність організму. Починаючи з 3-4-го тижня ембріонального розвитку формується респіраторний дивертикул, що стає основою для закладки трахеоброн-

хіального дерева [1, 2, 3]. Подальший розвиток характеризується складними процесами розгалуження бронхів, формуванням бронхіол та альвеол, що визначають майбутню функціональність легень [4, 5, 6]. До впливу зовнішніх чинників, зокрема інфекцій, тератогенних речовин, гіпоксії чи будь-яких інших є найчутливішими критичні періоди ембріогенезу дихальної системи, що призводять до порушень закладки органів з розвитком тяжких вроджених вад, зокрема атрезії трахеї або дисплазії бронхів [7, 8]. Дані вади, у свою чергу, є одними

із вагомих причин неонатальної смертності та розвитку хронічних захворювань дихальної системи у дітей. Сучасні дослідження із застосуванням одноклітинного аналізу та створення клітинних мап ембріональної легені дозволяють детально вивчати формування різних ділянок легені, поступові зміни клітин та процеси, що керують їх розвитком [9, 10, 11]. Виявлено ключові сигнальні шляхи, які визначають напрямки клітинної диференціації та морфогенез альвеол [12, 13, 14]. Також слід відзначити важливу роль мезенхімних клітин, що беруть участь у розвитку, регенерації та утворенні фіброзних змін у постнатальному періоді, коли активація стає патологічною [15, 16]. Дослідження розвитку дихальної системи показують, що будова бронхіального дерева та альвеол сформувалася як результат пристосування організму до ефективного газообміну [17, 18, 19]. У дистальних відділах легень ідентифіковано мультипотентні секреторні клітини та клітини-попередники, які здатні диференціюватися у два різні типи й забезпечувати регенерацію альвеолярного епітелію. Це відкриває перспективи для клітинної терапії та відновлення функцій легень у випадках пошкодження [20, 21]. Тому, дослідження критичних періодів розвитку дихальної системи має фундаментальне значення для медицини та біології, що дозволить зрозуміти вплив генетичних та зовнішніх факторів на формування респіраторного апарату. Це є основою для вдосконалення діагностики, профілактики та терапії вроджених патологій, а також для розробки нових методів до лікування передчасно народжених дітей [22, 23, 24].

### Мета дослідження

Визначити ключові критичні періоди морфогенезу дихальної системи людини, проаналізувати вплив зовнішніх і внутрішніх чинників на дані процеси та обґрунтувати важливість профілактики морфофункціональних порушень впродовж критичних періодів.

### Матеріали та методи

Для дослідження було використано мікропрепарати 20 зародків людини 4,0-13,5 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) з колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Застосували комплекс методів морфо-

логічного дослідження, який включав мікроскопію, морфометрію та статистичний аналіз.

Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 5 від 19.02.2026 р.) порушень морально-правових норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу, структурно-функціональної організації та анатомічної мінливості органів і утворень різних ділянок тіла і систем організму людини та експериментальних тварин» (державний реєстраційний номер 0126U003125, терміни виконання 01.2026-12.2030 рр.).

### Результати та їх обговорення

Розвиток дихальної системи людини починається на 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку, коли вперше спостерігається закладка її основних структурних компонентів. У цей період ембріогенезу із вентральної стінки передньої кишки формується виріст – трахеобронхіальна брунька. На досліджених серіях гістологічних препаратів ембріонів довжиною 5,0 і 6,0 мм ТКД зачаток вже добре виражений та має вигляд непарного утворення, який відходить під гострим кутом від вентральної стінки передньої кишки і розташовується попереду від останньої. Уся закладка дихального апарату має неправильну колбоподібну форму з звуженим верхнім полюсом (132,0 мкм у ембріона 5,0 мм ТКД та 220,0 мкм у ембріона 6,0 мм ТКД) та різко розширеним нижнім (380,0 мкм у ембріона 5,0 мм ТКД та 760,0 у ембріона 6,0 мм ТКД). Поздовжній розмір закладки відповідно дорівнює 485,0 мкм та 880,0 мкм. Будова зачатка на даній стадії розвитку дуже проста і основну його масу складає мезенхіма, клітини якої розташовуються достатньо компактно. Зовні цей зачаток оточений спланхноплеврою, а з внутрішньої сторони мезенхіми є епітеліальна трубка, яка сполучається з просвітом передньої кишки. Дистальний кінець епітеліальної трубки для закладки головних бронхів розгалужується на два канали майже однакового діаметру, які сліпо закінчуються. Морфометричні дані трахеї та головних бронхів у зародків 5,0 мм ТКД та 6,0 мм ТКД наведені у таблиці.

Таблиця

### Морфометричні показники окремих структур повітряноних шляхів дихальної системи під час їхнього морфогенезу

Назва структур	5,0 мм ТКД зародка	6,0 мм ТКД зародка
Довжина трахеї	265 мкм	396 мкм
Довжина правого бронху	180 мкм	246 мкм
Довжина лівого бронху	206 мкм	292 мкм
Діаметр трахеї	88 мкм	92 мкм
Діаметр головних бронхів	60 мкм	68 мкм

Трахея та головні бронхи схожі за будовою та вистелені високим багаторядним епітелієм, ядра клітин якого мають округлу форму, розміром 4-6 мкм в діаметрі і на зрізах товщиною 10 мкм утворюють 3-4, а іноді і 5 рядів. Ядра розташовані в цитоплазмі на апікаль-

ному полюсі клітини, а протоплазматична частина – ближче до базальної мембрани, тобто в базальному полюсі. Межі між клітинами епітелію при забарвленні гематоксиліном та еозином виявляються не чітко. Під базальною мембраною візуалізуються клітини мезен-

хімі без ознак диференціації. Слід зазначити, що в різних ділянках мезенхімного зачатка спостерігаються скупчення формених елементів крові у вигляді островців внутрішньоорганного кровотворення. Кровоносні судини на цьому етапі розвитку ще не виявляються. У результаті проведення морфологічного описового дослідження виявлено, що вже на ранніх стадіях розвитку

дихальних шляхів відбувається з двох ембріональних зачатків, а саме: з ентодермального та мезенхімного. Слід звернути увагу (рис. 1), що з ентодермального зачатку утворюються дві епітеліальні трубки, а мезенхіма оточує суцільним шаром закладку трахеї та головних бронхів, переходячи без різкої межі в мезенхіму кишкової трубки.



**Рис. 1.** Сагітальний зріз зародка людини 4,5 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. Фото мікропрепарату. 36. х55:

1 – закладка трахеї; 2 – закладка лівого головного бронха; 3 – печінковий дивертикул; 4 – серце; 5 – голова; 6 – зачаток нижньої щелепи; 7 – аорта; 8 – зачаток хребтового стовпа; 9 – мезонефрос; 10 – первинна кишка.

У зародка 7,1 мм ТКД довжина закладки правого головного бронха дорівнює 300,0 мкм, лівого – 346,0 мкм, діаметр кожного не перевищує 100,0 мкм. Товщина шару мезенхіми, що оточує головні бронхи, коливається від 110,0 мкм (медіальне півколо) до 220,0 мкм (латеральне півколо). Просвіт бронхів вистелений високим багаторядним епітелієм, розташованим на добре вираженій базальній мембрані. Товщина епітеліального шару досягає 28,0 мкм. Ядра епітеліоцитів мають округлу та дещо видовжену форму розміром 4,0-6,0 мкм та на зрізах товщиною 10,0 мкм розташовуються переважно в 3 та інколи і в 4 ряди. Більшість ядер займає апікальне положення в клітинах, а межі клітин виражені нечітко. Розгалуження головних бронхів на гілки ще не виявляється.

У зародка довжиною 8,0 мм ТКД всередині мезенхімного зачатка добре спостерігається закладка трахеї та головних бронхів. Закладка лівого головного бронху у ембріонів на ранніх стадіях розвитку представляє собою трубку, що сліпо закінчується. Її довжина дорівнює 350,0 мкм, діаметр – 110,0 мкм. Закладка правого головного бронху на відстані 90 мкм від біфуркації трахеї ділиться на дві гілки зі сліпим закінченням однакового діаметру (110,0 мкм та 112,0 мкм). Нижня гілка по напрямку є як би продовженням стовбура головного бронху, а верхня гілка прямує майже горизонтально у латеральному напрямку і її довжина дорівнює 132,0 мкм. Всі бронхіальні гілки на сліпих кінцях утворюють невеликі розширення. Стінка трахеї та бронхів по всій довжині має однакову будову і не відрізняється від подібної у ембріона 7,1 мм ТКД. Бронхіальне дерево вже починає галузитися. Крім того, слід заува-

жити, що починаючи з цього віку вже спостерігається асиметрія у розгалуженні бронхів.

У зародків довжиною 8,8; 9,0; 9,2 мм ТКД на поперечних зрізах просвіт бронхів має округлу форму та рівні контури, їх діаметр дорівнює 128,0-132,0 мкм, а товщина стінки – 38,0-40,0 мкм. По всій довжині, так само як і на більш ранніх стадіях, бронхи вистелені високим багаторядним епітелієм, ядра клітин округлі та дещо видовжені, діаметром 4,0-6,0 мкм і на зрізах товщиною 10,0 мкм утворюють, як правило, три ряди. Більшість ядер розташовується у центральній частині клітини. Товщина епітеліального шару дорівнює 28,0-32,0 мкм. Навколо епітелію бронхів спостерігається скупчення клітин мезенхіми. У зародків 10,0-10,2 мм ТКД з'являються подальші розгалуження бронхіального дерева: правий бронх ділиться на гілки майже однакового діаметру 80,0-84,0 мкм. Одна з цих гілок розділяється дихотомічно при цьому діаметр її відгалужень не перевищує 80,0 мкм. Крім того, від правого бронху відходить ще одна окрема бронхіальна гілка з діаметром 78,0 мкм. З лівого боку формуються дві бронхіальні гілки, діаметр яких становить 78,0-82,0 мкм. Отже, із наведених даних видно, що асиметрія у розгалуженні бронхів у процесі ембріонального розвитку, яка була виявлена у зародка довжиною 8,0 мм ТКД, набуває більш виразного характеру. Будова стінки бронхів по всій довжині залишається однаковою і не відрізняється від подібної у зародка 9,0 мм ТКД. На серіях гістологічних препаратів зародків із 11,5 мм, 12,0 мм та 13,0 мм ТКД бронхіальне дерево ще мало диференційоване, проте, більш розгалужене (рис. 2). Виявляються гілки 1-го та 2-го порядку, які пронизують

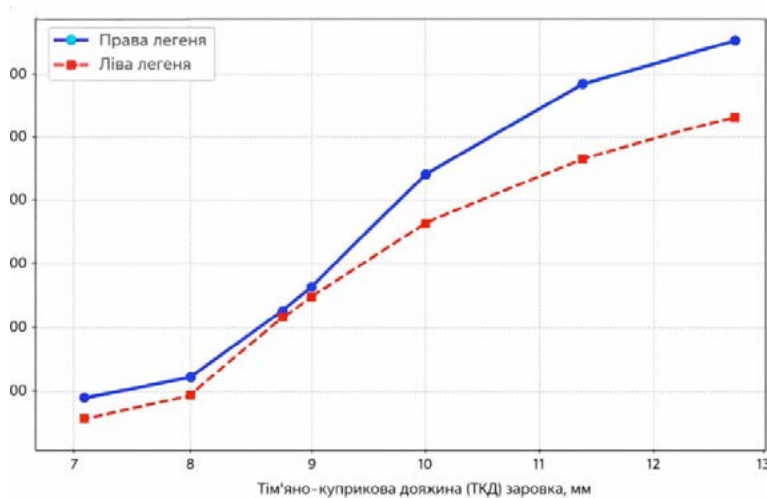
мезенхіму та сліпо закінчуються округлими розширеннями – бронхіальні бруньки діаметром 64,0-68,0 мкм. Діаметр головних бронхів сягає 132,0 мкм, гілок – 88,0-112,0 мкм, товщина стінки бронхів коливається від 44,0 до 52,0 мкм. На графіку динаміки росту та формування просторової асиметрії зачатків легень

у ранньому ембріональному періоді, залежно від ТКД зародка людини (рис. 3), простежується стійке переважання розмірів правої легені порівняно з лівою на всіх етапах дослідження (7,0-13,0 мм ТКД), що ілюструє ранню морфологічну асиметрію дихальної системи під час органогенезу.



**Рис. 2. Фронтальний зріз передплода людини 13,0 мм ТКД. Забарвлення за Ван Гізон. Фото мікропрепарату. 3б. х45:**

1 – хребтовий стовп; 2 – зачатки ребер; 3 – легені; 4 – стравохід; 5 – трахея; 6 – аорта; 7 – діафрагма; 8 – печінка; 9 – ліва надниркова залоза.



**Рис. 3. Динаміка росту та просторова асиметрія зачатків легень в ембріональному періоді розвитку людини.**

Дослідження показали, що окрім схожих гістологічних ознак у будові стінки бронхів, можна встановити і деякі відмінності. Ядра клітин епітелію, які вистеляють головні бронхи та їх розгалуження, розташовані майже на апікальному полюсі клітини, тобто ближче до просвіту бронха, а у гілках 2-го порядку та особливо у бронхіальних бруньках, навпаки, ближче до базального полюсу та базальної мембрани. В епітелії поодинокі спостерігаються келихоподібні клітини. Необхідно зазначити, що навколо бронхів по всій їх довжині в напрямку до кінцевих розширень бронхіальних бруньок та бруньок росту спостерігається значні скупчення клітин мезенхіми, що утворюють, так звану, піхву товщиною 12,0-13,0 мкм. Також, у внутрішньому шарі мезенхім-

ної піхви виявляються клітини з ознаками диференціації – частина клітин видовжується, набуваючи веретеноподібної форми. Ядра цих клітин видовжуються та містяться паралельно до базальної мембрани. Клітини розташовуються циркулярно по відношенню до бронхів. У результаті такої диференціації в подальшому можна спостерігати гістогенез м'язової тканини стінки бронхів. Закладка хрящової тканини у вигляді склеротогенної тканини виявлена тільки в ділянці трахеї у зародка 13,0 мм ТКД. Клітини мезенхіми між розгалуженнями бронхів розташовуються менш щільно. У цих ділянках виявляється особливо велика кількість острівців кровотворення. Ці острівці мають різноманітну форму та розміри і розташовуються переважно паралельно ходу

бронхів на відстані 44,0-52,0 мкм від стінки бронхів. У зародка 13,0 мм ТКД острівці кровотворення відокремлені подекуди від оточуючої мезенхіми одним шаром клітин витягнутої форми, схожих за морфологічними ознаками до ендотеліальних. Можна стверджувати, що на цьому етапі розвитку починають формуватися стінки кровоносних судин, які розвиваються з мезенхіми. Оскільки період ембріонального розвитку припадає на 3-8 тижнів вагітності, саме критичність цього періоду обумовлена складними процесами диференціації клітин і тканин, які визначають подальший розвиток всієї дихальної системи.

### Висновки

1. Період з 4-го по 8-й тиждень внутрішньоутробного розвитку є визначальним та найбільш критичним етапом морфогенезу дихальної системи, тому що в цей час відбувається закладка дихальних шляхів, формується базова асиметрія бронхіального дерева, розпочинається диференціація клітин та гістогенез тканин стінки бронхів, міогенез та локальний ангиогенез, що закладає основу для подальшого морфофункціонального розвитку легень.

2. Отримані результати розширюють сучасні уявлення ембріології про складні просторово-часові механізми взаємодії між епітеліальними та мезенхімними структурами. Ці процеси виступають ключовою рушійною силою раннього органогенезу, визначаючи напрямки клітинної диференціації та формування морфологічної асиметрії дихальної системи.

3. Детальне розуміння критичних періодів розвитку має фундаментальне значення для перинатології та неонатології, адже порушення нормального перебігу морфогенезу саме на цих етапах, під впливом генетичних чи тератогенних факторів, призводить до тяжких вроджених вад, включно з атрезіями та аномаліями розгалуження бронхіального дерева, що є одними з провідних причин високої неонатальної смертності.

4. Знання закономірностей раннього розвитку дихальної системи необхідне для вдосконалення алгоритмів пренатальної діагностики, точнішого прогнозування респіраторних ризиків у недоношених немовлят, а також для розробки новітніх терапевтичних і регенеративних стратегій. Це відкриває перспективи зниження рівня

неонатальної смертності та покращення сучасних підходів до лікування патологій дихальної системи.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження доцільно спрямувати на поглиблене вивчення епітеліально-мезенхімних взаємодій, які визначають просторову асиметрію та диференціацію тканин. Порушення цих механізмів унаслідок клітинної проліферації, епітеліально-мезенхімних зв'язків може призводити до незворотних вад розвитку. Це має важливе значення для верифікації маркерів норми, відхилення від яких слугують діагностично значущими індикаторами патології. Такі дослідження сприятимуть зниженню рівня неонатальної смертності та вдосконаленню сучасних підходів до лікування патологій дихальної системи.

**Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті:** Ходоровська А. А. – морфологічний опис та аналіз гістологічних препаратів, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису та дизайн дослідження; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність; Семенюк Т. О. – редагування рукопису з інтелектуальним внеском, фінальне схвалення статті, що подається до публікації; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність; Чернікова Г. М. – підготовка ілюстративного матеріалу; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність; Пентелейчук Н. П. – статистична обробка даних; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність. Ходоровський В. М. – консультаційна підтримка, критичний аналіз отриманих результатів; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність.

**Конфлікт інтересів.** Автори підтверджують відсутність будь-якого реального чи потенційного конфлікту інтересів, який може мати вплив на результати представленого дослідження.

**Використання штучного інтелекту.** Створення графіку динаміки росту було за допомогою Microsoft Copilot (AI інструмент).

**Джерела фінансування.** Самофінансування.

### Література:

- He P, Lim K, Sun D, Pett JP, Jeng Q, Polanski K, et al. A human fetal lung cell atlas uncovers proximal-distal gradients of differentiation and key regulators of epithelial fates. *Cell*. 2022;185(25):4841-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.005>
- Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, Sinha R, Gillich A, Sit RV, et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. *Nature*. 2020;587(7835):619-25. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2922-4>
- Chaudhry FN, Michki NS, Shirmer DL, McGrath-Morrow S, Young LR, Frank DB, et al. Dynamic Hippo pathway activity underlies mesenchymal differentiation during lung alveolar morphogenesis. *Development*. 2024;151(8): dev202430. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.202430>
- Cai P, You Y, Jin ZW, Murakami G, Wilting J, Hayashi S, et al. Three-dimensional analysis of the segmental arrangement of lower lung lobes in human fetuses: is this arrangement a miniature version of adult morphology? *J Anat*. 2020;236(6):1021-34. DOI: <https://doi.org/10.1111/joa.13157>
- Jin ZW, Hayashi S, Murakami G, Wilting J, Rodríguez-Vázquez JF, Abe S. Left/right difference in the course and division of the pulmonary arterial branches in the lung upper lobe: A study using human embryos and early fetuses. *J Anat*. 2020;237(5):854-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/joa.13264>
- Maki R, Miyajima M, Ogura K, Tada M, Takahashi Y, Adachi H, et al. Pulmonary vessels and bronchus anatomy of the left upper lobe. *Surg Today*. 2022;52(4):550-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-022-02471-1>
- Bush D, Juliano C, Bowler S, Tiozzo C. Development and Disorders of the Airway in Bronchopulmonary Dysplasia. *Children (Basel)*. 2023;10(7):1127. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10071127>

8. Yaremenko AV, Pechnikova NA, Porpodis K, Damdoumis S, Aggeli A, Theodora P, et al. Association of Fetal Lung Development Disorders with Adult Diseases: A Comprehensive Review. *J Pers Med.* 2024;14(4):368. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm14040368>
9. Cao S, Feng H, Yi H, Pan M, Lin L, Zhang YS, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the developmental program underlying proximal-distal patterning of the human lung at the embryonic stage. *Cell Res.* 2023;33(6):421-33. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00802-6>
10. Fujii S, Muranaka T, Matsubayashi J, Yamada S, Yoneyama A, Takakuwa T. Bronchial tree of the human embryo: Categorization of the branching mode as monopodial and dipodial. *PLoS One.* 2021;16(1): e0245558. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245558>
11. Fujii S, Muranaka T, Matsubayashi J, Yamada S, Yoneyama A, Takakuwa T. Bronchial tree of the human embryo: Examination based on a mammalian model. *J Anat.* 2024;244(1):159-69. DOI: <https://doi.org/10.1111/joa.13946>
12. Fujii S, Muranaka T, Matsubayashi J, Yamada S, Yoneyama A, Takakuwa T. The bronchial tree of the human embryo: an analysis of variations in the bronchial segments. *J Anat.* 2020;237(2):311-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/joa.13199>
13. Yang L, Zhou F, Zheng D, Wang D, Li X, Zhao C, et al. FGF/FGFR signaling: From lung development to respiratory diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;62:94-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.09.002>
14. Zeng LH, Barkat MQ, Syed SK, Shah S, Abbas G, Xu C, et al. Hedgehog Signaling: Linking Embryonic Lung Development and Asthmatic Airway Remodeling. *Cells.* 2022;11(11):1774. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11111774>
15. El Agha E, Thannickal VJ. The lung mesenchyme in development, regeneration, and fibrosis. *J Clin Invest.* 2023;133(14): e170498. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci170498>
16. Yin Y, Koenitzer JR, Patra D, Dietmann S, Bayguinov P, Hagan AS, et al. Identification of a myofibroblast differentiation program during neonatal lung development. *Development.* 2024;151(9): dev202659. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.202659>
17. Bastir M, Sanz-Prieto D, López-Rey JM, Palancar CA, Gómez-Reccio M, López-Cano M, et al. The evolution, form and function of the human respiratory system. *J Anthropol Sci.* 2022;100:141-72. DOI: <https://doi.org/10.4436/jass.10014>
18. Vila Ellis L, Chen J. A cell-centric view of lung alveologenesis. *Dev Dyn.* 2021;250(4):482-96. DOI: <https://doi.org/10.1002/dvdy.271>
19. Zhang K, Yao E, Aung T, Chuang PT. The alveolus: Our current knowledge of how the gas exchange unit of the lung is constructed and repaired. *Curr Top Dev Biol.* 2024;159:59-129. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2024.01.002>
20. Basil MC, Cardenas-Diaz FL, Kathiriya JJ, Morley MP, Carl J, Brumwell AN, et al. Human distal airways contain a multipotent secretory cell that can regenerate alveoli. *Nature.* 2022;604(7904):120-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04552-0>
21. Kadur Lakshminarasimha Murthy P, Sontake V, Tata A, Kobayashi Y, Macadlo L, Okuda K, et al. Human distal lung maps and lineage hierarchies reveal a bipotent progenitor. *Nature.* 2022;604(7904):111-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04541-3>
22. Barnes JL, Yoshida M, He P, Worlock KB, Lindeboom RG, Suo C, et al. Early human lung immune cell development and its role in epithelial cell fate. *Sci Immunol.* 2023;8(90): eadf9988. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adf9988>
23. Dean CH, Cheong SS. Simple Models of Lung Development. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1413:17-28. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-26625-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-26625-6_2)
24. Kandathil A, Chamrathy M. Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):201-7. DOI: <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.01.04>

## CRITICAL PERIODS IN MORPHOGENESIS OF THE HUMAN RESPIRATORY SYSTEM

*A. Khodorovska, T. Semeniuk, H. Chernikova, N. Pentelejchuk, V. Khodorovskiy*

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

### Abstract.

The development of the human respiratory system spans embryonic, fetal, and postnatal periods. Critical stages of tracheobronchial tree and alveolar formation exhibit high sensitivity to both intrinsic and extrinsic factors, potentially resulting in severe congenital pathologies. Investigation into these periods offers novel opportunities for elucidating the mechanisms underlying lung development and regeneration, which is paramount for advancing the diagnosis, prevention, and treatment of respiratory diseases.

**Aim of the study.** This research aimed to identify the critical periods of human respiratory system morphogenesis, analyze the impact of intrinsic and extrinsic factors on these processes, and underscore the importance of preventing morphofunctional disorders during these critical stages.

**Materials and methods.** This study utilized microscopic specimens from 20 human embryos, ranging from 4.0-13.5 mm in crown-rump length (CRL), obtained from the collection of the Department of Histology, Cytology, and Embryology at Bukovinian State Medical University. A comprehensive array of morphological research methods was employed, including microscopy, morphometry, and statistical analysis. The Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (Protocol No. 5, dated 19 February 2026) affirmed that all ethical and legal norms were upheld throughout the research. The study is part of the planned research project of the Department of Histology, Cytology, and Embryology's planned research project entitled «Patterns of morphogenesis, structural-functional organization, and anatomical variability of organs and structures of different body regions and systems of humans and experimental animals» (State Registration No. 0126U003125, implementation period 01.2026-12.2030).

**Results.** The period spanning 4-8 weeks of intrauterine development was identified as the most critical for respiratory system formation. During this stage, the respiratory tract is established, bronchial tree asymmetry develops, and crucial processes such as cell differentiation, histogenesis, myogenesis, and angiogenesis transpire. Disruptions in these mechanisms, whether influenced by genetic or teratogenic factors, can lead to severe congenital malformations, thereby significantly elevating the risk of neonatal mortality. Consequently, a comprehensive understanding of early morphogenesis patterns holds substantial practical importance for prenatal diagnostics, the prediction of respiratory risks, and the formulation of effective treatment strategies.

**Conclusions.** 1. The period from the 4th to the 8th week of intrauterine development is pivotal and most critical for respiratory system morphogenesis. During this time, airways are laid down, bronchial tree asymmetry is established, and essential processes such as cell differentiation, histogenesis of bronchial wall tissues, myogenesis, and local angiogenesis commence, forming the foundation

for subsequent morphofunctional lung development. 2. These findings augment contemporary embryological understanding of the intricate spatio-temporal interactions between epithelial and mesenchymal structures, which serve as the driving force of early organogenesis, dictating cell differentiation pathways and the establishment of morphological asymmetry within the respiratory system. 3. A comprehensive grasp of these critical developmental periods is fundamentally important for perinatology and neonatology, as morphogenetic disturbances at these stages, influenced by genetic or teratogenic factors, can result in severe congenital malformations, including atresia and anomalies of bronchial branching, which are significant contributors to high neonatal mortality. 4. Knowledge of early respiratory system development is indispensable for refining prenatal diagnostic algorithms, enhancing the accuracy of respiratory risk prediction in premature infants, and fostering the development of innovative therapeutic and regenerative approaches. This, in turn, offers promising avenues for reducing neonatal mortality and advancing current strategies for treating respiratory system pathologies.

**Keywords:** Respiratory System Morphogenesis; Critical Developmental Periods; Bronchial Tree; Human Embryos.

**Контактна інформація:**

**Ходоровська Алла Анатоліївна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** khodorovska.alla@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-0957-111X>

**Scopus Author ID:** 58120131000

**Web of Science ResearcherID:** B-8619-2017

**Семенюк Тетяна Олексіївна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** semeniuk.tetiana@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8886-8570>

**Scopus Author ID:** 57203982354

**Web of Science ResearcherID:** B-9278-2017

**Чернікова Галина Миколаївна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** chernikova.galina@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-2766-5315>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-7577-2017>

**Пентелейчук Наталія Петрівна** – кандидат біологічних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** pentelejchuk.nataliia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8886-8570>

**Scopus Author ID:** 57202221490

**Web of Science ResearcherID:** B-9328-2017

**Ходоровський Володимир Михайлович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної фізіології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** khodorovskiy.volodymyr@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4380-9884>

**Scopus Author ID:** 58493014400

**Web of Science ResearcherID:** ADZ-1719-2022

**Contact Information:**

**Alla Khodorovska** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** khodorovska.alla@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-0957-111X>

**Scopus Author ID:** 58120131000

**Web of Science ResearcherID:** B-8619-2017

**Tetiana Semeniuk** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** semeniuk.tetiana@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8886-8570>

**Scopus Author ID:** 57203982354

**Web of Science ResearcherID:** B-9278-2017

**Halyna Chernikova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** chernikova.galina@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-2766-5315>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-7577-2017>

**Nataliia Pentelejchuk** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** pentelejchuk.nataliia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8886-8570>

**Scopus Author ID:** 57202221490

**Web of Science ResearcherID:** B-9328-2017

**Volodymyr Khodorovskiy** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** khodorovskiy.volodymyr@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4380-9884>

**Scopus Author ID:** 58493014400

**Web of Science ResearcherID:** ADZ-1719-2022



Отримано: 17 березня 2026 р.  
Прийнято до публікації: 28 травня 2026 р.  
Опубліковано: 29 червня 2026 р.