



Студеникина Т.М.¹ ✉, Прибушеня О.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Процессы развития структур лица, шеи, полости рта и носа и возможные нарушения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Студеникина Т.М. – научная идея, анализ литературных данных, подготовка иллюстраций, написание текста статьи, обсуждение результатов и окончательное редактирование статьи; Прибушеня О.В. – анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций, обсуждение результатов и редактирование статьи.

Подана: 08.10.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: StudenikinaTM@bsmu.by

Резюме

Статья посвящена процессам развития структур лица, шеи, полости рта и носа в пренатальном периоде развития. Охарактеризованы источники, механизмы и стадии формирования указанных структур. Изучение особенностей пренатального органогенеза позволяет определить морфологическую основу формирования пороков развития и заболеваний этих органов. Представлены клинические наблюдения аномалий лица и шеи у плода и новорожденного.

Ключевые слова: жаберный аппарат, развитие щитовидной и паращитовидной желез, развитие тимуса, развитие полости рта, развитие полости носа

Studenikina T.¹ ✉, Pribushenya O.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Development of the Structures of Face, Neck, Oral, and Nasal Cavities, and Potential Malformation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Studenikina T. – scientific idea, analysis of literature data, preparation of illustrations, writing the text of the article, discussion of the results and final editing of the article; Pribushenya O. – analysis of literature data, writing the text of the article, preparation of illustrations, discussion of the results and editing of the article.

Submitted: 08.10.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: StudenikinaTM@bsmu.by

Abstract

The review is dedicated to the development of structures of face, neck, oral and nasal cavities. The origins of development, the mechanisms and stages of these structures are characterized. The learning of organogenesis helps to understand the mechanisms of

the congenital malformation and to detect morphological base of diseases of this organ. Clinical observations of anomalies of the face and neck in the fetus and newborn are presented.

Keywords: pharyngeal apparatus, development of thyroid and parathyroid glands, development of thymus, development of oral and nasal cavities

■ ВВЕДЕНИЕ

Источниками развития органов, расположенных в области головы и шеи, являются:

- эктодерма, из которой формируется многослойный плоский эпителий кожи и ее желез (поверхностная эктодерма), полости рта и ее желез (эктодерма ротовой бухты);
- прехордальная пластинка – участок на краниальном конце зародышевого диска, где экто- и энтодерма тесно прилегают друг к другу и не разделяются мезодермой. В конце 3-й – начале 4-й недели, когда из плоского зародышевого диска формируется трехмерное тело эмбриона, двухслойная прехордальная пластинка входит в состав орофарингеальной мембраны (рис. 1). Механизм детерминации прехордальной пластинки и дальнейшая ее дифференцировка вызывают дискуссии, и мнения различных авторов по этому вопросу расходятся. Очевидно, что это отдельная часть эпибласта, не входящая в какой-либо зародышевый листок и определяющая широкие потенции эпителия этой области (многослойный эпителий глотки, многорядный эпителий трахеи и бронхов, однослойный плоский эпителий альвеол, однослойный кубический эпителий щитовидной железы) и его сложный гистогенез (например, эпителия пищевода). Кроме этого, прехордальная пластинка является организующим центром в этом регионе, и часть ее клеток выселяется в мезенхиму;
- мезенхима – источник развития рыхлой и плотной соединительной, хрящевой и костной тканей, сосудов. При этом большая часть мезенхимы, главным образом в области лица, образуется из клеток нервного гребня, мигрирующих из нервных складок среднего мозга и роstralной части ромбовидного мозга в течение 4-й недели развития;
- миотом как часть сомита мезодермы, формирующий скелетную и висцеральную поперечнополосатую мышечную ткань.

Большинство авторов [1–4] считают, что клетки прехордальной пластинки полностью вытесняют энтодерму в передней части кишечной трубки и дают начало эпителию глотки, пищевода, трахеи, бронхов, альвеол, щитовидной и околощитовидной желез, тимуса. Вместе с тем другие авторы [5, 6] предполагают, что эпителий пищевода и легких развивается из энтодермы. Есть мнение о том [7], что эктодерма ротовой бухты выстилает лишь преддверие полости рта, а прехордальная пластинка образует эпителий полости рта, глотки, пищевода, их желез, дает начало энамелобластам, аденогипофизу.

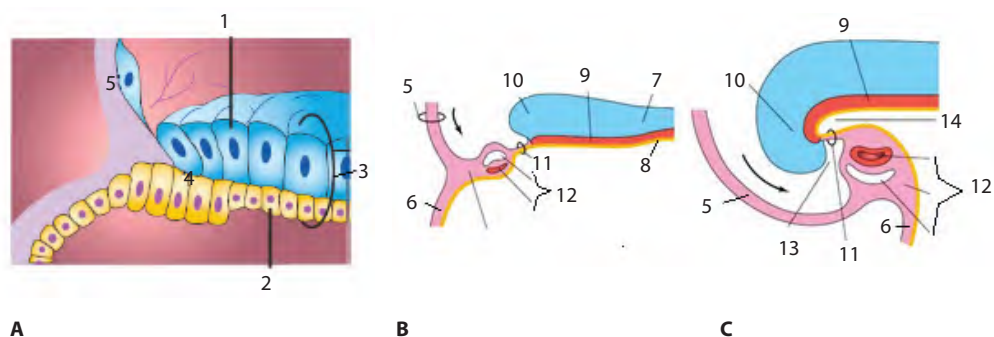


Рис. 1. Прехордальная пластинка и орофарингеальная мембрана (Moor K.L.). Головной участок зародышевого диска и эмбриона. Сагиттальный срез: А – 2-я неделя; В – 21-е сутки; С – 26-е сутки: 1 – эпибласт; 2 – гипобласт; 3 – зародышевый диск; 4 – прехордальная пластинка; 5 – стенка амниона; 6 – стенка желточного мешка; 7 – эктодерма; 8 – энтодерма; 9 – хорда; 10 – формирующий мозг; 11 – орофарингеальная мембрана; 12 – закладка сердца; 13 – преддверие ротовой полости; 14 – кишечная трубка. Стрелкой указано направление формирования туловищной складки

Fig. 1. Prechordal plate and oropharyngeal membrane (Moor K.L.). Head section of the germinal disc and embryo. Sagittal section: A – 2nd week; B – 21st day; C – 26th day: 1 – epiblast; 2 – hypoblast; 3 – germinal disc; 4 – prechordal plate; 5 – amnion wall; 6 – yolk sac wall; 7 – ectoderm; 8 – endoderm; 9 – chorda; 10 – forming brain; 11 – oropharyngeal membrane; 12 – heart tab; 13 – oral vestibule; 14 – intestinal tube. The arrow indicates the direction of formation of the torso fold

■ ЖАБЕРНЫЙ АППАРАТ

Характерной особенностью развития области головы и шеи является формирование жаберного аппарата.

Глоточные (жаберные, бранхиогенные, от *branchia* – жабры) дуги, щели и карманы появляются на 4–5-й неделе эмбрионального развития (рис. 2). Жаберные карманы – это парные выпячивания эпителия глотки в окружающую мезенхиму. Жаберные щели – парные впаивания эктодермального эпителия в мезенхиму по бокам головы и шеи навстречу жаберным карманам. Жаберные дуги – это участки мезенхимы между соседними жаберными карманами и щелями на переднебоковой поверхности шеи.

В процессе развития из 1-й пары жаберных карманов возникает эпителий барабанной полости и слуховой (евстахиевой) трубы (1а, 1б на рис. 2), 2-я пара жаберных карманов принимает участие в образовании выстилки небных миндалин (2 на рис. 2), 3-я пара служит источником развития эпителия тимуса (3б на рис. 2) и нижних паращитовидных желез (3а на рис. 2), 4-я пара формирует эпителий верхних паращитовидных желез (4а на рис. 2) и ульtimoбранхиальные (от *ultima* – отдаленные; *branchial* – жаберные) тельца (4б на рис. 2), которые встраиваются в закладку щитовидной железы, формируя атипичные фолликулы [1–3].

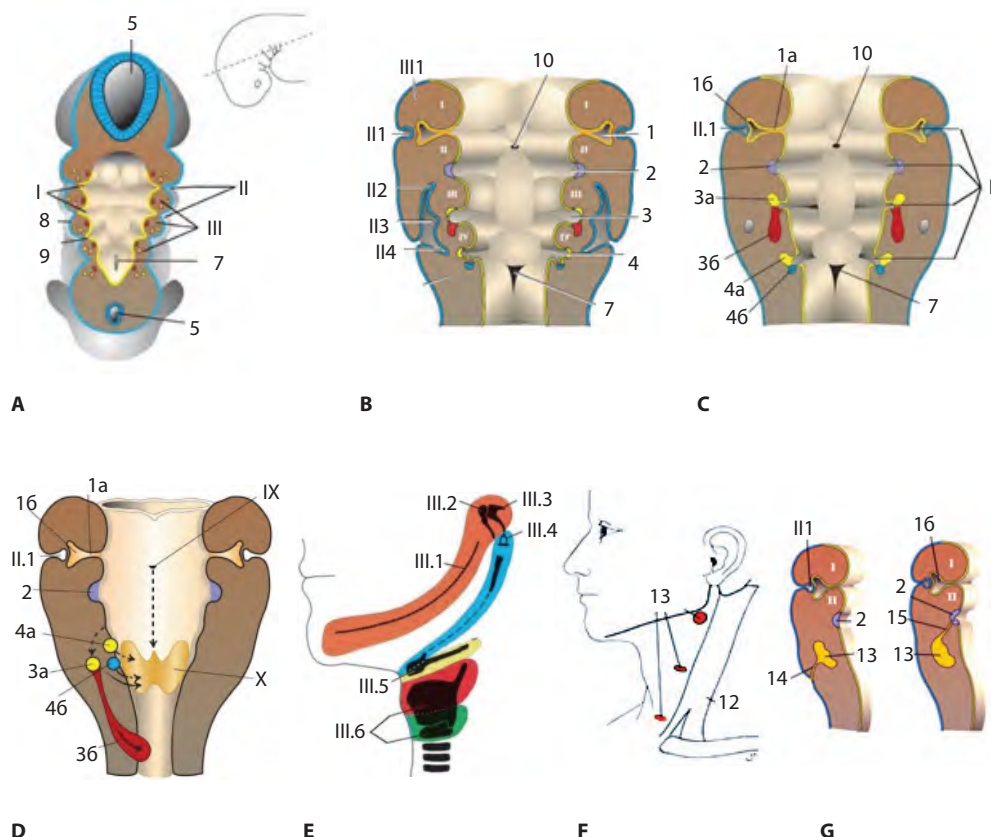


Рис. 2. Формирование глоточных карманов, щелей, дуг и их производных (Sadler T.W.):
A-D – фронтальный срез эмбриона (пунктир на врезке) в области глотки; E – сагиттальный срез;
F-G – нарушения формирования глоточного аппарата: I – глоточные карманы: 1-й: 1a – слуховая труба, 16 – барабанная полость; 2-й – небная миндалины; 3-й: 3a – нижняя паращитовидная железа, 36 – тимус; 4-й: 4a – верхняя паращитовидная железа, 46 – ультимобранхиальные тельца; II – глоточные щели: II.1 – наружный слуховой проход; II.2, II.3, II.4 – 2-я, 3-я, 4-я глоточные щели соответственно, которые вместе образуют глоточный синус; III – производные глоточных дуг: III.1 – нижняя челюсть, III.2 – молоточек, III.3 – наковальня, III.4 – стремечко, III.5 – подъязычная кость, III.6 – хрящи и мышцы гортани; 5 – срез мозгового пузыря; 6 – срез спинного мозга; 7 – гортань; 8 – поверхностный эпителий (голубой); 9 – эпителий глотки (желтый); 10 – слепое отверстие; 11 – щитовидная железа; 12 – грудино-ключично-сосцевидная мышца; 13 – участки возможной локализации бранхиогенных кист; 14 – наружная и 15 – внутренняя бранхиогенная фистула
Fig. 2. Formation of pharyngeal pockets, slits, arches and their derivatives (Sadler T.W.): A-G – frontal section of the embryo (dotted line on the inset) in the pharyngeal region; D – sagittal section; E-G – disorders of pharyngeal apparatus formation: I – pharyngeal pockets: 1st: 1a – auditory tube, 16 – tympanic cavity; 2nd – palatine tonsil; 3rd: 3a – lower parathyroid gland, 36 – thymus; 4th: 4a – upper parathyroid gland, 46 – ultimobranchial corpuscles; II – pharyngeal slits: II.1 – external auditory canal; II.2, II.3, II.4 – 2nd, 3rd, 4th pharyngeal slits respectively, which together form pharyngeal sinus; III – derivatives of pharyngeal arches: III.1 – mandible, III.2 – malleus, III.3 – incus, III.4 – stapes, III.5 – hyoid bone, III.6 – cartilage and muscles of larynx; 5 – brain bladder slice; 6 – spinal cord slice; 7 – larynx; 8 – superficial epithelium (blue); 9 – pharyngeal epithelium (yellow); 10 – blind aperture; 11 – thyroid gland; 12 – sternocleidomastoid muscle; 13 – areas of possible localisation of branchiogenic cysts; 14 – external and 15 – internal branchiogenic fistulae

■ ЩИТОВИДНАЯ И ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа формируется из 3 источников: эпителий паренхимы берет начало из прехордальной пластинки в области глотки (рис. 2), С-клетки являются производными нервного гребня, строма (капсула, соединительнотканые перегородки, сосуды) образуется из мезенхимы [1, 2].

Зачаток щитовидной железы определяется на 4-й неделе эмбриогенеза в виде выпячивания передней стенки глотки между 1-й и 2-й парами жаберных карманов в подлежащую мезенхиму. Контакт эпителия с мезенхимой обеспечивает нормальные процессы морфогенеза железы. Эпителиальный дивертикул углубляется, зачаток щитовидной железы перемещается каудально и к 7-й неделе достигает места окончательной локализации (рис. 3). Здесь из него формируются 2 доли и перешеек. В дальнейшем связь клеточной массы с поверхностным эпителием теряется, проксимальный конец эпителиального тяжа (щитовидно-язычный канал) атрофируется и полностью исчезает к 8-й неделе.

Эпителий 4-й пары глоточных карманов образует ульtimoбранхиальные тельца, которые врастают в формирующуюся щитовидную железу. Они могут формировать атипичные фолликулы. В закладку щитовидной железы мигрируют клетки нервного гребня, которые превращаются в кальцитониноциты (С-клетки).

Эпителий прехордальной пластинки образует сначала тяжи, разделенные мезенхимой с большим количеством кровеносных сосудов. К 10-й неделе эти тяжи разделяются на отдельные клеточные группы, в которых вскоре обнаруживается просвет: на этом сроке развития под капсулой среди пролиферирующих эпителиоцитов обнаруживаются первые фолликулы, и в это же время появляются признаки секреции (рис. 4) [8]. На 12-й неделе в сыворотке плода определяется тироксин. На 14-й неделе правая доля полностью состоит из фолликулов, на 16-й – левая. Таким образом, к 16–17 неделям эмбриогенеза щитовидная железа полностью дифференцирована и способна к синтезу гормонов. С 20-й по 35-ю неделю эмбриогенеза образуются новые фолликулы и увеличиваются размеры имеющихся, отмечается высокая функциональная активность щитовидной железы. К концу пренатального развития устанавливается эффективный гипоталамо-гипофизарный контроль деятельности железы.

Источниками развития паращитовидных желез является эпителий прехордальной пластинки [1, 2, 9]. На 5–6-й неделе в составе 3-й и 4-й пары жаберных карманов формируются компактные клеточные массы, которые на 7–8-й неделе отшнуровываются и мигрируют в закладку щитовидной железы. В этот период закладка околотщитовидных желез представлена светлыми полигональными клетками, которые формируют балки, отделенные друг от друга мезенхимой с сосудами, т. е. определяются только главные клетки, которые начинают функционировать в первой половине пренатального развития.

В первые часы после рождения отмечается транзиторное (на несколько суток), но существенное усиление функции щитовидной железы. Это связано с понижением температуры окружающей среды, вызывающей подъем уровня ТТГ, и необходимостью полноценной адаптации к новым условиям жизни. Так, тиреоидные гормоны усиливают термогенез, увеличивают сократительную способность сердечной мышцы, стимулируют образование сурфактанта.

У новорожденных различают следующие типы структуры органа: камбиальный, десквамативный, фолликулярный (коллоидный) и смешанный (переходный).

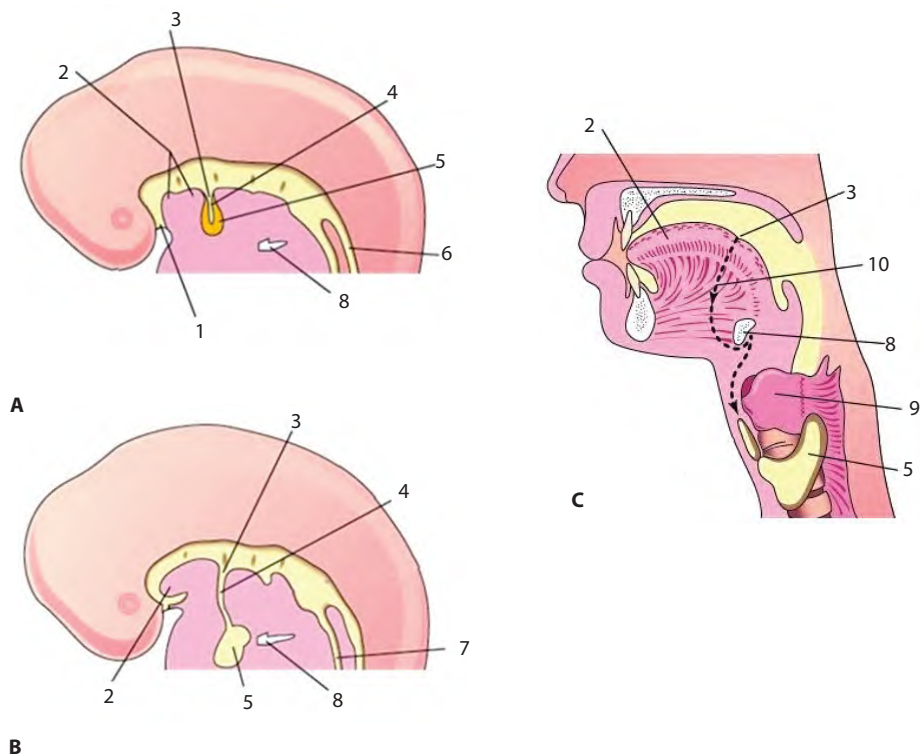


Рис. 3. Развитие щитовидной железы. Сагиттальный срез области головы и шеи: А – 5-я неделя; В – 6-я неделя; С – взрослый (Moor K.L.): 1 – полость рта; 2 – язык; 3 – слепое отверстие; 4 – щитовидно-язычный канал; 5 – щитовидная железа; 6 – пищевод; 7 – трахея; 8 – подъязычная кость; 9 – гортань; 10 – путь миграции щитовидной железы (атрофированный щитовидно-язычный канал)
Fig. 3. Development of the thyroid gland. Sagittal section of the head and neck region: А – 5th week; В – 6th week; С – adult (Moor K.L.): 1 – oral cavity; 2 – tongue; 3 – blind orifice; 4 – thyroid-lingual canal; 5 – thyroid gland; 6 – oesophagus; 7 – trachea; 8 – hyoid bone; 9 – larynx; 10 – thyroid migration pathway (atrophied thyroid-lingual canal)

Камбиальный тип строения характеризуется наличием эпителиальных тяжей и отсутствием фолликулов и коллоида. Десквамативный тип характеризуется наличием спавшихся фолликулов, в полости которых нет коллоида, но присутствуют слущенные тироциты. Очевидно, это является признаком голокринового типа секреции в связи с повышением потребности в тиреоидных гормонах. При фолликулярном типе железа имеет типичную фолликулярную структуру. При смешанном – наблюдается сочетание фолликулярного и десквамативного типов строения. После 6–7-месячного возраста у детей отмечается только фолликулярная структура железы. В течение 1 года паренхима образована мелкими фолликулами, только к концу этого периода отмечается выраженный рост размеров и числа фолликулов; к 2 годам масса щитовидной железы удваивается. В дальнейшем происходит медленный рост и дифференцировка структур органа. Паращитовидные железы у новорожденного функционально зрелые. Активность их повышена.

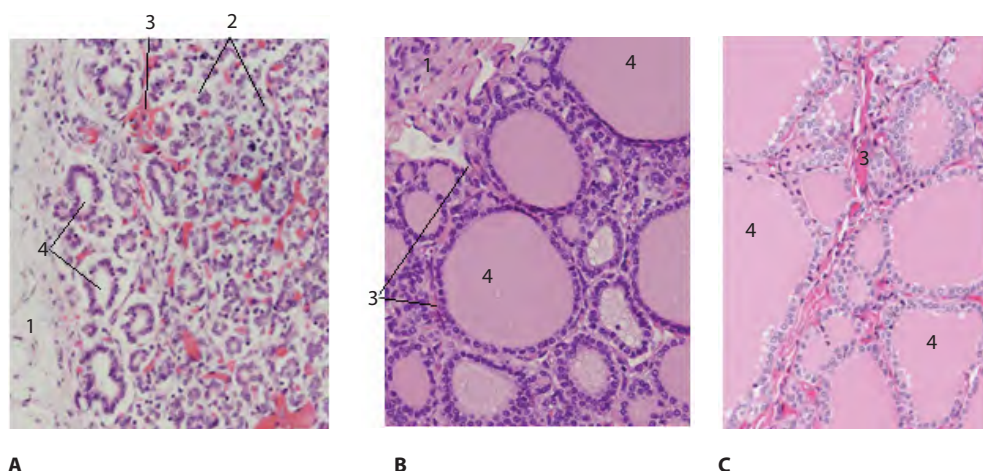


Рис. 4. Структура щитовидной железы (Ernst L.M.): А – 15 нед., В – 26 нед., С – новорожденный:
1 – капсула; 2 – эпителиальные тяжи; 3 – сосуды; 4 – фолликулы
Fig. 4. Structure of the thyroid gland (Ernst L.M.): А – 15 weeks, В – 26 weeks, С – newborn: 1 – capsule;
2 – epithelial strands; 3 – vessels; 4 – follicles

У детей раннего возраста тиреоидные гормоны необходимы для развития нервной системы, их дефицит может привести к тяжелой задержке психомоторного развития. Рост костей скелета также находится под контролем гормонов щитовидной железы. Необходимо помнить, что тиреоидные гормоны способны проходить через плацентарный барьер, и даже при аплазии щитовидной железы плод развивается нормально за счет материнских гормонов. Поэтому на первых неделях жизни у детей с подобной патологией редко проявляется гипотиреоз, но его необходимо своевременно выявить и предотвратить серьезные нарушения роста и развития ребенка.

Резко усиливается функция щитовидной железы во время полового созревания. В этот период возможно развитие временной гиперфункции органа.

У детей в течение первых 5–6 лет морфологических изменений в околощитовидных железах не происходит. На 6-м году появляются ацидофильные клетки, после 13 лет – жировая ткань.

■ ТИМУС

Источником развития эпителия тимуса является выстилка 3-й пары жаберных (глоточных) карманов (рис. 2), соединительной ткани – окружающая карманы мезенхима, клетки которой выселяются из нервного гребня. Многие исследователи полагают [10–12], что в гистогенезе эпителия тимуса принимают участие и энтодерма, и эктодерма, которые соприкасаются в области глотки, другие – все эпителиальные клетки тимуса происходят из единого источника, предположительно – прехордальной пластинки, сложный гистогенез которой может объяснить морфологическую и функциональную гетерогенность эпителиоцитов тимуса.

Вентральный вырост 3-й пары жаберных карманов появляется на 6-й неделе, а в начале 7-й недели закладки удлиняются и смещаются к средней линии (рис. 2),



их дистальные концы приближаются друг к другу. В связи с удлинением шеи тимус сдвигается ниже по направлению к грудной полости. К середине 8-й недели парные закладки тимуса сливаются и опускаются вниз, в область средостения. Проксимальные части закладок теряют связь со стенкой глотки и редуцируются. В это время, на 2-м месяце развития, закладка тимуса похожа на любую другую железу. В течение 3-го месяца окружающая мезенхима формирует капсулу органа и разбивает эпителий тимуса на дольки, хотя часто это разделение неполное: дольки тимуса остаются связанными перемычками.

В конце 2-го месяца тимус начинает заселяться предшественниками лимфоцитов. В связи с этим в течение 3-го месяца происходит изменение формы эпителиальных клеток: они отодвигаются друг от друга, но остаются связанными посредством отростков, формируя таким образом сеть. В центре долек эпителиоциты по мере своей дифференцировки и гибели образуют пластинчатые тимусные тельца. Пространства между эпителиальными клетками заполняют лимфоциты. На 16-й неделе четко различаются корковое и мозговое вещество долек, с 20-й недели тимус приобретает дефинитивное строение. Дифференцировка лимфоцитов отмечается с 11–12-й недели, когда на их плазмолемме появляются рецепторы к антигенам.

Формирование тимуса завершается к 6-му месяцу эмбриогенеза, когда заканчивается дифференцировка эпителиальных ретикулярных клеток, они начинают продуцировать гормоны, в периферических органах обнаруживаются различные типы Т-лимфоцитов.

У новорожденного тимус относительно большой, его масса составляет 12–15 г, он занимает значительную часть средостения. В первые 2 недели постнатальной жизни отмечается активная миграция лимфоцитов из органа. Наибольшего относительного веса тимус достигает в 2–4 года, абсолютного максимума (около 30–40 г) – в период полового созревания. В дальнейшем наступает его возрастная инволюция.

■ ФОРМИРОВАНИЕ ЛИЦА И ШЕИ

1-я жаберная щель преобразуется в выстилку наружного слухового прохода (II1 на рис. 2). В процессе роста 2-я жаберная дуга перекрывает 3-ю и 4-ю дуги, при этом 2-я, 3-я и 4-я щели объединяются (рис. 2, В), затем теряют связь с поверхностью и образуют глоточный синус – небольшую полость, выстланную эктодермальным эпителием. Впоследствии синус редуцируется (рис. 2, С).

В жаберных дугах из мезенхимы формируются скелетная, мышечная и соединительная ткани, сосуды, сюда же прорастают нервы. Из 1-й жаберной дуги (мандибулярной) формируются верхняя и нижняя челюсть, молоточек и наковальня, из 2-й (гиоидной) и остальных (3-й, 4-й и рудиментарной 5-й) дуг – стремечко, шиловидный отросток височной кости, мимическая мускулатура, подъязычная кость, а также хрящи и мышцы гортани (рис. 2, Е) [1–3].

В конце 4-й недели в центре лица располагается ротовая ямка, ограниченная с обеих сторон 1-ми жаберными дугами, которые образуют парные верхнечелюстные и нижнечелюстные выступы (рис. 5, А). К концу 5-й недели можно обнаружить уже 5 выступов: сверху лобно-носовой выступ (2 на рис. 5), по бокам сверху – верхнечелюстные выступы (3 на рис. 5), снизу – нижнечелюстные (4 на рис. 5) [13].

Позже, на 6-й неделе, благодаря индуктивным влияниям переднего отдела формирующегося мозга на обеих сторонах лобно-носового выступа формиру-

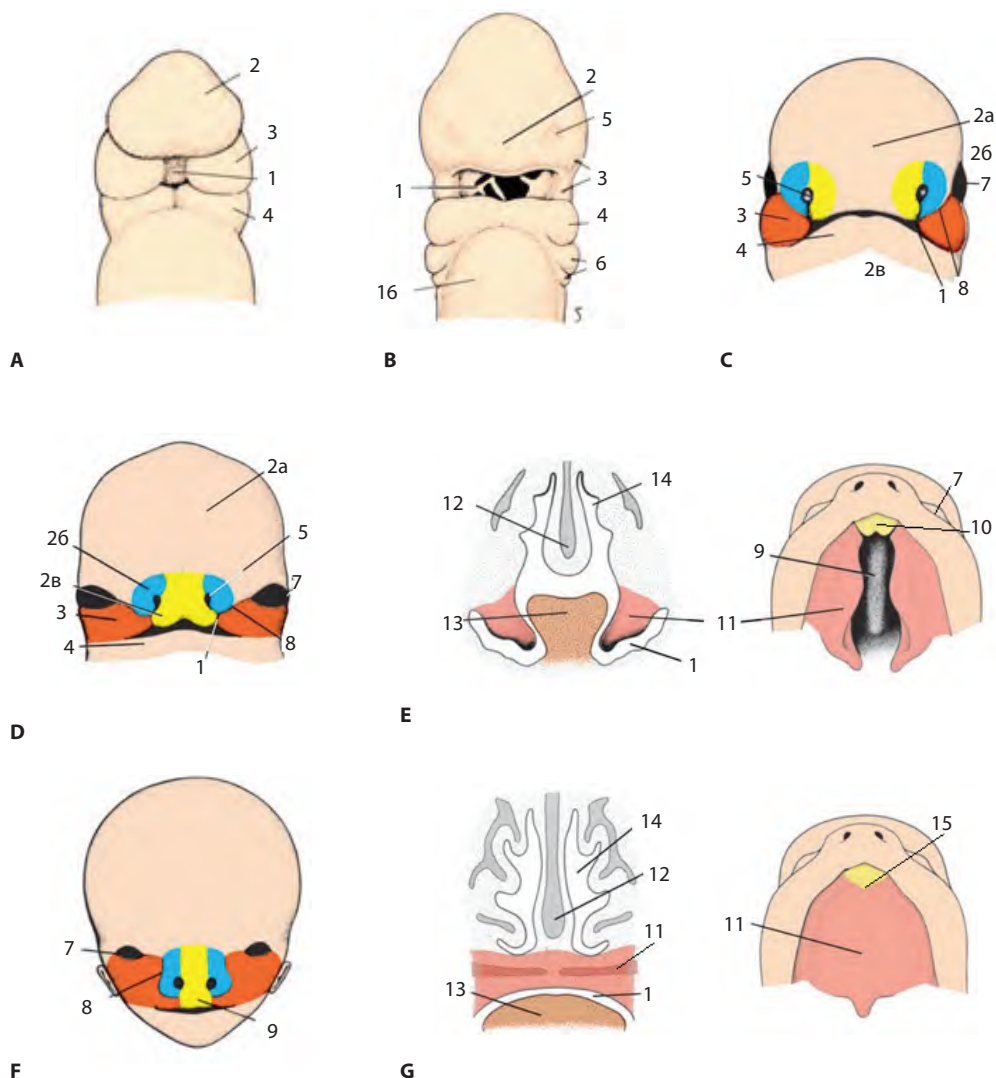


Рис. 5. Формирование лица, полостей рта и носа (Sadler T.W.): А – 4 недели; В, С – 5 недель; D, Е – 7 недель; F, G – 10 недель; E, G (слева – фронтальный срез, справа – вид на нёбо снизу): 1 – ротовая ямка / полость рта; 2 – лобно-носовой отросток (выступ); 2а – лобный выступ, 2б – латеральный носовой выступ, 2в – медиальный носовой выступ; 3 – верхнечелюстной выступ; 4 – нижнечелюстная дуга / выступ; 5 – обонятельная плакода / носовая ямка; 6 – 2-я и 3-я глоточные дуги; 7 – глаз; 8 – носоглазная бороздка; 9 – губной желобок; 10 – первичное нёбо; 11 – небный отросток / окончательное нёбо; 12 – носовая перегородка; 13 – язык; 14 – полость носа; 15 – резцовое отверстие; 16 – сердечный выступ

Fig. 5. Formation of the face, mouth and nose cavities (Sadler T.W.): A – 4 weeks; B, C – 5 weeks; D, E – 7 weeks; F, G – 10 weeks; E, G (left – frontal section, right – view of the palate from below): 1 – oral fossa/mouth cavity; 2 – frontal-nasal process (protrusion); 2a – frontal protrusion, 2b – lateral nasal protrusion, 2v – medial nasal protrusion; 3 – maxillary arch/protrusion; 4 – mandibular arch/protrusion; 5 – olfactory placode/nasal fossa; 6 – 2nd and 3rd pharyngeal arches; 7 – eye; 8 – nasolabial groove; 9 – lip groove; 10 – primary palate; 11 – palatine process / final palate; 12 – nasal septum; 13 – tongue; 14 – nasal cavity; 15 – incisor aperture; 16 – cardiac protuberance.

ются обонятельные плакоды – локальное утолщение поверхностной эктодермы (рис. 5, В). Позже плакоды инвагинируют вглубь в мезенхиму с образованием обонятельных ямок (5 на рис. 5) и окружающих их латерального и медиального носовых выступов (26, 2в на рис. 5). Последние являются частью лобно-носового выступа. В это время обонятельные ямки и ротовая полость отделены друг от друга тонкой носо-ротовой мембраной. В течение 6-й недели дальнейший рост структур приводит к тому, что медиальные носовые выступы сначала срастаются с верхнечелюстными, а на 7-й неделе – друг с другом (рис. 5, D). В это же время носо-ротовая мембрана разрывается, полость носа получает сообщение с полостью рта.

Место срастания медиальных носовых выступов образует межмаксиллярный сегмент. Он дает начало желобку верхней губы (9 на рис. 5), центральному участку верхней челюсти и первичному нёбу (10 на рис. 5). Верхняя губа образуется за счет 2 медиальных носовых выступов и 2 верхнечелюстных (рис. 5, E). Нижняя губа и нижняя челюсть образуются из нижнечелюстных выступов, которые сливаются вдоль средней линии.

В начале 7-й недели в наружных носовых отверстиях начинается образование эпителиальной пробки, которая к концу 7-й недели их полностью закрывает. Физиологическая атрезия носовых отверстий существует до 18–20-й недели.

В начале 5-й недели по бокам головы формируются хрусталиковые плакоды. По мере инвагинации хрусталиковой плакоды на поверхности образуются глазные впадины. У места контакта латерального носового выступа и верхнечелюстного выступа образуется бороздка, которая соединяет глаз с обонятельной ямкой – носоглазная бороздка. Затем она замыкается и заполняется эктодермальным эпителием. Позже эпителиальный тяж канализируется, и в дальнейшем формируется носослезный канал (рис. 5).

На 6-й неделе развития верхнечелюстные выступы формируют небные отростки (рис. 5). Изначально они направлены косо вниз, по направлению к языку, но по мере роста к 7-й неделе эмбриогенеза они занимают горизонтальное положение над языком и срастаются. Таким образом, образуется вторичное нёбо, которое разделяет ротовую ямку на 2 этажа: верхний – носовую полость, куда теперь открываются обонятельные ямки, и нижний – ротовую полость. Позднее из лобного выступа и межмаксиллярного сегмента развивается носовая перегородка, разделяющая носовую полость на левую и правую части.

Для правильного формирования вторичного нёба большое значение играет временная окклюзия носовых отверстий, которая существует с 7-й по 20-ю неделю. В этот же период (примерно с 6-й по 10–11-ю недели) имеет место физиологическая атрезия пищевода и гортани. Из-за этого амниотическая жидкость не попадает в пищеварительный тракт и дыхательные пути, не вытекает через носовые отверстия, а находится в полости рта и создает там оптимальное давление, что способствует горизонтализации небных отростков, образованию дефинитивных полостей рта и носа [14].

Следует обратить внимание на тот факт, что атрезия пищевода и гортани начинается и заканчивается раньше, чем таковая в полости носа. Более того, атрезия гортани и пищевода совпадает по времени с формированием вторичного нёба, а окклюзия носовых ходов значительно пролонгирована. Этот факт объясняется становлением глотательных движений плода. Мышцы мягкого нёба, обеспечивающие

Источники формирования структур лица (лобно-носовой выступ является непарной структурой, остальные выступы – парные)

Sources of formation of facial structures (the frontal-nasal protuberance is an unpaired structure, other protuberances are paired)

Лобно-носовой выступ	Лоб, спинка носа и часть перегородки, медиальные и латеральные носовые выступы
Медиальный носовой выступ	Желобок верхней губы, первичное нёбо, часть перегородки и кончик носа, решетчатая кость
Латеральный носовой выступ	Крылья носа
Верхнечелюстной выступ	Часть щеки, боковые части верхней губы
Нижнечелюстной выступ	Часть щеки, нижняя губа, нижняя челюсть, подбородок

закрытие носоглотки при глотании, и их иннервация формируются позднее. До появления функционирующих мышц мягкого нёба носовые отверстия должны оставаться закрытыми, иначе глотание амниотической жидкости было бы невозможным: амниотическая жидкость выливалась бы через хоаны и носовые ходы.

В конце внутриутробного развития в верхнечелюстной кости формируется полость – верхнечелюстная пазуха, представляющая собой впячивание стенки носовой полости. Остальные полости формируются после рождения. Источники формирования основных частей лица приведены в таблице.

При рождении околоносовые пазухи отсутствуют или находятся в рудиментарном состоянии. Верхнечелюстная пазуха небольших размеров. Ячейки в решетчатой кости появляются после рождения, до 2 лет остаются маленькими и даже к 6–8 годам существенно не увеличиваются. В возрасте 2 лет ячейки, расположенные спереди, вырастают в лобную кость, формируя фронтальные пазухи с обеих сторон. Эти пазухи начинают визуализироваться при инструментальных методах исследования около 7 лет. Ячейки решетчатой кости, расположенные сзади, в возрасте 2 лет вырастают в клиновидную кость, образуя 2 клиновидных пазухи. До пубертатного периода пазухи растут медленно и не полностью сформированы к тому моменту, когда прорезались постоянные зубы. Их рост изменяет размер и форму лица и обеспечивает резонанс голоса.

Формирование челюстей и зубов начинается на 2-м месяце эмбриогенеза. Напомним, что верхняя челюсть формируется из 4 выступов. Центральная часть верхней челюсти, несущая резцы, образуется из 2 медиальных носовых выступов. Те отделы верхней челюсти, которые несут все остальные верхние зубы, расположенные за резцами, возникают из верхнечелюстных выступов.

Нижняя челюсть сформирована из 2 нижнечелюстных выступов 1-й жаберной дуги. В начале 5-й недели медиальные части выступов утолщаются из-за быстрой пролиферации мезенхимы в этих местах. Уже к концу 5-й недели они встречаются друг с другом по средней линии, и после их слияния дуга нижней челюсти становится сплошной. В центре нижней челюсти у места слияния выступов долгое время остается необызвестленным участок, названным Меккелевым хрящом.

Нарушения структуры жаберного аппарата и миграции клеточных потоков являются причинами формирования пороков развития указанных выше органов.

Брахииогенные кисты и/или фистулы формируются в том случае, если не происходит редукции глоточного синуса [5, 16, 17]. Если синус не открывается на поверхность, то формируются кисты (рис. 2, F). В кистах может накапливаться серозное

содержимое или клеточный детрит. Фистулы образуются в том случае, если синус остается соединенным с поверхностью узким каналом. Этот канал открывается по передней поверхности грудино-ключично-сосцевидной мышцы и таким образом образуется наружная бранхиогенная фистула (рис. 2, G). В том случае, когда формируется слишком глубокая 2-я щель, то может произойти ее прорыв во 2-й карман; в этом случае в области миндалины будет открываться внутренняя бранхиогенная фистула (рис. 2, H).

Нарушение миграции клеток нервного гребня в течение 4-й недели эмбриогенеза является причиной множественных нарушений – черепно-лицевых пороков развития. Кроме того, поскольку клетки нервного гребня (нейромезенхимы) участвуют в формировании соединительной ткани аорто-легочной и межжелудочковой перегородок, то указанные пороки часто ассоциированы с нарушениями развития путей оттока из сердца (персистирующий артериальный ствол, тетрада Фалло, транспозиция крупных артерий). Эти нарушения являются следствием генетических дефектов, и, кроме того, клетки нервного гребня являются высокочувствительными к действию тератогенов, таких как алкоголь и ретиноевая кислота.

К черепно-лицевым порокам развития, связанным с нарушениями миграции клеток нервного гребня, относятся некоторые генетически синдромы и аномалы:

- синдром Ди Джорджи, или тимопаращитовидная аплазия [18], – классический пример аномальных взаимодействий между клетками нервного гребня, мезенхимы и эпителия глотки, когда происходят изменения дифференцировки всех 3 источников. Причиной развития синдрома является микроделеция в 22-й хромосоме и в настоящее время по современной классификации относится к синдрому 22q11.2, CATCH 22-й фенотип (OMIM 188400). Изменение миграции клеток нервного гребня приводит к нарушению формирования путей оттока из сердца, легким лицевым дисморфиям. Нарушение формирования нейромезенхимы ведет к изменению миграции эпителиальных клеток 3-го и 4-го жаберных карманов, что обуславливает развитие гипо- или аплазии тимуса и/или паращитовидной железы (а значит, поражения иммунной системы, гипокальциемии). У детей отмечаются также нарушения в адаптации и обучении;
- синдром Тричера Коллинза – Франческетти (OMIM154500), или нижнечелюстно-лицевой дизостоз, который характеризуется недоразвитием скуловой кости, гипоплазией нижней челюсти, низко расположенной глазной щелью, дефектами нижних век, деформациями наружного уха;
- челюстно-носовой дизостоз, или синдром Биндера (OMIM155050), – комбинированное нарушение развития средней части лица (рис. 6);
- аномалад Пьера Робена (OMIM 261800), или нижнечелюстно-язычно-небная аномалия: расщелина нёба, микрогнатия (уменьшение нижней челюсти), глоссоптоз (западение языка, заднее его расположение) (рис. 7);
- синдром Гольденхара (OMIM 164210), или фацио-аурикуло-вертебральная дисплазия, связанная с нарушениями развития верхней челюсти, височной и скуловой костей. В случае развития этого синдрома отмечаются также изменения в структуре глаз, ушей и позвоночника. Крайним проявлением фронтальной дисплазии является отоцефалия (рис. 8).

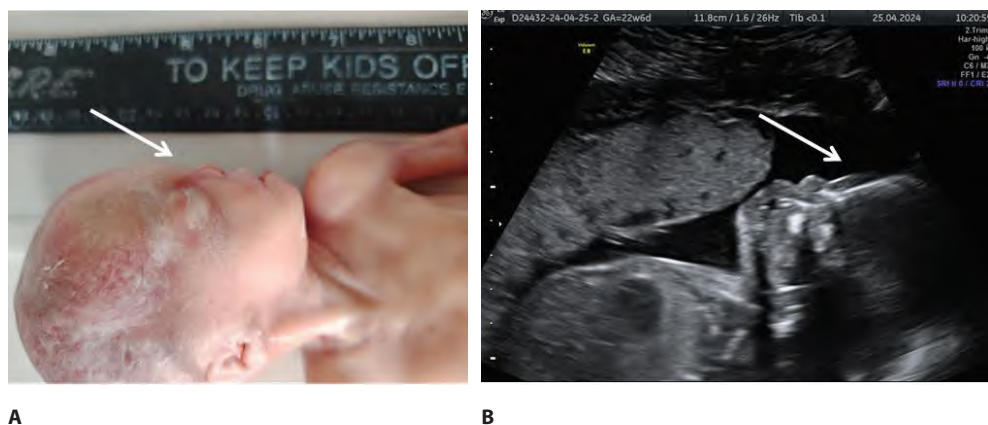


Рис 6. Синдром Биндера у плода, 21 неделя 6 дней. Из архива Прибушени О.В.: А – макропрепарат абортуса; В – ультразвуковое изображение профиля плода (стрелкой указан челюстно-носовой дизостоз)

Fig. 6. Binder's syndrome in a 21 week 6 day old foetus. From the archive of Pribushenya O.: A – macro preparation of the abortus, B – ultrasound image of the fetal profile (the arrow indicates maxillary-nasal dysostosis)

Нарушения развития щитовидной железы: возможны отсутствие или недоразвитие щитовидной железы – аплазия или гипоплазия. При этом пороке плод развивается нормально, не испытывая дефицита гормонов, поскольку тиреоидные гормоны проходят через плацентарный барьер. Однако сразу после рождения их отсутствие или недостаточное количество сказываются на психомоторном развитии ребенка. В случае отсутствия заместительной терапии развивается слабоумие. Поэтому в настоящее время проводится скрининг новорожденных с целью определения уровня тиреоидных гормонов.



Рис. 7. Ультразвуковое изображение профиля плода на сроке беременности 13 недель 4 дня с микрогенией (указано стрелкой). Из архива Прибушени О.В.

Fig. 7. Ultrasound image of fetal profile at 13 weeks 4 days gestation with microgenia (indicated by arrow). From the archive of Pribushenya O.



Рис. 8. Отоцефалия у плода 18 недель гестации. Из архива Прибушени О.В.
Fig. 8. Otocephaly in a fetus of 18 weeks gestation. From the archive of Pribushenya O.

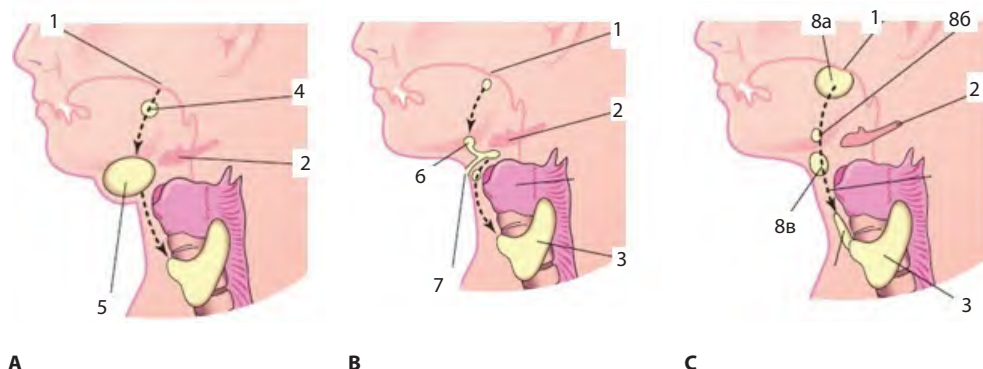


Рис. 9. Нарушения развития щитовидной железы (Moor K.L.): А – язычная и шейная кисты щитовидно-язычного канала; В – кисты и фистула щитовидно-язычного канала; С – эктопия щитовидной железы: 1 – слепое отверстие; 2 – подъязычная кость; 3 – нормально локализованная щитовидная железа; 4 – язычная киста щитовидно-язычного канала; 5 – шейная киста щитовидно-язычного канала; 6 – киста щитовидно-язычного канала; 7 – фистула щитовидно-язычного канала; 8 – эктопические участки щитовидной железы: 8а – язычная; 8б – супрагиоидная; 8в – шейная локализация

Fig. 9. Developmental disorders of the thyroid gland (Moor K.L.): А – lingual and cervical cysts of the thyrohyoid canal; В – cysts and fistula of the thyrohyoid canal; С – ectopia of the thyroid gland: 1 – blind orifice; 2 – hyoid bone; 3 – normally localised thyroid gland; 4 – lingual cyst of the thyrohyoid canal; 5 – cervical cyst of the thyrohyoid canal; 6 – cyst of the thyrohyoid canal; 7 – fistula of the thyrohyoid canal; 8 – ectopic areas of the thyroid gland; 8a – lingual; 8b – suprathyroid; 8v – cervical localisation

Среди других нарушений стоит отметить сохранение связи между щитовидной железой и местом ее первоначального формирования – сохранившийся щитовидно-язычный канал (рис. 9). Наблюдается ряд слепых карманов, образовавшихся вдоль хода перемещения щитовидной железы – кисты щитовидно-язычного канала. Если сохранившийся канал связан с наружной поверхностью, то образуются щитовидно-язычные фистулы.

Нередко встречаются эктопия (аномальное расположение) или дополнительные ткани щитовидной железы.

Аномалии паращитовидных желез также связаны с изменением путей их миграции при закладке.

Иногда встречаются и изменения в локализации паращитовидных желез, когда они занимают несвойственное им положение. Изменившие свою локализацию или дополнительные паращитовидные железы могут находиться в соединительной ткани, прилежащей к щитовидной железе или тимусу, а также в паренхиме названных органов.

Аномалии развития тимуса связаны с нарушениями структуры жаберного аппарата, персистированием проксимальных частей закладок в области шеи, формированием дополнительных эктопических участков тимуса вдоль пути миграции материала 3-й пары жаберных карманов.

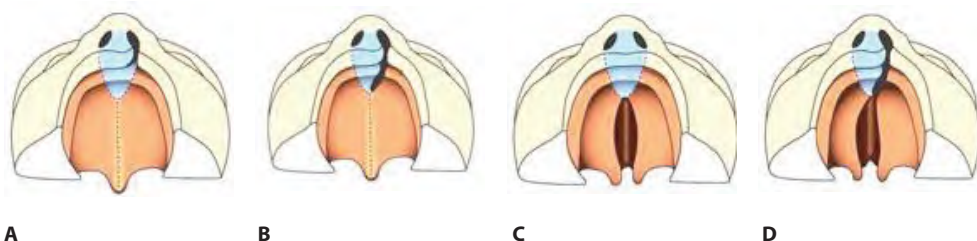


Рис. 10. Нарушения формирования полостей рта и носа (Sadler T.W.): А – односторонняя расщелина губы; В – односторонняя расщелина губы, челюсти и первичного нёба; С – изолированная расщелина нёба; D – расщелина нёба с односторонней расщелиной губы
Fig. 10. Disorders of the formation of the oral and nasal cavities (Sadler T.W.): A – unilateral cleft lip; B – unilateral cleft lip, jaw and primary palate; C – isolated cleft palate; D – cleft palate with unilateral cleft lip

При нарушении срастания выступов лицевого скелета, сформированных из жаберных дуг, формируются расщелины. Выделяют 2 группы расщелин [19–21]:

- передние, к которым относятся нарушения, затрагивающие первичное нёбо и расположенные перед резцовым отверстием: расщелина губы, верхней челюсти, расщелина между первичным и вторичным нёбом (рис. 10, А, В). Такие дефекты являются следствием частичного или полного нарушения срастания верхнечелюстного и медиального носового выступов. При таких пороках развития ноздри могут сообщаться спереди с полостью рта;
- задние, к которым относятся нарушения, затрагивающие окончательное нёбо и расположенные позади резцового отверстия (рис. 10, С): расщелины нёба и язычка мягкого нёба. Такие дефекты формируются из-за уменьшения размеров небных отростков, нарушения их приподнимания или срастания, а также вследствие того, что язык не опустился из-за микрогнатии. При таких пороках формируется сообщение между носовой и ротовой полостями.



Рис. 11. Новорожденный с двусторонней расщелиной губы и нёба при синдроме Патау. Из архива Прибушени О.В.
Fig. 11. A newborn with bilateral cleft lip and palate in Patau syndrome. From the archive of Pribushenya O.

Возможны одно- и двухсторонние расщелины, различные комбинации этих 2 групп (рис. 10, D) и различная степень их тяжести (рис. 11).

Данные пороки развития характеризуются нарушениями глотания, изменениями голоса и речи.

Достаточно редкими дефектами считаются срединные рассечения верхней или нижней челюсти. Они являются следствием нарушения срастания медиальных носовых выступов друг с другом или нижнечелюстных выступов соответственно.

Нарушение формирования носослезного канала может проявляться в виде как атрезии (при нарушении его канализации), так и косоугольного рассечения лица (при нарушении замыкания носо-глазной бороздки).

Помимо вышеупомянутых дефектов, наблюдающихся в местах эмбриональных срастаний, могут формироваться аномалии, обусловленные местными нарушениями роста. Например, при высокой степени микрогнатии серьезно изменяются пропорции лица, при этом смещается и положение наружных слуховых раковин: они остаются на шее в месте первичного расположения 1-й глоточной щели.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Volkova O.V., Pekarskij M.I. *Embryogenesis and aging morphology of the inner organs of human*. Moscow: Medicina; 1976. 415 p. (in Russian)
2. Petten B.M. *Human embryology*. Moscow: Medgiz; 1959. 768 p. (in Russian)
3. Sadler T.W. *Lagman's medical embryology*. 13th ed. Wolters Kluwer; 2015. 407 p.
4. Ivanov I.V. Formative processes in the head section of the human embryo during the formation of embryonic rudiments of organs. *University Medicine of the Urals*. 2020;6;1(20):4–5.
5. Moore K.L. *The developing human*. 10th ed. W.B. Saunders Company; 2016. 462 p.
6. Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25:221–251.
7. Gilbert S. *Biology of the development*. M.: Mir; 1993;3. 352 p. (in Russian)
8. Ernst L.M., Ruchelli E.D., Huff D.S. *Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology*. Springer; 2011. 399 p.
9. Rostkova E.E. Embryogenesis of the human parathyroid glands. *Fundamental research*. 2004;(1):83.
10. Artishevsky A.A. Controversial issues of thymus development. *Medical Journal*. 2016; 4(58):4–9.
11. Vasiliev K.A., Polevshchikov A.V. Thymus development in early ontogenesis: comparative aspect. *Ontogenesis*. 2015;46(3):143.
12. Kolesnikova E.E., Kazanko S.S., Artyukh L.Yu., Oppedizano M.D.L., Lupusharu A., Golubkova D.A., Gafatullin M.R., Chernetsov R.A., Yargunin V.S., Zimina M.A. Features of the structure of the thymus and the dynamics of its development. *Force*. 2022;5(3):67–68.
13. Idrisov R.A., Bondarenko O.M., Golubeva I.A., Aarpova Y.A., Lukina M.Yu. Morphogenesis of the human stomodeum in the embryonic period. *Morphology*. 2014;145(3):81–82.
14. Sherwood RI, Chen T-YA, Melton DA. Transcriptional dynamics of endodermal organ formation. *Dev Dyn*. 2009;238:29–42.
15. Lobko PI., Petrova R.M., Chajka E.N. *Physiological atresia: embryogenesis, functional anatomy*. Mn.: Belarus'; 1983. 254 p. (in Russian)
16. Novikova E.A., Sadreeva A.D., Zhidkova M.A., Serova N.E. Clinical and morphological characteristics of branchiogenic cysts of the neck. *Young scientist*. 2019;30(268):32–34.
17. Kiselev A.S., Pazhetnev A.N. Branchiogenic cysts and fistulas of the face and neck. *Russian Otolaryngology*. 2007;5(30):91–95.
18. Lastovka A.S., Kitel V.V., Kahanovich T.V. Clinical and morphological features of median cysts and fistulas of the neck with the hyoid bone. *Medical Journal*. 2016;2(56):79–85.
19. Shvets O.V., Prodeus A.P., Shcherbina A.Yu. Del 22q 11.2 deletion syndrome (diGeorge syndrome): clinical and immunological aspects of the pathology. *Russian Immunological Journal*. 2011;5;2(14):101–111.
20. Dzusov D.M., Tsabiev V.O., Popova L.S. Congenital malformations of the orofacial region and neck. Disturbances in facial organogenesis in prenatal ontogenesis. Newborns with facial and neck anomalies. *Scientific leader*. 2024;3(153):67–75.
21. Pang D., Thompson D.N.P. Embryology and bony malformations of the craniovertebral junction. *Child's nervous system*. 2011;27(4):523–564.