

Е.Ю. Шаповалова, А.Н. Барсуков и Г.А. Юнси

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО АППАРАТА ЧЕЛОВЕКА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Кафедра гистологии и эмбриологии (зав. — проф. Е.Ю. Шаповалова) Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Украина, e-mail: barzager@mail.ru

В обзоре литературы освещаются дискуссионные вопросы, касающиеся сроков обособления различных зачатков челюстно-лицевого аппарата человека, хронологии гисто- и органогенетических перестроек твёрдых и мягких тканей в период его формирования на протяжении I триместра беременности. Высказывается мнение о том, что имеющиеся противоречия обусловлены, скорее всего, несовершенством существующих на сегодняшний день систем периодизации эмбриогенеза и критериев определения возраста зародышей и плодов человека, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: челюстно-лицевой аппарат, пренатальный онтогенез, человек.

Изучение развития тканей и органов в пренатальном периоде онтогенеза человека позволяет выявлять, наряду с общебиологическими закономерностями их становления, так же и различного рода пороки развития, возникающие под воздействием экзо- и эндогенных факторов в критические периоды эмбриогенеза [1, 3, 4, 6, 8, 18, 22, 27, 35, 42, 44]. Одними из таких пороков являются аномалии развития челюстно-лицевого аппарата, обуславливающие тяжелые функциональные нарушения.

Данные, касающиеся сроков обособления различных зачатков челюстно-лицевого аппарата человека, в научных источниках изобилуют неточностями, а во многих случаях являются противоречивыми, что, очевидно, связано с несовершенством существующих на сегодняшний день периодизаций эмбриогенеза и критериев определения возраста зародышей человека. Поэтому целью представленного обзора является освещение дискуссионных вопросов возрастной динамики формирования структурных компонентов твёрдых и мягких тканевых и органных закладок висцерального отдела головы человека в течение первых 12 нед внутриутробного развития.

Обособление головы у человека происходит в течение 3–4-й недели эмбриогенеза в виде утолщения переднего конца нервной трубки зародыша, вокруг которого впоследствии из мезенхимы образуются кости черепа. При этом остеогенез, вследствие дивергентной дифференциации эмбрионального материала [14], осуществляется из гетерогенных зачатков [29].

Раньше всего закладывается основание мозгового черепа, которое состоит из двух пар хрящевых пластинок: пре-хордальных и паракордальных. Прехордальные пластинки локализируются в области переднего мозгового пузыря, а паракордальные — по бокам от хорды, которая возникает у 2,5-недельного эмбриона человека в виде округлого тяжа [25].

Мезенхимные клетки, расположенные роstralнее пре-хордальных пластинок, в дальнейшем образуют хрящевые носовые зачатки, замещающиеся впоследствии костями, которые формируют стенку носовой полости. Клетки мезен-

химы, локализующиеся вентральнее паракордальных хрящевых пластинок, принимают участие в образовании хрящей жаберных (висцеральных) дуг, из которых формируется челюстно-лицевой аппарат [11, 24, 26, 29, 44]. Этот процесс начинается с формирования ротовой бухты (стомодеума), располагающейся между передним мозговым пузырем и сердечным выступом, дно которой выстлано эктодермой.

Сроки появления первых признаков закладки стомодеума, приводимые в разных литературных источниках, вариabельны. Так, по одним данным, ротовая бухта определяется у зародышей человека уже на 3-й [7, 30] или к концу 3-й недели [13, 29, 47], а по другим [9, 12, 24, 37, 44] — на 4-й неделе эмбриогенеза. Имеются также сведения о том, что уже в возрасте 2 нед [16] и даже раньше — на 12-е сутки эмбриогенеза [33] между передним мозговым пузырем и сердечным выступом образуется впячивание эктодермы, которое представляет собой первичную ротовую ямку.

По мере углубления в подлежащую мезенхиму ротовая бухта (ямка) превращается в зачаток первичной ротовой полости и своим дном вступает в контакт с энтодермой передней кишки, образуя глоточную, или ротовую, мембрану. Таким образом, глоточная мембрана со стороны ротовой бухты выстлана эктодермой, а со стороны передней (глоточной) кишки — энтодермой [5, 7, 8, 12, 24].

Установлено, что уже на 3-й [7, 30] или к концу 4-й недели эмбриогенеза [44, 47] глоточная мембрана прорывается, и первичная ротовая полость соединяется с полостью передней кишки.

После этого в образовании вторичной ротовой полости участвует и передний отдел глоточной кишки, в области которой по бокам задней части головы и шеи на 3-й неделе [12] или в начале 4-й недели [9] образуется жаберный аппарат, представляющий собой 5 парных кармановидных впячиваний энтодермы глоточной кишки в подлежащую мезенхиму. С внешней стороны навстречу энтодермальным карманам впячивается эктодерма, образуя жаберные щели. В результате такого взаимодействия в зоне контакта энтодермы и эктодермы образуются жаберные мембраны, или

перепонки, являющиеся аналогами жаберного аппарата рыб и амфибий.

Между впячиваниями эктодермы располагаются 5 парных валиковидных утолщений, которые своими дистальными концами растут друг другу навстречу и соединяются между собой по средней линии, образуя жаберные, или висцеральные, дуги, хронологическая последовательность появления которых следующая: к концу 3-й недели уже имеется краниальная дуга, на 24-е сутки появляется вторая жаберная дуга, на 26-е — третья и на 28-е — четвертая [41]. Жаберные дуги принимают участие в формировании твёрдых и мягких тканей висцерального отдела головы, подъязычных костей, щитовидного хряща, хрящей гортани, вторичной ротовой полости и других образований [13, 24, 30, 32, 37, 44].

Краиальная дуга получила название челюстной, или мандибулярной, так как из неё образуются нижняя и верхняя челюсти. Следующая за ней дуга называется гиоидной. Из неё образуются малые рога подъязычной кости, а в формировании её тела и больших рогов принимает участие 3-я собственно жаберная дуга. Т.В. Sadler [44] выделяет 6 жаберных дуг, 3 из которых являются рудиментарными.

Основу жаберных дуг составляет мезенхима, покрытая снаружи эктодермой, изнутри выстланная энтодермой [24, 30, 37].

В образовании висцерального отдела головы принимают участие 5 лицевых отростков (валиков, или бугров): непарный лобный, или носолобный, и парные верхнечелюстные и нижнечелюстные, которые возникают ещё до прорыва глоточной мембраны, нависая над ротовой ямкой [47]. Вместе они ограничивают первичную ротовую полость.

Носолобный отросток является производным эктодермы и мезенхимы, покрывающих передний мозг, а обе пары верхне- и нижнечелюстных отростков являются элементами первой жаберной дуги, которая обособляется параллельно с гиоидной дугой у зародышей 11-й стадии Карнеги, длина которых составляет 2,5–4,5 мм, а возраст — 24 сут [41, 44].

Первоначально лицевые отростки слабо выражены, но уже на 5-й неделе определяются более отчётливо. Они быстро растут навстречу друг другу и к концу 7-й недели внутриутробного развития сближаются [24, 32, 33, 37]. Согласно иным данным [41], их сращение начинается на неделю раньше, у зародышей 17-й стадии Карнеги, длина которых составляет 11–14 мм (возраст 41 сут).

Вся верхняя часть лица (лоб, нос и медиальная часть глазниц) формируется из носолобного отростка. Из него же образуются средняя часть верхней губы и альвеолярный отросток верхней челюсти (обычно в пределах резцов). Большая часть тканей средней и нижней областей лица образуется из первой жаберной дуги, которая вентрально даёт начало верхне- и нижнечелюстным отросткам. Из верхнечелюстного отростка формируются верхняя челюсть с окружающими её мягкими тканями, боковые отделы верхней губы и альвеолярных отростков, скуловые кости и латеральные части глазниц, а из нижнечелюстных отростков развиваются нижняя челюсть и окружающие её мягкие ткани [12, 24, 29, 30].

Закладки верхней и нижней челюстей и покрывающих их тканей отчётливо определяются у зародышей на 33–36-е сутки (15-я стадия Карнеги), когда их теменно-копчиковая длина достигает 7–9 мм [41, 47], а к концу 6-й недели эмбриогенеза появляются нижнечелюстные и лицевые мышцы [9].

Как указывает Б. Карлсон [12], почти все закладки лицевой области развиваются из мезенхимы, покрытой эктодермой и выстланной либо эктодермой, либо энтодермой. При этом большая часть лицевой мезенхимы образуется вслед-

ствие выселения клеток из головного отдела нервного гребня, которые мигрируют в промежуток, располагающийся между головным мозгом и покрывающей его эктодермой, замещая, таким образом, исходную (мезодермальную) мезенхиму [43].

В эксперименте с помощью метода мечения клеток нервного гребня, предварительно выдержанных в растворе агглютинаина зародышей пшеницы и затем пересаженных развивающимся мышинным эмбрионам, было установлено, что в процессе своей миграции они очень скоро обнаруживаются в верхнечелюстных, проксимальном и дистальном нижнечелюстном отростках, в проксимальном и дистальном отделах подъязычной и в третьей глоточной дугах, а также в дорсальном поверхностном эпителии, передней кардинальной вене, окологлазничной мезенхиме, дорсальной аорте, ганглиях блуждающего и тройничного нервов, акустико-лицевом ганглии, в стенке кишки [37, 48].

Мигрирующие клетки нервного гребня перемещаются с помощью филоподий, которые обеспечивают их адгезию к субстрату. При этом большое значение в миграции клеток придаётся межклеточному матриксу, а именно, гликозаминогликанам и, в частности, гиалуроновой кислоте [38]. Достигнув своей конечной локализации, они превращаются в мезенхимоциты, которые в последующем дают начало собственно соединительной, хрящевой и костной тканям, а также ткани пульпы зубов [39].

Однако мезенхимные клетки эктодермального происхождения, врастающие в зачатки жаберных дуг, не полностью замещают мезодермальную мезенхиму, которая в виде тяжей остаётся в их центре. Позже из этих центральных мезенхимных тяжей жаберных дуг, имеющих мезодермальное происхождение, возникают мышцы лица и глотки, а из клеток нервного гребня, располагающихся около таких мезодермальных тяжей, развиваются ткани скелета и собственно соединительная ткань. Скелет и соединительная ткань, локализуясь позади глотки, также возникают из мезенхимы мезодермального происхождения [12].

Таким образом, мезенхимоциты, выселяющиеся из нервного гребня и врастающие в первую и вторую висцеральные дуги, образуют хрящи, а мезенхима мезодермального происхождения, которая окружает эти хрящи, в дальнейшем принимает участие в формировании костей лицевого черепа. При этом материал первой (мандибулярной) дуги идёт на построение нижней и верхней челюстей, нёбных и скуловых костей. Из второй гиоидной жаберной дуги, кроме подъязычной кости, образуются также слуховые косточки. Третья жаберная дуга принимает участие в формировании языка [12, 24, 29].

Хрящевые зачатки последующих висцеральных дуг служат для формирования хрящей гортани [12, 24, 29, 30].

На ранних этапах развития висцеральной области головы стомодеум представляет единое образование для носовой и ротовой полостей и только позднее, когда начинается формироваться нёбо, они разделяются на две отдельные полости.

Формирование нёба происходит из 3 нёбных отростков параллельно с образованием максиллярных отростков в конце 2-го месяца эмбриогенеза [12, 20, 24, 33]. По другим данным [5, 7, 30], образование твёрдого и мягкого нёба происходит на протяжении 6–7-й недели и даже раньше — на 5-й неделе, в результате чего начинается обособление ротовой и носовой полостей [16]. R. O'Rahilly и соавт. [41] указывают, что зачаток первичного нёба выявляется одновременно с закладкой скуловых костей у зародышей 16-й стадии Карнеги в возрасте 37 сут, длина которых колеблется

в пределах 8–11 мм, и его формирование продолжается на последующих стадиях.

Сначала появляется первичный непарный нёбный отросток, который растёт со стороны носолобного валика краниальной части стомодеума. Из него формируется первичное нёбо в виде равнобедренного треугольника, основание которого направлено во внешнюю сторону [12]. Его структурные компоненты участвуют в образовании резцовой кости и средней части верхней губы. Одновременно со стороны внутренней поверхности верхнечелюстных валиков вырастают в виде пластинок вторичные (максиллярные) нёбные отростки. Основа всех трёх отростков образована мезенхимой, покрытой эпителием эктодермального происхождения [30].

Вторичные нёбные отростки растут наклонно вниз, к языку, обособление которого выявляется уже на 4-й неделе [9]. Вначале концы отростков располагаются по краям корня языка вдоль дна ротовой полости. Затем язык смещается вниз, и направление роста парных вторичных отростков изменяется на горизонтальное, вследствие чего они соединяются между собой и с первичным нёбом над языком, отделяя, таким образом, носовую полость от ротовой [7, 12, 15, 20, 22, 24, 30, 34, 36]. При этом некоторыми исследователями [19, 30] констатируется правосторонняя асимметрия в их развитии.

В норме процесс сближения нёбных отростков и их слияние наблюдается у 8-недельных зародышей (23-я стадия Карнеги) [41], а сращение происходит, по одним данным, к 10-й неделе [5], а по другим [33] — завершение образования твёрдого и мягкого нёба осуществляется только к концу 3-го месяца беременности. В то же время имеются сведения [7, 30], что разделение стомодеума завершается значительно раньше, к концу 2-го месяца эмбриогенеза, когда нёбные пластинки срастаются по средней линии. Об этом также свидетельствуют исследования [45], согласно которым слияние нёбных отростков происходит у 8-недельных эмбрионов, длина которых составляет 28 мм.

Мезенхима первичного нёбного отростка и вентральных отделов вторичных максиллярных отростков даёт начало костной ткани, а дорсальная часть последних преобразуется в ткани мягкого нёба. Эпителий краевых зон отростков, которыми они срастаются, подвергается апоптотическому разрушению [5, 36], однако часть эпителиоцитов может погружаться в мезенхиму, образуя по средней линии вдоль шва нёба так называемые жемчужины [5, 17, 30]. Некоторые авторы констатируют, что твёрдое нёбо образуется на 9-й неделе, а мягкое — на 12-й.

Лобный и максиллярные отростки участвуют также в образовании носа и верхней губы.

Формирование носа начинается в конце 4-й — начале 5-й недели эмбриогенеза, когда отчётливо визуализируются обонятельные (носовые) ямки [19]. Образование носовых ямок, а параллельно с ними и носовых складок описано [9, 41, 47] на 33–36-е сутки, когда теменно-копчиковая длина зародышей достигает 7–9 мм, а на 44–46-е сутки у зародышей 13–17 мм теменно-копчиковой длины (18-я стадия Карнеги) уже заметны кончик носа, носослёзная складка и валики век. В обособлении обонятельных ямок принимают участие парные медиальные и латеральные носовые отростки, образующиеся из лобного валика (бугра) [7, 24, 30].

Сближению носовых отростков как между собой, так и с максиллярными отростками способствует быстрый их рост на 6-й неделе навстречу друг другу, в результате чего формируется верхняя челюсть, основу которой составляет

мезенхима, являющаяся источником развития костной ткани верхней челюсти и окружающих её мягких тканей.

Кости переносицы, костная срединная перегородка носовой полости, мягкие ткани носа и средняя часть верхней губы формируются из структур лобного бугра, а в образовании боковых отделов верхней губы участвуют максиллярные отростки. Из боковых носовых отростков образуются эластический хрящ и мягкие ткани крыльев носа. Носовая перегородка образуется параллельно с формированием нёба, с которым она срастается и делит носовую полость на правую и левую носовые камеры [19, 24].

К концу 7-й недели обонятельные ямки ограничены довольно заметными разросшимися медиальными и менее выраженными латеральными носовыми отростками. Углубляясь в мезенхиму, обонятельные ямки прорываются в носовую полость и образуют хоаны. К этому времени формируется хрящевая перегородка носа, в образовании которой участвует мезенхима обоих медиальных носовых отростков, соединяющихся по средней линии. У 8-недельных зародышей обнаруживается полное сращение медиальных носовых отростков [20, 22, 28].

Параллельно с формированием верхней челюсти и носа у зародышей 7–9 мм длины (возраст 33 сут) из мезенхимы парных нижних отростков происходит образование нижней челюсти [41]. В результате роста нижнечелюстных отростков навстречу друг другу они соединяются по средней линии.

Вслед за мезенхимной стадией развития челюстно-лицевого аппарата наблюдается закладка хрящевой и костной его основы. Прежде всего, это обнаруживается в проксимальных отделах нижнечелюстных отростков, где появляются хондрогенные островки. Дистальные концы этих хрящевых зачатков растут в вентральном направлении навстречу друг другу, образуя так называемые меккелевы хрящи, которые соединяются между собой по средней линии с помощью соединительнотканной перемычки [29, 46].

Помимо меккелева хряща, в зачатке нижней челюсти образуются другие хрящевые образования, которые располагаются у проксимальных её отделов. Они принимают участие в формировании парных суставного и венечного отростков [11, 24, 44].

Вокруг меккелева хряща непосредственно из мезенхимы развиваются костная ткань и окружающие её мягкие ткани. Имеются сведения, что островки костной ткани в нижней челюсти образуются уже на 6-й неделе внутриутробной жизни [10, 30]. По другим данным [11], первичная оксификация нижней челюсти начинается в возрасте 6,5 нед эмбрионального развития. Примерно в таком же возрасте (на 7-й неделе эмбриогенеза) описаны очаги остеогенеза в нижней челюсти В.Л. Быковым [5], а к 10-й неделе, по его данным, нижняя челюсть уже состоит из костной ткани, располагающейся около меккелева хряща, который в дальнейшем подвергается дегенерации и рассасыванию. При этом первые ядра оксификации появляются в мезенхиме средней трети латеральной стороны меккелева хряща. R. O'Rahilly и соавт. [41] констатируют, что окостенение верхней и нижней челюстей начинается одновременно у 48–51-суточных зародышей (16–22 мм длины, 19–20-я стадия Карнеги). Следует полагать, что темпы гистогенеза напрямую связаны с типами питания зародыша на том или ином этапе эмбрионального развития [21].

Отмечается [2], что минерализация костного матрикса протекает более интенсивно в тех очагах оксификации, где повышена концентрация микрососудов. Преобразований хрящевых закладок в остеогенные в развивающихся челюстях

ни на гистоморфологическом, ни на цитогистохимическом уровнях не происходит [10]. В другом источнике представляется совершенно иная концепция в отношении остеогенеза нижней челюсти, согласно которой её развитие характеризуется внутривещным формированием кости, начинающимся с концов меккелева хряща, вследствие чего он постепенно замещается костной тканью. При этом трабекулы кальцифицированного хряща под действием остеобластов и остеокластов подвергаются ремоделированию и превращаются в трабекулы губчатой кости. Головка височно-нижнечелюстного сустава формируется путём эндесмального окостенения. В области будущей головки, где одновременно формируется и суставная ямка, к концу 2-го месяца эмбриогенеза отмечается конденсация мезенхимных клеток. На 10–12-й неделе их скопление принимает форму, схожую с суставной головкой, и начинается образование хряща, который также постепенно замещается костной тканью [11].

В верхней челюсти образования хрящевой основы не происходит, и первые очаги окостенения в ней появляются по завершении сращения верхнечелюстных и лобных отростков на 8-й неделе эмбриогенеза. Раньше окостеневают небные пластинки и боковые отделы челюсти, затем её средний участок, развивающийся из лобного отростка, который даёт начало резцовой кости [5].

Г.-Н. Schumacher [46] констатирует, что костная ткань лицевого отдела черепа образуется в конце 2-го месяца эмбриогенеза. При этом остеогенез осуществляется как прямым способом (верхняя и нижняя челюсти), так и путём замещения ранее образовавшейся хрящевой модели (кости носа). Резцовая кость, образующаяся из мезенхимы лобного отростка, минерализуется одной из первых.

Таким образом, судя по литературным данным, можно констатировать, что на сегодняшний день нет единого мнения о сроках обособления тех или иных эмбриональных зачатков, принимающих участие в формировании челюстно-лицевого аппарата человека, наряду с этим критерии определения возраста зародышей человека по системе Карнеги не вполне совершенны. Требуются уточнения относительно происхождения мезенхимы, формирующей те или иные структуры челюстно-лицевого аппарата. Есть необходимость отдельного рассмотрения вопроса о происхождении эпителиальной выстилки различных отделов ротовой полости, а также становлении межтканевых отношений и васкулогенеза в его органных образованиях на последовательных этапах эмбриогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахтемійчук Ю.Т. Нариси ембріотопографії. Чернівці, Видавничий дім «Букрек», 2008.
- Барсуков Н.П., Ивахненко Е.В. и Юниси Г.А. Развитие гемомикроциркуляторного русла и динамика морфо-гистохимических преобразований тканевых структур челюстей в эмбриогенезе человека. В кн.: Мікроциркуляція та її вікові зміни. Матеріали II Міжнародної наукової конференції (Київ, 22–24 травня 2002 р.). Киев, Академія мед. наук України, 2002, с. 26–28.
- Брусиловский А.И. Жизнь до рождения. М., Знание, 1991.
- Брусиловский А.И. Современные проблемы медицинской эмбриологии и профилактики перинатальной патологии. В кн.: Тез. докл. II съезда анат., гистол. и эмбриол. Белоруссии. Минск, Медицина, 1991, с. 31.
- Быков В.Л. Функциональная морфология и гистогенез органов полости рта. СПб., Специальная Литература, 1996.
- Валькович Э.И. Общая и медицинская эмбриология. СПб., Фолиант, 2003.
- Гемонов В.В., Лаврова Э.Н. и Фалин Л.И. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов. М., изд. ВУНМЦ МЗ РФ, 2002.
- Данилов Р.К. и Боровая Т.Г. Общая и медицинская эмбриология. СПб., СпецЛит, 2003.
- Данилов Р.К., Клишов А.А. и Боровая Т.Г. Гистология человека в мультимедиа. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб., ЭЛБИ-СПб., 2004.
- Ивахненко Е.В. Об асинхронности формообразовательных и гистогенетических преобразований некоторых производных мандибулярной дуги в раннем эмбриогенезе человека. Буковинськ. мед. вісн., 2001, т. 5, № 1–2, с. 70–73.
- Иде Й. и Наказава К. Анатомический атлас височно-нижнечелюстного сустава. М., СПб., Киев, Алматы, Вильнюс, Азбука, 2004.
- Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену. М., Мир, 1983, т. 2, с. 105–125.
- Кнорре А.Г. Краткий очерк эмбриологии человека с элементами сравнительной, экспериментальной и патологической эмбриологии. Л., Медицина, 1967.
- Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез. Л., Медицина, 1971.
- Козей С.А. и Петрова Р.М. Формирование неба в эмбриогенезе человека и млекопитающих. Труды Крымск. мед. ин-та «Актуальные проблемы человека и млекопитающих», 1983, т. 101, с. 129–130.
- Корсак А.К. и Терехова Т.В. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области у детей. Минск, Медицина, 2000.
- Костиленко Ю.П. Эпителиальные жемчужины. Стоматология, 1972, № 5, с. 47–48.
- Круцяк В.М., Проняев В.І. и Ахтемійчук Ю.Т. Значення ембріологічних досліджень на сучасному етапі розвитку морфологічної науки. Буковинськ. мед. вісн., 1998, т. 2, № 1, с. 3–7.
- Куприянов В.В. и Стовичек Г.В. Лицо человека: анатомия, мимика. М., Медицина, 1988.
- Макар Б.Г. Становлення і топографо-анатомічні взаємовідношення стінок носа із суміжними структурами в постнатальному онтогенезі людини: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харків, 2004.
- Милованов А.П. Роль микроокружения в питании эмбрионов человека. Морфология, 2007, т. 131, вып. 3, с. 81.
- Петрова Р.М. и Лобко П.И. Развитие полости носа и образование наружных носовых отверстий в эмбриогенезе человека. Арх. анат., 1977, т. 73, вып. 9, с. 75–81.
- Попов И.В. Малые аномалии развития: их место в системе современного врачевания (клинико-теоретическое исследование). СПб., Виконт, 2004.
- Пэттен Б.М. Эмбриология человека. М., Медгиз, 1959.
- Сапин М.Р. и Билич Г.Л. Анатомия человека. В 2 кн.: Учеб. для студ. биол. и мед. спец. вузов. Кн. 1. М., Издательск. дом ОНИКС 21 век, Мир и Образование, 2002.

26. Сапин М.Р. и Никитюк Д.Б. Анатомия человека. М., АПП «Джангар», 2003, т. 1.
27. Светлов П.Г. Теория критических периодов развития и её значение для понимания принципов действия среды на онтогенез. В кн.: Вопросы цитологии и общей физиологии. Л., 1960, с. 263–285.
28. Сикирицька Т.Б. и Макара Б.Г. Ранній органогенез обличчя людини. В кн.: Матеріали наук. конф. «Актуальні питання морфогенезу». Чернівці, Буковинська державна медична академія, 1996, с. 296–298.
29. Станек И. Эмбриология человека. Братислава, Веда, изд-во Словацкой акад. наук, 1977.
30. Фалин Л.И. Эмбриология человека. М., Медицина, 1976.
31. Фрейдин Л.И. Внутриутробное развитие верхней челюсти у человека. В кн.: Материалы 8-й науч. конф. по возрастной морфол., физиол. и биохим. Ч. I. М., 1967, с. 332–333.
32. Хаджиолов А.И. Эмбриология. София, Наука и искусство, 1956.
33. Харьков Л.В., Яковенко Л.Н. и Чехова И.Л. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста. М., СпецЛит, 2005.
34. Шаповалов Ю.Н. Материалы по эмбриологии человека первых двух месяцев развития. Морфология и эмбриология. Труды Крымск. мед. ин-та, 1961, т. 30, с. 13–68.
35. Шаповалова О.Ю. Органні особливості раннього гістогенезу похідних різних зародкових листків у людини: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2003.
36. Arnold W.H., Sperber G.H. and Machin G.A. Cranio-facial skeletal development in three cases of human synophthalmic holoprosencephalic fetuses. *Ann. Anat.*, 1998, v. 180, p. 45–53.
37. Hamilton W.J., Boyd J.D. and Mossman H.W. *Embriologia Humana*. Buenos Aires, Intermedica, 1973.
38. Le Douarin N.M. Cell migrations in embryos. *Cell*, 1984, v. 38, № 2, p. 353–360.
39. Lumsden A.G.S. Tooth-forming potential of mammalian neural crest. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 1984, v. 82, Suppl., 68.
40. Nichols D.H. Formation and distribution of neural crest mesenchyme to the first pharyngeal arch region of the mouse embryo. *Amer. J. Anat.*, 1986, v. 176, № 2, p. 221–731.
41. O'Rahilly R., Bossy J. et Müller F. Introduction a l'étude des stages embryonnaires chez l'homme. *Bull. Assoc. Anat.*, 1981, v. 65, № 189, p. 141–236.
42. O'Rahilly R. and Müller F. *Human Embryology and Teratology*. New-York, Willey-Liss, 1992.
43. Ross R.B. and Johnston M.C. Cleft Lip and Palate. *The Williams and Wilkins Co.*, Baltimore, Chapter 2, 1972.
44. Sadler T.W. *Langman's Medical Embryology*. Ninth edit. Philadelphia, Baltimore, New York, Toronto: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
45. Sandham A. and Nelson R. Embryology of the middle third of the face. *Early Hum. Dev.*, 1985, v. 10, №3–4, p. 313–315.
46. Schumacher G.-H. *Embryonale Entwicklung des Menschen*. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1988.
47. Streeter G.L. *Developmental horizons in human embryos*. Washington: Carnegie Institute, 1951.
48. Tan S.S. and Moriss-Kay G.M. Analysis of cranial neural crest cell migration and early fates in postimplantation rat chimaeras. *J. Embryol. Exper. Morphol.*, 1986, v. 98, p. 21–58.

AGE DYNAMICS OF HUMAN MAXILLOFACIAL APPARATUS IN THE EARLY PERIOD OF PRE-NATAL ONTOGENESIS

Ye.Yu. Shapovalova, A.N. Barsukov and G.A. Yunsy

The literature review discusses the debatable problems on terms of separation of different anlagen of human maxillo-facial apparatus, chronology of histo- and organogenetic remodeling of hard and soft tissues during the period of their formation in the first trimester of pregnancy. It is suggested that these controversies are most likely determined by imperfection of current embryogenesis periodization systems and of criteria of human embryos and fetuses age definition; therefore further research in this direction is required.

Key words: *maxillofacial apparatus, prenatal ontogenesis, man*

Department of Histology, Cytology and Embryology, S.I. Georgiyevskiy Crimean State Medical University, Simferopol, Ukraine