



МОРФОГЕНЕЗ НЮХОВОГО АНАЛІЗАТОРА ЛЮДИНИ: АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ЕТАПІВ РОЗВИТКУ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ТА ФЕТАЛЬНОМУ ПЕРІОДАХ

Марина МИРОНЕЦЬ, Ярослав СТЕПАНЮК

Пренатальний розвиток нюхового аналізатора людини є складним багатоетапним процесом, у якому кореляція розвитку між периферичними та центральними структурами визначає подальшу функціональну зрілість нюхової системи. Недостатня кількість морфологічних ознак визначення стадій розвитку ембріонального та фетального періодів ускладнює стандартизацію досліджень і порівняння результатів. У роботі представлено аналіз літературних джерел з морфогенезу структур нюхового аналізатора людини в ембріональному та фетальному періодах. В ембріональному періоді проаналізовано формування нюхових плакод, нюхових ямок, нюхових мішків, хоан та встановлення перших синаптичних контактів периферичного відділу із переднім мозком. Периферичний та центральний відділи розвиваються асинхронно, але взаємопов'язано: нюхові цибулини формуються під впливом аксонотропної індукції від рецепторних клітин нюхового епітелію. Фетальний період характеризується гістологічною диференціацією нюхового епітелію, морфогенезом шарів нюхових цибулин, появою гломерул та завершенням формування нюхового тракту. Розвиток додаткової нюхової системи (вомероназального органу або органу Якобсона) обмежується ембріональним періодом із подальшою редукцією у плодовому періоді. Особлива увага приділена кореляції морфологічних змін із таблицями розвитку Карнегі, що дозволяє стандартизувати опис ембріогенезу незалежно від індивідуальних варіацій розмірів ембріонів. Узагальнено та систематизовано ключові морфологічні події у вигляді таблиці, що може слугувати орієнтиром для подальших досліджень нюхового аналізатора та суміжних структур голови людини.

Ключові слова: нюховий аналізатор, нюховий епітелій, нюхові цибулини, ембріогенез, людина.

Кафедра гістології та медичної біології, Волинський національний університет імені Лесі Українки, вул. Банкова, 9, Луцьк, 43025, Україна; e-mail: Myronets.Maryna@vnu.edu.ua, Stepanyuk.Yaroslav@vnu.edu.ua

Миронець М.: <https://orcid.org/0009-0008-8289-8649>

Степанюк Я.: <https://orcid.org/0000-0002-8792-3670>

Morphogenesis of the human olfactory system: analysis of the main stages of development in the embryonic and fetal periods

Myronets M., Stepanyuk Ya.

The prenatal development of the human olfactory system is a complex multistage process in which the coordinated development of peripheral and central structures determines the subsequent functional maturation of olfaction. The paucity of reliable morphological criteria for staging embryonic and fetal development complicates the standardisation of studies and the comparison of research results. The present article provides a comprehensive analysis of the available literature on the morphogenesis of the human olfactory system during the embryonic and fetal periods. Particular attention is given to the formation of the olfactory placodes, olfactory pits, olfactory sacs, choanae, and the establishment of the first synaptic contacts between the peripheral olfactory apparatus and the forebrain. Despite the asynchronous development of the peripheral and central components, their morphogenesis is intricately interconnected. The formation of the olfactory bulbs is driven by axonotropic induction from receptor cells of the olfactory epithelium. The fetal period is characterised by histological differentiation of the olfactory epithelium, layer-specific morphogenesis of the olfactory bulbs, the emergence of glomeruli, and the completion of the olfactory tract. The development of the accessory olfactory system (the vomeronasal organ, or Jacobson's organ) is confined to the embryonic period and is followed by regression during fetal life. Particular emphasis is placed on the correlation of morphological changes with the Carnegie staging system. This approach enables standardised descriptions of human embryogenesis that are independent of individual variation in embryo size. Key morphological events are summarised and systematised in tabular format, providing a structured reference framework for future studies of the human olfactory system and related craniofacial structures.

Key words: olfactory analyzer, olfactory epithelium, olfactory bulbs, embryogenesis, human.

Department of Histology and Medical Biology, Lesya Ukrainka Volyn National University, 9 Bankova St., Lutsk, 43025, Ukraine; e-mail: Myronets.Maryna@vnu.edu.ua, Stepanyuk.Yaroslav@vnu.edu.ua

Myronets M.: <https://orcid.org/0009-0008-8289-8649>

Stepanyuk Ya.: <https://orcid.org/0000-0002-8792-3670>

Вступ

Визначення терміну розвитку ембріонів людини є методологічно ключовою передумовою проведення морфологічних досліджень особливо на ранніх стадіях пренатального онтогенезу людини. Точна ідентифікація стадії розвитку забезпечує коректну інтерпретацію морфогенезу систем органів, дозволяє розмежувати нормальний розвиток та патологічні відхилення, а також є необхідною умовою порівняння результатів у міжлабораторних і міжколекційних дослідженнях. Хибне визначення ембріонального віку неминує призводить до систематичних помилок в аналізі гістогенезу, органогенезу та порівняльно-морфологічних дослідженнях. Крім того, це знижує або унеможливорює наукову валідність отриманих результатів і може спричинити помилкову інтерпретацію нормальних варіантів розвитку як патологічних. Особливої методологічної ваги проблема стадіювання набуває при дослідженнях структур із високою асинхронністю розвитку, зокрема органів чуття та центральної нервової системи.

Сучасні підходи до оцінки ембріонального віку та стадії розвитку ґрунтуються на інтегративному використанні морфологічних критеріїв, зокрема тим'яно-куприкової довжини, розмірів і пропорцій окремих анатомічних структур, ступеня диференціації органних зачатків, у поєднанні з клітинними та молекулярно-біологічними маркерами розвитку. Такий комплексний підхід дозволяє підвищити точність стадіювання, врахувати індивідуальну мінливість темпів ембріонального розвитку та створює підґрунтя для стандартизації морфологічних досліджень. Особливу роль у вдосконаленні підходів відіграють сучасні ембріональні колекції, які забезпечують репрезентативну емпіричну базу досліджень. Історично такі зібрання, як Колекція Карнегі, Кіотська колекція, Геттінгенська колекція Блешмідта та інші, сформували фундаментальні стандарти опису нормального ембріонального морфогенезу людини.

Вивчення розвитку людини на прикладі нюхового аналізатора демонструє особливу значущість інтегративного підходу до пояснення морфогенезу складних структур. Формування нюхових плакод, їх інвагінація з формуванням нюхових ямок, диференціація нюхового епітелію та закладка нюхових цибулин характеризуються вираженою асинхронністю як між різними ембріонами одного гестаційного віку, так і між окремими компонентами нюхової системи в межах одного індивіда. Це зумовлює необхідність використання не лише хронологічних, а й стадійно-морфологічних кри-

теріїв оцінки розвитку. Тому, метою дослідження є узагальнити та проаналізувати сучасні дані щодо стадійності й хронології пренатального розвитку людини з акцентом на морфогенез нюхового аналізатора в ембріональному та фетальному періодах, а також обґрунтувати методологічну роль коректного визначення ембріонального віку для інтерпретації морфологічних досліджень.

3 історії дослідження ембріонів людини.

До середини ХХ століття дослідження пренатального розвитку людини були фрагментарними через брак матеріалу та методологічні й етичні обмеження. Тому вчені здебільшого вивчали ембріогенез модельних тварин, чий розвиток легше відтворити в лабораторії. Перші ембріологічні дані щодо людини з'явилися у праці М. Фостера та співавторів (Foster et al. 1883), де поряд із описом розвитку курки та свавців було схематично представлено ранні стадії формування людини (2–4 тижні). Значний внесок у термінологію (поняття «мезодерма», «міотом», «склеротом»), яка використовується і сьогодні, зробив Ю. Коллман (Gasser et al. 2014).

Основоположником сучасної ембріології людини вважають В. Гіса, якого називають «Везалієм ембріології» (Müller, O'Rahilly 1986a). Він першим запровадив метод парафінової інфільтрації, серійні зрізи та тривимірну реконструкцію ембріонів віком від 15 діб до 8,5 тижнів (His 1868b). Його учень Ф. Молл у 1887 році заснував колекцію людських ембріонів, що стала основою Колекції Інституту Карнегі, яка нині зберігається у Вашингтоні (Richardson, Keuck 2022).

Становлення сучасної класифікації почалося з Ф. П. Молла, який виділив 14 стадій розвитку (H–U) (Müller, O'Rahilly 2010). Згодом Дж. Л. Стрітер розширив цю систему до 23 «горизонтів розвитку», спираючись на морфологічну диференціацію та кількість сомітів, а не на вік чи розмір ембріона (Streeter 1942). Межею завершення ембріонального періоду (стадія 23, 60 доба) він вважав початок формування кісткового мозку в плечовій кістці (Streeter 1942). У 1980-х роках Р. О'Рахіллі та Ф. Мюллер ревізували цю систему, запровадивши термін «стадії Карнегі» (CS 1–23). Вони замінили «горизонти» на арабську нумерацію та визначили морфотип (сукупність зовнішніх ознак) як головний критерій ідентифікації. Хоча для кожної стадії вказано орієнтовний постовульторний вік, система CS не є суворо хронологічною. Важливо, що точне визначення пізніх стадій (CS 19–23) потребує гістологічного аналізу, а не лише зовнішнього огляду.

Накопичення матеріалу стало базою для вивчення норми та аномалій розвитку. Колекція Карнегі заклала фундамент для вивчення механізмів морфогенезу, а створена у 1960-х роках Хідео Нішімурою Кіотська колекція (Японія), яка нині налічує близько 45 тис. зразків, суттєво доповнила її (Yamaguchi, Yamada 2018; Hill 2018). Досліджуючи цей масив, Х. Нішімура та Кохей Шіота довели, що гестаційний вік має обмежену прогностичну цінність через високу біологічну мінливість (Nishimura et al. 1968; Shiota et al. 1988). К. Шіота визначив, що морфологічні показники та довжина ембріона є значно надійнішими критеріями стадіювання, ніж календарні терміни (Shiota 2018).

Паралельно в Німеччині Еріх Блешмідт сформував унікальну колекцію в Геттінгені (1940–1970-ті рр.), яка включає сотні серій гістологічних зрізів та масштабні тривимірні моделі (Markert 2020; Miyazaki et al. 2018). Використовуючи вдосконалений метод пластинкової реконструкції, Е. Блешмідт досяг високої точності у відтворенні просторової конфігурації та залягання тканин під час інтенсивного морфогенезу (Miyazaki et al. 2018). Обмежена кількість світових колекцій людських ембріонів надає кожній з них стратегічного значення. До таких належить колекція Гінріхсена (Рурський університет, Бохум), що містить близько 16 000 якісних гістологічних зрізів (Marčić et al. 2019). Останніми десятиліттями цей матеріал, як і в Геттінгенській колекції, активно оцифровується за допомогою високороздільного сканування та 3D-реконструкції. Використання віртуальних моделей зберігає унікальні архіви від пошкоджень, підвищує їх доступність та дозволяє застосовувати сучасні методи морфометрії та сегментації. Завдяки поєднанню класичних колекцій із цифровими технологіями, сучасна ембріологія трансформується з описової дисципліни в інтегративну морфологію для глибокого аналізу кожної стадії розвитку.

Системи та критерії стадіювання ембріонів людини. Традиційно пренатальний онтогенез людини поділяють на три основні періоди: зародковий (перший тиждень розвитку), ембріональний (2–8-й тижні) та плодовий або фетальний (від 9-го тижня до народження) (Moore 1981). Проте зазначена схема не є єдиною. У клінічній практиці, зокрема в акушерстві та перинатальній медицині, застосовується клініко-акушерська періодизація, що враховує особливості ведення вагітності. Вона включає: період імплантації (орієнтовно 1–2-й тижні), ембріональний період

(3–8-й тижні), ранній фетальний період (9–28-й тижні) та пізній фетальний період (28–40-й тижні гестації).

Гістологічна періодизація ембріогенезу орієнтована на мікроскопічні зміни та включає бластогенез (утворення бластомерів, морули, бластоцисти), гастрологенез (формування зародкових листків), нейрогенез (нейруляція), органогенез (поява зачатків органів) та гістогенез (диференціація тканин). У тератології використовується періодизація за критичними періодами чутливості до тератогенних впливів, відповідно до якої виокремлюють: преімплантаційний період, період гастрюляції та раннього органогенезу (максимальна чутливість до тератогенів), а також період пізнього органогенезу та росту тканин (переважна ймовірність морфологічних або функціональних дефектів).

У вітчизняній морфологічній традиції, зокрема в працях українських і радянських анатомів та ембріологів середини–кінця ХХ ст., поширення набула морфологічна періодизація, запропонована Г. А. Шмідтом. Вона включає зародковий період (0–8-й тижні), передплодовий період (8–12-й тижні) та плодовий період (після 12-го тижня). Стадія розвитку ембріона визначається як інтегративний комплекс екстернальних (зовнішніх) та інтернальних (внутрішніх) морфологічних ознак, морфометричних параметрів (довжина ембріона) і хронологічних показників. Встановлення ембріонального віку залишається одним із найбільш дискусійних аспектів сучасної ембріології.

Ембріональний вік. Точне визначення віку ембріона ускладнюється як індивідуальною мінливістю темпів розвитку, так і неможливістю точного встановлення моменту запліднення та формування зиготи. У науковій літературі використовуються два основні поняття: «гестаційний вік» та «постовуляторний вік». Гестаційний вік відраховується від першого дня останньої менструації і, в середньому, перевищує постовуляторний приблизно на два тижні, відображаючи середній час до овуляції. Постовуляторний вік є методологічно точнішим, особливо для ранніх ембріональних стадій, оскільки він ближче відповідає реальному часу існування ембріона (Moore et al. 1981). О'Рахлілі та Мюллер підкреслюють, що використання гестаційного віку у морфологічних дослідженнях є недоцільним, оскільки протягом першого тижня гестації ембріон ще не сформований (O'Rahilly, Muller 2000). Натомість постовуляторний вік у клініках допоміжних репродуктивних технологій може визначатися з точністю до годин, забез-

печуючи високу відтворюваність для досліджень стадій від запліднення до бластоцисти.

Довжина ембріона. У класичній ембріології найбільш інформативним одиничним вимірюванням вважалася найбільша довжина ембріона, що визначалася прямолінійно без штучного випрямлення природної кривизни тіла (Mall 1907). Дж. Л. Стрітер стандартизував цю процедуру, запровадивши вимірювання після двотижневої фіксації у формаліні. Варто враховувати, що дані на основі гістологічних моделей можуть бути занижені на 25 % через ущільнення тканин під час обробки.

Морфометричний підхід значною мірою зменшує суб'єктивізм морфологічного стадіювання, враховуючи асинхронність органогенезу, особливо на стадіях CS19–CS23. Автори відмічають, що до найбільш надійних кількісних маркерів розвитку належать: тім'яно-куприкова довжина (CRL) або тім'яно-п'яткова довжина, діаметр хоріонічного мішка, а також розміри мозкових міхурів і кінцевих відділів центральної нервової системи (Dickey et al. 1993; Yamada 2010). Окремі автори пропонують також альтернативні параметри, зокрема відстань між найбільш виступаючою потиличною ділянкою та латеральним краєм ока або між найбільш виступаючою потиличною ділянкою та вушною раковиною (Blaas et al. 1998). Ці показники корелюють із процесами нейроморфогенезу, розвитком голови та обличчя та можуть застосовуватися як додаткові критерії виокремлення окремих ембріональних стадій.

Морфологічні ознаки визначення стадії. До основних екстернальних морфологічних критеріїв належать загальна форма тіла ембріона, зміни пропорцій голови та тулуба (енцефалізація), формування глоткового апарату, зачатків органів чуття, бруньок кінцівок із подальшим утворенням пальцевих променів, редукція каудальних сегментів та поява антропоморфних ознак. Ключовими інтернальними критеріями є замикання нервової трубки, формування і розвиток мозкових міхурів, диференціація зародкових листків, розвиток серцевої трубки та інших органних зачатків (Machtinger et al. 2013; Flierman 2023). Система Карнегі, яка залишається загально визнаним «золотим стандартом» стадіювання раннього ембріонального розвитку людини, зазнала низки уточнень і доповнень у роботах О'Рахіллі та Мюллер (O'Rahilly, Müller 2004; O'Rahilly, Müller 2010), де було переглянуто морфологічні описи 23 стадій на основі розширеного ембріологічного матеріалу та нових методів дослідження. Хоча багатоклекційний підхід тоді був обмежений, сучасні веб-ре-

сурси, дозволяють дослідникам значно розширювати вибірки дослідження, отримувати доступ до сканів світових колекцій, тривимірних моделей та атласів, що слугує ефективним інструментом для стандартизації методології (Hill 2019).

Морфогенез нюхового аналізатора людини у ранньому ембріональному періоді. Ембріогенез нюхового аналізатора людини є важливим етапом пренатального розвитку, що охоплює формування периферичного (носова порожнина, нюховий епітелій, нейросенсорні клітини) та центрального відділу (нюхові цибулини) (табл. 1). Порушення розвитку цих структур можуть мати клінічні наслідки, проявляючись такими патологіями, як анозмія (відсутність нюху), гіпосмія (зниження здатності розпізнавати запахи) або синдром Каллмана (вроджений гіпогонадотропний гіпогонадизм у поєднанні з анозмією) (Henkin et al. 2002; Croy et al. 2014; Cho et al. 2019). Нормальний морфогенез проходить ряд послідовних етапів розвитку нюхової системи, які фіксуються на відповідних стадіях розвитку ембріона (Bingham et al. 1991; Kim et al. 2004; Steding et al. 2010; Fleury 2022). Перша стадія відмічається в кінці 3 – на початку 4 тижня ембріонального періоду і супроводжується формуванням нюхових плакод.

Нюхові плакоти. За даними Дж. Боссі (Bossy, 1980), перші морфологічні ознаки ектодермального плакодного потовщення в ділянці майбутнього нюхового органа у людини спостерігається вже на 24-ту добу ембріогенезу. Водночас О'Рахіллі (Müller, O'Rahilly 2004) пов'язував формування нюхової плакоти з 32-ю добою розвитку, що відповідає CS13 (Рис. 1). У традиційних уявленнях плакота розглядалась переважно як дорсолатеральне потовщення, що дає початок сенсорному епітелію нюхової системи. Регуляція цього процесу пояснювалася переважно загальними індукуючими впливами з боку суміжних тканин, зокрема мезенхіми.

Сучасні дослідження (Sarnat et al. 2019; Bricker et al. 2022) поглибили уявлення про утворення нюхової плакоти, продемонструвавши, що процеси росту, диференціації та спеціалізації плакодного епітелію детермінуються складними молекулярно-генетичними взаємодіями. Автори зазначили, що фактор росту фібробластів FGF8, а також сигнальні молекули родини BMP (англ. bone morphogenetic proteins), які експресуються у суміжних тканинах, відіграють провідну роль у ініціації специфікації нюхової плакоти (Szabo-Rogers et al. 2009; Zhu et al. 2016). Дія сигнальних шляхів FGF, BMP і WNT забезпечує просторово-ча-

сову організацію плакодного епітелію та визначає його подальшу диференціацію. Експериментально доведено критичну роль гена *Rax6*: його інактивація призводить до повної відсутності нюхової плакоти, носової порожнини та нюхових цибулин. Дослідження на людських клітинних моделях підтверджують участь й інших факторів: *Six1*, *Six4*, *Sox2*, *Foxg1* та *Dlx5*. Зокрема, вимкнення *Six1/Six4* унеможливає формування нюхової ямки та вомероназального органа, а втрата *Sox2* спричиняє масову загибель клітин плакоти та пригнічує нейрогенез (Chen et al. 2009).

Нюхові ямки. Нюхова плакота на початку 5 тижня внутрішньоутробного розвитку відбувається її поступова інвагінація, що призводить до формування нюхових ямок (Kim et al. 2004). Цей процес є ключовим етапом морфогенезу носової порожнини та периферичного відділу нюхового аналізатора. У міру росту ембріона нюхові плакоти вп'ячуються, внаслідок чого глибина нюхових ямок збільшується, а їхній епітелій потовщується та диференціюється. На цій стадії нюховий епітелій формується як псевдобагатошаровий епітелій, що характеризується високою проліферативною активністю та здатністю до нейросенсорної диференціації. Він дає початок популяції незрілих нейросенсорних клітин, які згодом формують рецепторний апарат нюхової системи. Вже на 8–9-му тижні внутрішньоутробного розвитку у складі нюхового епітелію чітко ідентифікуються три основні клітинні популяції: апікально розташовані опорні клітини, базальні клітини (горизонтальні та глобулярні), локалізовані поблизу

базальної мембрани, а також первинні нейросенсорні клітини (Kim et al. 2004).

За даними сканувальної електронної мікроскопії, починаючи з 14-го тижня пренатального розвитку, на апікальній поверхні нюхового епітелію з'являються численні нюхові булави, що несуть одну–дві короткі війки (Kimura et al. 2009). У подальшому ці структури поступово збільшуються як за розмірами, так і за кількістю війок. Згідно з морфологічною класифікацією, нюхові нейросенсорні клітини належать до біполярних нейронів і характеризуються наявністю спеціалізованого апікального булавоподібного розширення дендрита, від якого відходять численні довгі нюхові війки, що забезпечують рецепцію та ідентифікацію летких молекул одорантів.

До 18-го тижня розвитку нюхові булави формують невеликі ділянки, тоді як до 26-го тижня вони переважно набувають ізольованого розташування; при цьому війки значно подовжуються та наближаються за морфологічними характеристиками до дефінітивної будови (Kimura et al. 2009). На клітинному рівні первинні нюхові нейрони характеризуються експресією білка GAP-43, який розглядається як надійний маркер незрілих нейрональних популяцій, тоді як зрілі нюхові рецепторні нейрони експресують ольфакторний матричний білок (OMP). Одночасна наявність у фетальному нюховому епітелії OMP-позитивних і OMP-негативних нейронів свідчить про асинхронний характер диференціації клітин нюхового нейроепітелію (Sarnat et al. 2019).

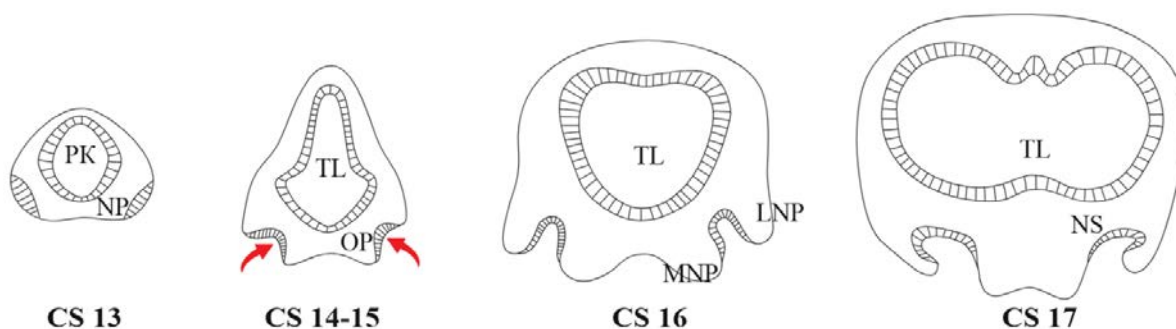


Рис. 1. Схема раннього морфогенезу нюхового аналізатора на 32 день (CS13), 33-36 день (CS14-15), 39 день (CS16) та 41 день (CS17) розвитку: PK – передній мозок (prosencephalon), NP – нюхова плакота, TL – кінцевий мозок (telencephalon), OP – нюхова ямка, LNP – латеральний носовий відросток, MNP – медіальний носовий відросток, NS – нюховий мішок.

Fig. 1. Schematic representation of the early morphogenesis of the olfactory system on day 32 (CS13), days 33–36 (CS14–15), day 39 (CS16), and day 41 (CS17) of development: PK – forebrain (prosencephalon), NP – olfactory placode, TL – telencephalon, OP – olfactory pit, LNP – lateral nasal process, MNP – medial nasal process, NS – olfactory sac.

Після інвагінації нюхової плакоти аксони нюхових рецепторних нейронів (OSN) проростають крізь базальну мембрану та проникають у власну пластинку слизової оболонки носової порожнини. У межах власної пластинки формуються щільно асоційовані пучки нюхових нервових волокон, які супроводжуються відростками гліальних клітин шваннівського типу. Напрямок росту нюхових аксонів зумовлюють так зване аксонотропне формування нюхової цибулини (рис. 2) Паралельно з ростом аксонів OSN відбувається міграція специфічних клітинних популяцій, що походять з нюхової плакоти, зокрема гонадотропін-рилізінгних (GnRH) нейронів. GnRH-нейрони закладаються переважно в медіальній ділянці нюхової плакоти та згодом мігрують уздовж волокон нюхового та термінального нервів через носову перегородку і решітчасту пластинку до базальних відділів переднього мозку, насамперед гіпоталамуса (Schwartz et al. 2007). У людини на 10–11-му тижнях гестації значна частина GnRH-нейронів ще локалізується в структурах носової порожнини та нюхового нерва, тоді як до 18–20-го тижня їхня міграція до гіпоталамічних ядер переважно завершується (Kim et al. 1999; Cho et al. 2019).

Носова порожнина. Поступове поглиблення нюхових ямок зумовлює формування нюхових мішків, а згодом – первинної носової порожнини. На ранніх етапах її дно відмежоване від первинної ротової порожнини ротоносовою (буконазальною, ороназальною) мембраною (Som et al. 2013). До середини 6 тижня ембріогенезу ця тонка епітеліальна перетинка зазнає перфорації у вентральному відділі, внаслідок чого утворюються первинні хоани – задні або внутрішні ніздрі. За даними гістологічних досліджень, остаточне відкриття хоан відбувається пізніше 13–15-го тижня гестації, у результаті резорбції тимчасової епітеліальної «пробки» ніздрів (Som et al. 2013). Таким чином, формування хоан завершується до кінця II триместру внутрішньоутробного розвитку, що забезпечує безперервний анатомічний зв'язок носової порожнини з глоткою.

На 4–6-му тижнях ембріонального розвитку медіальні носові відростки зростаються між собою по серединній лінії, утворюючи внутрішній міжщелепний сегмент (Kumoi et al. 1993). Ця структура дає початок носовій перегородці, фільтру верхньої губи та первинному піднебінню (Warbrick 1960). Одночасно медіальні носові відростки зростаються з прилеглими верхньощелепними відростками, що призводить до закриття носогубного жолоба та формування переднього

відділу носа. Латеральні носові відростки, у свою чергу, зростаються з верхньощелепними відростками в ділянці носослізного жолоба, забезпечуючи анатомічну неперервність між бічною стінкою носа та шокою (Kim et al. 2004). У результаті цих морфологічних перебудов до кінця 6 тижня розвитку формується контур носових отворів: злиття медіальних носових і верхньощелепних відростків визначає медіальну межу ніздрі, тоді як злиття латеральних носових і верхньощелепних відростків формує її бічний край (Neskey et al. 2009; Fleury 2022).

Первинна носова перегородка формується як продовження медіальних носових відростків (кулястих відростків Гіса) та поступово росте в каудальному напрямку до рівня вторинного піднебіння (Som et al. 2013). Зачаток носової перегородки наявний уже на ранніх етапах формування хоан, оскільки мезенхімна тканина, розташована між первинними хоанами, слугує субстратом для подальшого становлення хрящової носової перегородки (Neskey et al. 2009; Steding et al. 2010). Паралельно дистальні відділи носової порожнини зазнають регіональної спеціалізації епітелію: у верхніх її ділянках диференціюється нюховий епітелій, тоді як у нижніх формується дихальний (респіраторний) епітелій.

Важливим етапом ембріогенезу носової порожнини є розвиток носових раковин. Зачатки носових раковин – етмотурбіналиї – формуються у вигляді складок мезенхіми на бічних стінках носової порожнини (Neskey et al. 2009). Уже на 7–8-му тижнях ембріогенезу виявляється до шести–семи таких утворень. У подальшому лише три–чотири з них зберігаються та дають початок основним парам носових раковин – верхній, середній і нижній (Som et al. 2013). Під кожною раковиною формується відповідний носовий хід, який забезпечує анатомічне сполучення носової порожнини з додатковими навколоносовими пазухами. Тому, упродовж 13–28-го тижнів внутрішньоутробного розвитку загальні контури носових раковин уже сформовані, хоча процес їх остаточного росту та окостеніння триває й у подальші періоди постнатального розвитку (Bingham et al. 1991).

Вомероназальний орган (VNO). VNO у людини на ранніх етапах ембріогенезу закладається з медіальної частини нюхової плакоти, подібно до більшості ссавців. Перші зачатки VNO у вигляді парних епітеліальних потовщень слизової оболонки носової перегородки з'являються на 33–36-ту добу гестації (Smith, Bhatnagar 2000). Упродовж 37–43-ї доби ці потовщення інвагінують та фор-

мують трубчасту структуру, яка характеризується наявністю сенсорної епітеліальної зони по медіальному краю та в'їчастого епітелію по латеральному. Подальший розвиток VNO у людини супроводжується прогресивною редукцією його функціональних компонентів. Уже на 12–14-му тижнях гестації відзначається масова загибель сенсорних нейронів VNO з їх подальшим заміщенням псевдобагатошаровим в'їчастим епітелієм. До кінця II триместру внутрішньоутробного розвитку орган зберігає лише рудиментарну трубчасту структуру, позбавлену стабільних функціональних зв'язків із центральною нервовою системою. Сміт та співавтори наголошують, що ембріональний VNO людини є гомологом відповідних структур інших ссавців, однак у процесі розвитку він втрачає рецепторні клітини та нервові волокна, трансформуючись у нефункціональний рудимент (Smith, Bhatnagar 2001).

На відміну від людини та вищих приматів, у більшості мишоподібних ссавців VNO продовжує активну диференціацію у постнатальному періоді. У цих видів орган характеризується чіткою стратифікацією апікальних і базальних популяцій сенсорних нейронів, що експресують рецептори родин V1R і V2R, аксони яких сполучаються з додатковою нюховою цибулиною (Salazar, Sánchez-Quinteiro 2009). У людини додаткова нюхова цибулина відсутня, а генетичний апарат вомероназальної системи зазнав істотної редукції, що зумовлює втрату функціональної активності VNO. Більшість генів, що кодують рецептори родин V1R та V2R, також перебувають у стані псевдогенів (Witt et al. 2006). Ці дані свідчать про втрату селективного тиску на феромонну систему в ході еволюції вищих приматів і про генетично зумовлену редукцію VNO. З функціонально-еволюційної точки зору редукція VNO у людини пов'язується з переходом до візуально та вербально орієнтованих форм соціальної комунікації, що супроводжувалося зниженням ролі хемосенсорних сигналів у регуляції поведінки (Smith, Bhatnagar 2001). Морфологічним підтвердженням цього є відсутність у новонароджених додаткової нюхової цибулини та відповідних нервових трактів, а також відсутність поведінкових реакцій, характерних для видів із функціонально активною феромонною системою.

Нюхові цибулини (OB). Роstralна частина переднього мозку, яка надалі диференціюється у нюхові структури, стає морфологічно помітною вже на 7–8-му тижні внутрішньоутробного розвитку. OB закладається первинно як периферичне потовщення, так званий «примордій» нюхових

цибулин, у безпосередній близькості до вхідних аксонів OSN. У пренатальному розвитку людських OB спостерігається, що ріст аксонів OSN у передній мозок передує формуванню морфологічно повноцінної цибулини. Контакт аксона з потовщенням кінцевого відділу мозку індукує подальший морфогенез OB. Це явище відоме як аксонотропна індукція, за якою периферичні аксони стимулюють проліферацію, диференціацію клітин субвентрикулярної зони кінцевого мозку та ламінарність OB (Huart et al. 2013). Шари нюхової цибулини починають диференціюватися від її периферії. Першим формується зовнішній волокнистий шар, далі гломерулярний та мітральний.

Гломерулярний шар OB є спеціалізованою зоною нейропіля, де терміналі аксонів OSN формують синаптичні контакти з дендритами мітральних та пучкових клітин. Розвиток цього шару відбувається детерміновано та ієрархічно, із чіткою послідовністю морфогенетичних етапів: аксональна інвазія периферії OB (7–8-й тижні гестації), синаптогенез (9–12-й тижні), стратифікація та диференціація (13–22-й тижні), дозрівання і функціональна спеціалізація (23-й тиждень – народження) (Sarnat, Flores-Sarnat 2019). Формування гломерулярного шару ініціюється вrostанням перших аксонів OSN до вентролатеральної поверхні кінцевого мозку (рис. 2). Контакт аксона з мезенхімою та нейроепітелієм стимулює локальну проліферацію клітин-попередників, що забезпечує підготовку субстрату для подальшої організації шару (рис. 2). На цьому етапі окремі гломерули ще не сформовані; спостерігається лише дифузне переплетення аксонів на поверхні OB.

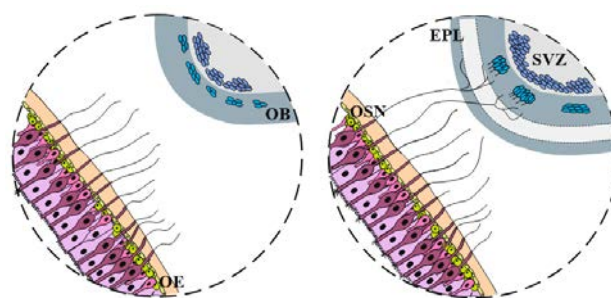


Рис. 2. Схема раннього морфогенезу нюхових цибулин людини: OE – нюховий епітелій, OB – нюхова цибулина, OSN – нейросенсорні клітини, EPL – зовнішній волокнистий шар, SVZ – субвентрикулярна зона кінцевого мозку.

Fig. 2. Schematic representation of the early morphogenesis of the human olfactory bulbs: OE – olfactory epithelium, OB – olfactory bulb, OSN – olfactory sensory neurons, EPL – external plexiform layer, SVZ – subventricular zone of the telencephalon.

Період синаптогенезу характеризується виокремленням гломерулярного шару та формуванням перших структур – протогломерул (Рис. 3). Приблизно на 9–10-му тижні аксони організуються у компактні кулясті скупчення, одночасно з міграцією перигломерулярних інтернейронів із субвентрикулярної зони. На 10–11-му тижні спостерігається експресія синаптичних білків (синаптофізину, SNAP-25), що свідчить про початок формування функціональних синапсів (Sarnat 2023). На 13–22-й тижні гломерулярний шар набуває класичної гістологічної структури. Гломерули чітко відокремлюються одна від одної гліальними клітинами та тілами перигломерулярних нейронів (Рис. 3). Зовні шар обмежений волокнистим шаром нюхових нервів, а зсередини – зовнішнім плексиформним шаром. Дендрити мітральних клітин проникають у гломерули, формуючи конфігурацію «один нейрон – одна гломерула», хоча відомо що, на ранніх етапах один нейрон може контактувати з кількома гломерулами.

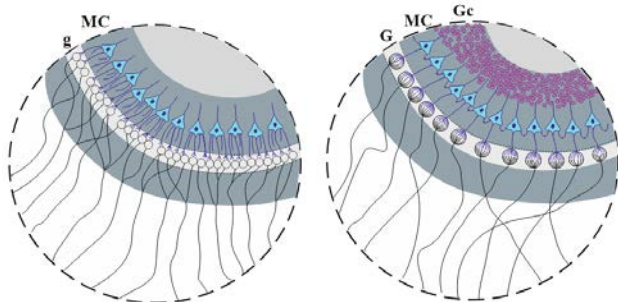


Рис. 3. Схема формування протогломерул та дефінітивної цитоархітекτονіки шарів нюхових цибулин: MC – мітральні клітини, g – протогломерули, G – гломерули, Gc – гранулярні клітини.

Fig. 3. Schematic representation of the formation of protoglomeruli and the definitive cytoarchitectonics of the olfactory bulb layers: MC – mitral cells, g – protoglomeruli, G – glomeruli, Gc – granular cells.

На 23-й тиждень і до народження спостерігається збільшення об'єму гломерул та їхнього діаметра (Sarnat 2019). До 25–28-го тижня гломерулярний шар стає найбільш морфологічно вираженим серед усіх шарів ОБ. Формується точна хемотопічна карта, де аксони рецепторів, що експресують один тип нюхових рецепторів, конвергують до визначених гломерул. Хоча синаптична щільність продовжує зростати у постнатальному періоді, до 38–40-го тижня гестації гломерулярний шар вже має завершену цитоархітекτονіку, готову до обробки хімічних стимулів. Окремі ділянки майбутніх гломерул можна ідентифіку-

вати імуногістохімічно ще до того, як вони стають помітними за допомогою звичайного гістологічного фарбування. Гістологічно гломерули забарвлюються гематоксилином та еозином з 18 тижня (Sarnat 2019).

Мітральний шар. Мітральний шар ОБ є одним із ключових функціональних шарів, що містить тіла мітральних нейронів, які є другим нейроном нюхового шляху та отримують аференти від гломерул передаючи сигнали до нюхових ядер мозку. Мітральні нейрони закладаються у вентральній стінці шлуночка кінцевого мозку. На ранніх стадіях закладки ОБ (9–11 тижні) нейробласти активно мігрують радіально до периферії цибулини. У цей період тіла майбутніх мітральних нейронів розташовані дисперсно в проміжній зоні, вони ще не утворюють чіткого шару, а їхня морфологічна конфігурація залишається розпорошеною та недиференційованою.

Приблизно на 10–11 тижні гестації починає візуалізуватися скупчення великих пірамідальних або трикутних клітин, що значно перевищують навколишні інтернейрони за розміром (Chuah et al. 1987). Формування мітрального пов'язане з появою перших гломерул. У період з 15 по 22 тиждень розвитку відбувається активна диференціація: мітральні клітини випускають первинні дендрити назустріч аксонам нюхового нерва (Sarnat et al. 2016). У точках їхнього контакту формуються перші дрібні гломерули. Кожна мітральна клітина «закріплюється» за відповідною гломерулою, що сприяє впорядкуванню їхніх тіл в один шар (Рис. 3). В результаті таких змін мітральний шар займає положення під зовнішнім плексиформним шаром (Рис. 3).

Гранулярний шар. Гранулярний шар є найтовстішим шаром ОБ, що складається переважно з ГАМК-ергічних інтернейронів (клітин-зерен) (Bédard, Parent 2004). Ці клітини позбавлені аксонів і здійснюють модуляцію сигналу через дендро-дендритичні контакти з мітральними нейронами. На відміну від мітральних клітин, що закладаються рано, основна маса клітин гранулярного шару походить із субвентрикулярної зони (SVZ) навколо нюхового шлуночка (продовження бічних шлуночків мозку). Ближче до 12-го тижня навколо шлуночка починає накопичуватися щільна маса дрібних клітин, що формують гранулярний шар. Нейробласти мігрують від стінок шлуночка до периферії цибулини вздовж відростків радіальної глії. Приблизно на 14–16-му тижні між мітральним та гранулярним шарами з'являється внутрішній плексиформ-

ний шар. Це розділення є критичним моментом гістогенезу, що завершує формування базової цитоархітекτονіки ОВ. Клітини-зерна організуються в характерні групи або «ланцюжки», розділені волокнами білої речовини (аксонами мітральних клітин, що прямують до нюхового тракту). Гранулярний шар характеризується найбільш тривалим періодом розвитку серед усіх структур ОВ.

У людини протягом третього триместру нюховий шлуночок зазвичай звужується і зникає (облітерує), залишаючи по собі так звану «вентрикулярну зону» або центральне ядро з гліальних клітин, навколо якого і залягає гранулярний шар. Важливою особливістю є те, що гранулярний шар оновлюється навіть після народження. Поповнення новими нейронами, що мігрують із SVZ головного мозку (ростральний міграційний шлях), триває про-

тягом перших років життя, а за деякими даними – і в дорослому віці (Sarnat et al. 2024).

З 23-го тижня внутрішня цитоархітектоніка нюхової цибулини вважається загалом сформованою, проте процеси міграції та дозрівання окремих нейробластів тривають. Остаточне завершення синаптогенезу та структурування гранулярного шару відбуваються на 38–40 тижні, що відповідає дорослій морфофункціональній організації (Sarnat 2023). Характерною особливістю розвитку ОВ є гетерохронія дозрівання: мітральний шар на момент народження вже має чітко диференційовані компоненти, тоді як глибокі структури (зокрема гранулярний шар) можуть зберігати ознаки незрілості. Активна мієлінізація провідних шляхів нюхового тракту розпочинається переважно після народження, що корелює з остаточним становленням нюхової функції в постнатальному періоді.

Таблиця 1. Основні морфологічні зміни периферичного та центрального відділу нюхового аналізатора людини в ембріональний (стадії Карнегі) та фетальний періоди (з 9 тижня)

Table 1. Main morphological transformations of the peripheral and central olfactory system during the embryonic (Carnegie stages) and fetal (from week 9) periods in humans

Стадія/ доба, тиж	Структура	Основні морфологічні процеси	Автор(-и) (рік)
Периферичний відділ			
CS12–14; 26–32 доба	Нюхові плакоди	На латеральних поверхнях фронтоназального відростка з'являються парні нюхові плакоди в результаті потовщення поверхневої ектодерми. Плакодний епітелій характеризується високою проліферативною активністю, індукція якої пов'язана з сигналами клітин кінцевого мозку.	Bossy (1980) Yamada et al. (2010) Müller & O'Rahilly (2010) Fleury (2022)
CS15; 33 доба	Нюхові ямки	Нюхові плакоди інвагінують, в результаті чого утворюються нюхові ямки, обмежені медіальними та латеральними носовими відростками. Епітелій ямок диференціюється у псевдобагатошаровий нейроепітелій – попередник нюхового епітелію.	Kim et al. (2004) Müller & O'Rahilly (2010) Fleury (2022)
CS16 – 18; 37–44 доба	Нюхові мішки	Нюхові ямки поглиблюючись перетворюються на первинні нюхові мішки. Тонка ороназальна (буконазальна) мембрана відокремлює первинну носову та ротову порожнини.	Müller & O'Rahilly (2010) Fleury (2022)
	Первинні хоани	Вентральний розрив ороназальної мембрани призводить до утворення первинних хоан. Формується буконазальна борозна, дно носової порожнини ще не сформоване.	Kim et al. (2004) Som et al. (2013)
	Первинна носова порожнина	Відбувається повне злиття буконазальної борозни. Отвори носових мішків змінюють форму внаслідок вентролатерального росту медіальних носових відростків; унаслідок активного росту верхньощелепних відростків носові мішки зміщуються медіально. Формується носослізна борозна. У нюховому епітелії з'являються нюхові рецепторні клітини.	Warbrick (1960) Som et al. (2013) Fleury (2022)
	Первинне піднебіння	Формується з інтермаксиллярного сегмента (кулясті відростки Гіса) внаслідок злиття медіальних носових відростків; відокремлюється первинна носова та ротова порожнини.	Som et al. (2013) Fleury (2022)
	Носова перегородка (мезенхімна стадія)	Мезенхімна носова перегородка росте каудально поступово розділяючи носову порожнину на ліву і праву половини. Хоани розташовані на піднебінні перед кишенею Ратке (виріст гіпофіза).	Müller & O'Rahilly (2004) Steding et al. (2010)

CS15–19; 33–47 доба	Вомерона-зальний орган (орган Якобсона)	В медіальній стінці нюхових ямок формується вомероназальний нейроепітелій (вомероназальна борозна), з якого розвивається трубкоподібний вомероназальний орган.	Müller & O’Rahilly (2010) Bhatnagar, Smith (2000) Bhatnagar, Smith (2001)
CS17; 41 доба	Вторинне піднебіння	Піднебінні відростки верхньощелепних відростків ростуть медіально, зливаються між собою та з носовою перегородкою, повністю відмежовуючи носову й ротову порожнини. Утворюються остаточні (вторинні) хоани що відкриваються у носоглотку. Порожнина зовнішніх ніздрів заповнена «епітеліальними пробками».	Som et al. (2013) Steding et al. (2010)
CS22–23; 54 – 56 доба	Носова перегородка (хрящова стадія)	Мезенхіма перегородки замінюється на хрящову тканину; формуються парасептальні хрящі, що стабілізують архітекtonіку носової порожнини.	O’Rahilly & Müller, (2010) Steding et al. (2010)
CS23; 56 доба	Носові раковини	На латеральних стінках носової порожнини формуються валики, з яких розвивається верхня, середня та нижня носові раковини. Верхня частина порожнини вкрита нюховим епітелієм, а нижня – респіраторним.	Kumoi et al. (1993) Neskey et al. (2009) O’Rahilly & Müller, (2010)
CS23; 56 доба 8 тиж	Носові ходи	Відбувається остаточне формування верхнього, середнього та нижнього носових ходів; встановлюється просторове розмежування нюхової та повітряносної зон.	
10–12 тиж	Приносіві пазухи	Розвиток приносівих пазух як вип’ячування слизової оболонки носової порожнини, більшість з них функціонально дозрівають після народження.	
12–14 тиж	Вомерона-зальний орган (орган Якобсона)	Редукція клітин нейроепітеліальної вистилки.	Bhatnagar, Smith (2000) Bhatnagar, Smith (2001) Som et al. (2013)
13–15 тиж	Зовнішні ніздрі	Зникають «епітеліальні пробки» зовнішніх ніздрів носової порожнини.	Warbrick (1960) O’Rahilly & Müller, (2004) Som et al. (2013)
16–28 тиж	Носові ходи та носові раковини	Носові ходи повністю відкриті, формується присінок носа. Завершення формування носових раковин з подальшим скостенінням.	O’Rahilly & Müller, (2010) Som et al. (2013)
Центральний відділ			
CS18; 44 доба	Зачаток нюхових цибулин	В ростральній частині кінцевого мозку ідентифікується парне потовщення, без ознак ламінарності. Нейробласти активно мігрують із субвентрикулярної зони кінцевого мозку.	Müller, O’Rahilly (2004) Sarnat (2016)
CS19; 47 доба	Нюхові нерви	Розпочинається активний аксоногенез – аксони нюхових рецепторних клітин ростуть у напрямку кінцевого мозку та індукують аксонотропне формування нюхових цибулин.	Müller, F., O’Rahilly, R. (2010) Sarnat (2016)
CS19–23; 47–56 доба	Первинні нюхові цибулини	Зачаток збільшується в об’ємі, набуває куполоподібної форми, аферентні волокна нюхових рецепторних клітин утворюють зовнішній волокнистий шар. Розпочинається гломерулогенез.	Müller, F., O’Rahilly, R. (2010) Sarnat (2016)
CS20–21; 50–52 доба	Нюховий тракт	Каудальна частина зачатка нюхових цибулин витягується формуючи тонкий тракт. Нюхові цибулини і тракт стають анатомічно безпервною структурою. Закладається передне нюхове ядро.	Müller, F., O’Rahilly, R. (2010) Sarnat (2016)
9–12 тиж	Нюхові цибулини	Початок утворення шарів нюхових цибулин. Формуються перші дрібні гломерули.	Sarnat (2016) Sarnat (2023)
15–22 тиж		Активний гломерулогенез – аксони нюхових рецепторних клітин групуються і формують гломерули. Мігрують та дозрівають мітральні клітини формується внутрішній плексиформний шар.	Sarnat et al. (2024)
23–28 тиж		Нюхові цибулини мають чітку ламінарність та всі основні шари. Повна функціональна зрілість досягається постнатально.	

Висновки

Коректне визначення ембріонального віку та стадії розвитку є важливою умовою для морфологічних досліджень пренатального розвитку людини. Найбільш точним є інтегративний підхід, що поєднує зовнішні та внутрішні морфологічні ознаки, лінійні параметри ембріона та термін розвитку у добах. Така методологія дозволяє враховувати індивідуальну мінливість темпів ембріонального розвитку і сприяє стандартизації досліджень, зокрема при вивченні структур нюхового аналізатора.

Периферичний відділ представлений нюховим епітелієм, що закладається і диференціюється з нюхових плакод. Центральний відділ – нюхові цибулини, формуються під впливом аксонотропної індукції рецепторних клітин нюхового епітелію і розвиваються асинхронно відносно периферичного відділу. Вомероназальний орган як додаткова нюхова система активно розвивається лише в ембріональний період та зазнає редукції у плодовий період. Становлення нюхового аналізатора тісно пов'язане з краніофациальним морфогенезом та процесами цефалізації впродовж внутрішньоутробного розвитку.

- BÉDARD, A., PARENT, A. (2004) Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Developmental Brain Research*, 151(1–2), 159–168.
- BHATNAGAR, K.P., SMITH, T.D. (2001) The human vomeronasal organ. III. Postnatal development from infancy to the ninth decade. *Journal of Anatomy*, 199(3), 289–302. <https://doi.org/10.1017/S002187820100851X>
- BINGHAM, B., WANG, R.G.HAWKE, M.KWOK P. (1991) The embryonic development of the lateral nasal wall from 8 to 24 weeks. *The Laryngoscope*, 101(9), 992–997. <https://doi.org/10.1288/00005537-199109000-00011>
- BLAAS, H.-G., EIK-NES, S.H., BREMNES, J.B. (1998) The growth of the human embryo: A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 12(5), 346–354.
- BOSSY, J. (1980) Development of olfactory and related structures in staged human embryos. *Anatomy and Embryology*, 161, 225–236. <https://doi.org/10.1007/BF00305346>
- BRICKER, R.L., BHASKAR, U., TITONE, R., CARLESS, M.A., BARBERI, T. (2022) A molecular analysis of neural olfactory placode differentiation in human pluripotent stem cells. *Stem Cells and Development*, 31(17–18), 507–520. <https://doi.org/10.1089/scd.2021.0257>
- CHEN, B., KIM, E.-H., XU, P.-X. (2009) Initiation of olfactory placode development and neurogenesis is blocked in mice lacking both Six1 and Six4. *Developmental Biology*, 326(1), 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.10.039>
- CHO, H.J., SHAN, Y., WHITTINGTON, N.C., WRAY, S. (2019) Nasal placode development, GnRH neuronal migration and Kallmann syndrome. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 121. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00121>
- CHUAH, M.I., ZHENG, D.R. (1987) Olfactory bulb development in the human fetus. *Journal of Comparative Neurology*, 263(3), 412–424.
- CROY, I., NORDIN, S., HUMMEL, T. (2014) Olfactory disorders and quality of life –An updated review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194.
- DICKEY, R.P., GASSER, R.F. (1993) Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth postinsemination week after assisted reproductive technologies. *Human Reproduction*, 8, 331–337.
- FLEURY, V. (2022) Dynamics of early stages of nose morphogenesis. *The European Physical Journal E*, 45(11), 93. <https://doi.org/10.1140/epje/s10189-022-00193-0>
- FLIERMAN, S., TIJSTERMAN, M., ROUSIAN, M., DE BAKKER, B.S. (2023) Discrepancies in embryonic staging: Towards a gold standard. *Life (Basel)*, 13(5), 1084. <https://doi.org/10.3390/life13051084>
- FOSTER, M., BALFOUR, F.M., SEDGWICK, A., HEAPE, W. (1883) *The Elements of Embryology. Vol. 2: The History of the Mammalian Embryo*. London: Macmillan & Co.
- GASSER, R.F., CORK, R.J., STILLWELL, B.J., MCWILLIAMS, D.T. (2014) Rebirth of human embryology. *Developmental Dynamics*, 243(5), 621–628. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24110>
- HENKIN, R.I., LEVY, L.M. (2002) Functional MRI of congenital hyposmia: Brain activation to odors and imagination of odors and tastes. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 26(1), 39–61.
- HILL, M.A. (2018) Developing the digital Kyoto Collection in education and research. *The Anatomical Record*, 301, e-pub ahead of issue. <https://doi.org/10.1002/ar.23783>
- HILL, M.A. (2019) Two web resources linking major human embryology collections worldwide. *Cells Tissues Organs*, 205(5–6), 293–302. <https://doi.org/10.1159/000495619>
- HIS, W. (1868) Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbeltierleibes. *Die erste Entwicklung des Hühnchens im Ei*. Vogel, Leipzig.
- HUART, C., ROMBAUX, P., HUMMEL, T. (2013) Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*, 18(9), 11586–11600. <https://doi.org/10.3390/molecules180911586>
- KIM, C.-H., PARK, H.W., KIM, K., YOON, J.-H. (2004) Early development of the nose in human embryos: A stereomicroscopic and histologic analysis. *The*

- Laryngoscope*, 114(10), 1735–1740. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00022>
- KIM, K.H., PATEL, L., TOBET, S.A., KING, J.C., RUBIN, B.S., STOPA, E.G. (1999) Gonadotropin-releasing hormone immunoreactivity in the adult and fetal human olfactory system. *Brain Research*, 826(2), 220–229. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01271-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01271-8)
- KIMURA, M., UMEHARA, T., UDAGAWA, J., KAWAUCHI, H., OTANI, H. (2009) Development of olfactory epithelium in the human fetus: Scanning electron microscopic observations. *Congenital Anomalies*, 49(3), 102–107. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2009.00233.x>
- KUMOI, T., NISHIMURA, Y., SHIOTA, K. (1993) The embryologic development of the human anterior nasal aperture. *Acta Oto-Laryngologica*, 113(1), 93–97.
- MARICIC, N., KHAVEH, N., MARHEINECKE, C., WALD, J., HELLUY, X., LIERMANN, D., ZAEHRES, H., BRAND-SABERI, B. (2019) The Hinrichsen Embryology Collection: Digitization of historical histological human embryonic slides and MRI of whole fetuses. *Cells Tissues Organs*, 207(1), 1–14. <https://doi.org/10.1159/000500018>
- MARKERT, M. (2020) Ethical aspects of human embryo collections: A historically grounded approach to the Blechschmidt Collection at the University of Göttingen. *Cells Tissues Organs*, 209(4–6), 189–199. <https://doi.org/10.1159/000513176>
- MIYAZAKI, R., MAKISHIMA, H., MÄNNER, J., SYDOW, H.G., UWABE, C., TAKAKUWA, T., VIEBAHN, C., YAMADA, S. (2018) Blechschmidt Collection: Revisiting specimens from a historical collection of serially sectioned human embryos and fetuses using modern imaging techniques. *Congenital Anomalies*, 58(5), 152–157. <https://doi.org/10.1111/cga.12261>
- MOORE, G.W., HUTCHINS, G.M., O'RAHILLY, R. (1981) The estimated age of staged human embryos and early fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 139(5), 500–506. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90507-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90507-X)
- MÜLLER, F., O'RAHILLY, R. (1986) Wilhelm His and 100 years of human embryology. *Acta Anatomica*, 125, 73–75.
- MÜLLER, F., O'RAHILLY, R. (2004) Olfactory structures in staged human embryos. *Cells Tissues Organs*, 178(2), 93–116.
- NESKEY, D., ELOY, J.A., CASIANO, R.R. (2009) Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 42(2), 193–205.
- NISHIMURA, H., TAKANO, K., TANIMURA, T., YASUDA, M. (1968) Normal and abnormal development of human embryos: First report of the analysis of 1,213 intact embryos. *Teratology*, 1, 281–290.
- O'RAHILLY, R., MÜLLER, F. (2000) Prenatal ages and stages: Measures and errors. *Teratology*, 61, 382–384. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(200005\)61:5<382::AID-TERA10>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(200005)61:5<382::AID-TERA10>3.0.CO;2-5)
- O'RAHILLY, R., MÜLLER, F. (2010) Developmental stages in human embryos: Revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*, 192(2), 73–84. <https://doi.org/10.1159/000289817>
- RICHARDSON, M.K., KEUCK, G. (2022) The revolutionary developmental biology of Wilhelm His, Sr. *Biological Reviews*, 97(3), 1131–1160. <https://doi.org/10.1111/brv.12834>
- SALAZAR, I., SÁNCHEZ-QUINTEIRO, P. (2009) The risk of extrapolation in neuroanatomy: The case of the mammalian vomeronasal system. *Frontiers in Neuroanatomy*, 3, 22. <https://doi.org/10.3389/neuro.05.022.2009>
- SARNAT, H.B. (2023) Sequences of synaptogenesis in the human fetal and neonatal brain by synaptophysin immunocytochemistry. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1105183. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1105183>
- SARNAT, H.B., FLORES-SARNAT, L. (2019) Development of the human olfactory system. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 29–45. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00003-4>
- SARNAT, H.B., FLORES-SARNAT, L. (2024) Embryology and clinical development of the human olfactory system. *Journal of Pediatric Neurology*, 22(1), 001–007.
- SARNAT, H.B., YU, W. (2016) Maturation and dysgenesis of the human olfactory bulb. *Brain Pathology*, 26(3), 301–318.
- SCHWARTING, G.A., WIERMAN, M.E., TOBET, S.A. (2007) Gonadotropin-releasing hormone neuronal migration. *Seminars in Reproductive Medicine*, 25(5), 305–312. <https://doi.org/10.1055/s-2007-984736>
- SHIOTA, K. (2018) Study of normal and abnormal prenatal development using the Kyoto Collection of Human Embryos. *The Anatomical Record*, 301(4), 695–706. <https://doi.org/10.1002/ar.23790>
- SHIOTA, K., FISCHER, B., NEUBERT, D. (1988) Variability in the development of human embryos. In: NEUBERT, D.; MERKER, H.-J.; HENDRICKX, A.G. (eds). *Non-human Primates: Developmental Biology and Toxicology*. Ueberreuter, Berlin, pp. 191–203.
- SMITH, T.D., BHATNAGAR, K.P. (2000) The human vomeronasal organ. Part II: Prenatal development. *Journal of Anatomy*, 197(3), 421–436. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19730421.x>
- SOM, P.M., NAIDICH, T.P. (2013) Illustrated review of the embryology and development of the facial region. Part 1: Early face and lateral nasal cavities. *American Journal of Neuroradiology*, 34(12), 2233–2240. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3415>
- STEDING, G., JIAN, Y. (2010) The origin and early development of the nasal septum in human embryos. *Annals of Anatomy*, 192(2), 82–85.
- STREETER, G.L. (1942) Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contributions to Embryology, Carnegie Institution of Washington*, 30, 211–245.

- SZABO-ROGERS, H.L., GEETHA-LOGANATHAN, P., NIMMAGADDA, S., FU, K.K., RICHMAN, J.M. (2008) FGF signals from the nasal pit are necessary for normal facial morphogenesis. *Developmental Biology*, 318(2), 289–302. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.03.027>
- WARBRICK, J.G. (1960) The early development of the nasal cavity and upper lip in the human embryo. *Journal of Anatomy*, 94(3), 351–359.
- WITT, M., WOŹNIAK, W. (2006) Structure and function of the vomeronasal organ. *Advances in Otorhinolaryngology*, 63, 70–83.
- YAMADA, S., SAMTANI, R.R., LEE, E.S., LOCKETT, E., UWABE, CH., SHIOTA, K., ANDERSON, S.A., LO, S.W. (2010) Developmental atlas of the early first trimester human embryo. *Developmental Dynamics*, 239(6), 1585–1595. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22316>
- YAMAGUCHI, Y., YAMADA, S. (2018) The Kyoto Collection of human embryos and fetuses: History and recent advancements in modern methods. *Cells Tissues Organs*, 205(5–6), 314–319. <https://doi.org/10.1159/000490672>
- ZHU, X.-J., LIU, Y., YUAN, X., WANG, M., ZHAO, W., YANG, X., ZHANG, X., HSU, W., QIU, M., ZHANG, Z., ZHANG, Z. (2016) Ectodermal Wnt controls nasal pit morphogenesis through modulation of the BMP/FGF/JNK signaling axis. *Developmental Dynamics*, 245(3), 414–426. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24376>

Дата першого надходження статті до видання: 02.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026