

The aim of this study was to summarise current scientific evidence regarding the impact of various types of massage on sleep quality and duration, and to determine the prospects for their application in the practice of physiotherapy and rehabilitation. An analysis of scientific publications indicates that various massage techniques have a positive effect on sleep parameters in people of different ages and with different clinical conditions. The most convincing results were obtained for relaxation massage and Slow Stroke Back Massage, the use of which helps to improve sleep quality, reduce the time taken to fall asleep, decrease the number of night-time awakenings and improve psychological and emotional well-being. It has been demonstrated that massage can reduce levels of anxiety and stress, activate the parasympathetic division of the autonomic nervous system, and create favourable conditions for the body's physiological recovery during a night's rest. The combination of massage with aromatherapy is a prospective approach. The use of essential oils of fennel, lavender, chamomile, bergamot and ylang-ylang helps to enhance the relaxing effect, improve the process of falling asleep and reduce emotional tension.

A review of the results of recent studies leads to the conclusion that massage is an effective, safe and accessible non-pharmacological means of improving sleep quality. Its use should be considered as a component of comprehensive physical therapy and rehabilitation programmes for people with sleep disorders. Further research should focus on determining the optimal parameters for the application of different types of massage and on investigating the mechanisms by which they influence the regulation of the sleep-wake cycle.

Key words: massage, sleep quality, insomnia, physiotherapy, rehabilitation.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Perets O. V.: <https://orcid.org/0009-0007-8287-6733> ^{ABDEF}

Ivanov V. M.: <https://orcid.org/0009-0002-4442-8001> ^{BC}

Zelenskyi R. M.: <https://orcid.org/0009-0005-4722-4057> ^{BC}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Перець Олена Вікторівна

Національний фармацевтичний університет

Україна, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди 53

Тел.: 0953080377

E-mail: elenaperets80@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, Е – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Стаття надійшла 06.05.2026 року

Стаття прийнята до друку 18.08.2026 року

Опубліковано 29.09.2026 року

DOI 10.29254/2077-4214-2026-3-182-118-125

УДК 616.211-007:616.714/.716-007.21-056.7

Пикалюк В. С., Коломиєць Д. Л., Коломиєць Л. І.

ЕМБРІОГЕНЕЗ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІЗОЛЬОВАНИХ І СИНДРОМАЛЬНИХ КРАНІОФАЦІАЛЬНИХ АНОМАЛІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Волинський національний університет імені Лесі Українки (м. Луцьк, Україна)

pikaluk@ukr.net

Краніофаціальний ембріогенез охоплює молекулярний, клітинний і тканинно-органний рівні організації, кожен із яких характеризується специфічними механізмами нормотипового розвитку людини. До ключових етапів морфогенезу середньої третини лицевого черепа в ембріональному (4–8-й тижні) та фетальному (з 9-го тижня до народження) періодах внутрішньоутробного розвитку належать: закладання нюхових плакод, їх інвагінація з формуванням нюхових мішків, утворення первинних хоан, розвиток хрящової носової перегородки, осифікація кісток лицевого черепа, формування носових раковин і носових ходів, а також пневматизація приносових пазух. Морфологічні перебудови та формування похідних структур безпосередньо корелюють з походженням клітинних популяцій (ектодерма, мезенхіма та клітини нервового гребеня) і дією каскадів сигнальних молекул (SHH, FGF, BMP, WNT), які забезпечують просторово-часову організацію та стабільність формування структур середньої третини обличчя. Клітини нервового гребеня як транзиторна мігруюча популяція відіграють провідну роль у процесах епітеліально-мезенхімної взаємодії та диференціації протягом ембріогенезу. Порушення розвитку на будь-якому з етапів

зумовлюють спектр вроджених аномалій різного характеру, зокрема ізольовані (локальні) та синдромальні (асоційовані з хромосомними або моногенними мутаціями). Ізольовані форми характеризуються локальними дефектами морфогенезу (орофаціальні розщілини, девіації носової перегородки, ізольована атрезія хоан), тоді як синдромальні форми (трисомії 21 і 13, краніосиностозні синдроми Крузона й Апера, синдром Трічера–Коллінза, CHARGE-синдром) зумовлені системними генетичними порушеннями, зокрема мутаціями генів *FGFR2*, *FGFR3*, *CHD7* та інших регуляторів краніофациального патернінгу. Показано, що зазначені порушення призводять до розвитку нейрокрістопатій або передчасного синостозування черепних швів, що вторинно спричиняє редуцію об'єму носової порожнини та порушення її функціональної аеродинаміки в неонатальному періоді.

Ключові слова: пренатальний розвиток, вроджені аномалії, ембріогенез, носова порожнина, людина.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Результати дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри анатомії, нормальної та патологічної фізіології Волинського національного університету імені Лесі Українки на тему «Морфогенез, дефінітивна будова та патології носо-піднебінного комплексу і зубів людини», номер державної реєстрації 0124U001951.

Вступ.

Серед різноманітних вроджених вад розвитку людини особливу увагу привертають краніофациальні аномалії, які залишаються складною медико-біологічною проблемою на стику ембріології, перинатології, педіатрії та хірургії. Дефекти формування середньої зони обличчя нерідко поєднуються з аномаліями розвитку носової порожнини, що зумовлюють порушення респіраторної, смоктальної, ковтальної та нюхової функцій. Такі зміни можуть негативно впливати на подальший ріст лицевого відділу черепа, функціональний стан дитини та її психосоціальну адаптацію. З огляду на переважно носовий тип дихання у новонароджених, окремі вади розвитку носа і хоан здатні спричинити критичні порушення прохідності дихальних шляхів уже у ранньому неонатальному періоді [1]. Морфогенез носової порожнини охоплює послідовні етапи закладки нюхових плакод, утворення нюхових ямок, диференціації медіальних і латеральних носових відростків, а також формування первинних і вторинних хоан, перегородки носа, раковин та навколоносових пазух. В основі зазначених процесів лежить координована взаємодія декількох ембріональних джерел – клітин нервового гребеня, ектодерми та мезенхіми [2]. Навіть мінімальні порушення проліферації, міграції чи диференціації клітин на критичних етапах ембріогенезу можуть зумовлювати широкий спектр краніофациальних аномалій: від локальних дефектів носової перегородки до тяжких комплексних синдромів із порушенням розвитку лицевого скелета та головного мозку. Сучасні дослідження свідчать, що ембріогенез голови контролюється складною мережею молекулярно-генетичних механізмів, серед яких провідну роль відіграють сигнальні каскади Sonic Hedgehog (SHH), факторів росту фібробластів (FGF), кісткових морфогенетичних білків (BMP), WNT, а також регуляторні гени сімейств PAX, MSX, DLX та ALX [3]. Ці сигнальні системи визначають архітектуру серединної лінії обличчя, розвиток фронтоназального комплексу та зрощення лицевих відростків. Їхня дисрегуляція асоціюється як з ізольованими орофаціальними розщілинами, так і з тяжкими синдромальними формами краніофациальної патології.

З позицій ембріології та клінічної морфології принципово важливим є розмежування ізольованих і синдромальних вроджених аномалій. Ізольовані дефекти зазвичай виникають унаслідок локальних порушень розвитку окремих ембріональних структур і характеризуються обмеженим анатомічним ураженням. Натомість синдромальні форми є проявом системних генетичних або хромосомних порушень, що супроводжуються множинними вадами розвитку із залученням суміжних структур лицевого й мозкового відділу черепа. Розуміння ембріологічних механізмів таких відмінностей має фундаментальне значення для пренатальної діагностики, прогнозування перебігу патології та стратегічного планування подальшої медичної допомоги. Удосконалення методів пренатальної візуалізації, зокрема ультрасонографії високої роздільної здатності, фетальної магнітно-резонансної томографії, значно розширило можливості ранньої верифікації краніофациальних аномалій [4]. Разом із тим, коректна інтерпретація виявлених змін неможлива без ґрунтовного розуміння закономірностей нормотипового розвитку порожнини носа та критичних етапів її морфогенезу.

Мета дослідження.

Узагальнити сучасні дані першоджерел щодо пренатального розвитку структур носової порожнини людини та визначити ключові ембріологічні, морфологічні й молекулярно-генетичні механізми, що лежать в основі формування ізольованих і синдромальних аномалій середньої третини обличчя.

Об'єкт і методи дослідження.

Аналіз наукових джерел ґрунтується на вітчизняних та закордонних статтях у наукометричних базах PubMed, MEDLINE, Web of Science, Scopus, та Google Scholar за ключовими словами: «prenatal development», «congenital anomalies», «embryogenesis», «nasal cavity», «human», «isolated and syndromic midfacial defects».

Основна частина.

Морфогенез середньої третини обличчя та носової порожнини людини. Ембріональний період (4–8-й тиждень). Формування середньої третини обличчя та порожнини носа людини детерміноване координованою взаємодією ектодермального й мезодермального зародкових листків із похідними нервового гребеня. Останні відіграють ключову роль у гістогенезі більшості мезенхімних компонентів лицевого скелета, формуючи хрящовий матрикс носової капсули, строму сполучної тканини та судинне русло цієї ділянки [5]. На 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку навколо первинної ротової ямки (стомодеума) формуються п'ять лицевих відростків: непарний лобно-носовий та парні верхньощелепні і нижньоще-

лепні відростки. Лобно-носовий відросток є джерелом формування медіальних і латеральних носових відростків, з яких у подальшому розвиваються структури зовнішнього носа, носова перегородка, міжщелепний сегмент і первинне піднебіння [6].

На початку 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку на вентролатеральній поверхні лобно-носового відростка формуються два ектодермальні потовщення – нюхові плакоти. Вони є похідними поверхневої ектодерми та є зачатком нюхового епітелію і основних структур нюхової системи. Під регуляторним впливом сигнальних молекул SHN, FGF8 і BMP плакоти інвагінують, утворюючи нюхові ямки [7]. У процесі інвагації ямок формуються медіальні та латеральні носові відростки, які обмежують їх по периметру. Медіальні носові відростки поступово зближуються та зливаються між собою, утворюючи міжщелепний сегмент. Ця ембріональна структура бере участь у формуванні фільтрума верхньої губи, первинного піднебіння, передньої частини верхньої щелепи та значної частини носової перегородки [8]. Одночасно верхньощелепні відростки ростуть медіально та контактують із медіальними носовими відростками. У місцях контакту формується епітеліальний шов, який у подальшому зникає внаслідок апоптозу та епітеліально-мезенхімного переходу клітин. Порушення цих процесів призводить до формування розщілин губи та альвеолярного відростка різного ступеня вираженості [9]. Упродовж 5-6 тижнів нюхові ямки трансформуються у первинні носові мішки. На цьому етапі вони відокремлені від первинної ротової порожнини тонкою ороназальною мембраною [10]. Наприкінці шостого або на початку сьомого тижня ця мембрана руйнується, що призводить до утворення первинних хоан та встановлення сполучення між носовою порожниною і первинною глоткою [11]. Формування середньої лінії обличчя є одним із ключових етапів ембріогенезу, що визначає подальшу морфогенетичну організацію краніофасіальної ділянки. Порушення SHN-опосередкованого сигнального шляху асоціюються з широким спектром вроджених аномалій – від гіпоплазії носа до тяжких форм голопрозенцефалії, аринії, цебоцефалії та циклопії [12]. До кінця 8-го тижня розвитку визначаються первинні носові ходи, зачатки носової перегородки та носових раковин, а також структури, що братимуть участь у формуванні вторинного піднебіння. Надалі розвиток переходить у фетальний період, для якого характерні інтенсивне ремоделювання, ріст і гістогенетична диференціація сформованих зачатків [13, 14].

Фетальний період (з 9 тижня – до народження). У фетальному періоді відбувається формування вторинного піднебіння, носової перегородки та хоан – структур, що визначають анатомічну сепарацію носової та ротової порожнин. Вторинне піднебіння, яке є джерелом дефінітивного твердого піднебіння і верхніх дихальних шляхів, утворюється з парних піднебінних відростків верхньощелепних випинань [14]. Спочатку піднебінні пластинки займають вертикальну позицію з боків язика, однак далі відбувається опускання язика та їх ротація з подальшим зближенням і злиттям по серединній лінії. Вони також взаємодіють із первинним піднебінням і носовою перегородкою [15]. Процес зрощення регулюється механізмами клітинної адгезії, апоптозу та епітеліально-мезенхімного

переходу із залученням сигнальних каскадів TGF- β 3, SHN, BMP і FGF, що контролюють ремоделювання епітеліального шва та остеогенез [13].

Одночасно із формуванням вторинного піднебіння відбувається перебудова первинних хоан у дефінітивні. Після розриву ороназальної мембрани утворюються первинні хоани, які розташовані безпосередньо позаду первинного піднебіння. У міру росту вторинного піднебіння та його подальшого злиття положення хоан поступово зміщується каудально та дорсально, формуючи остаточне сполучення між носовою порожниною та носоглоткою. До кінця першого триместру формуються дефінітивні хоани, обмежені медіально лемішем, латерально медіальними пластинками крилоподібних відростків клиноподібної кістки та низу горизонтальними пластинками піднебінних кісток [16, 17].

Сучасні ембріологічні дослідження свідчать, що розвиток хоан включає декілька послідовних етапів ремоделювання носоглоткового переходу. Тому атрезія хоан розглядається не лише як наслідок персистенції ороназальної мембрани, а й як результат порушення росту мезенхіми, ремоделювання задніх відділів носової порожнини або дефектів популяції клітин нервового гребеня [18]. Паралельно відбувається розвиток носової перегородки, яка відіграє ключову роль у формуванні середньої лінії та просторовій організації носової порожнини. На 9-му тижні носова перегородка представлена переважно хрящовою тканиною, яка є частиною первинної носової капсули [19]. Надалі навколо неї починають формуватися кісткові компоненти. Особливе значення має розвиток леміша, який формується шляхом інтрамембранозної осифікації навколо нижньої частини хрящової перегородки. Перші центри осифікації леміша з'являються вже у плодів 10 тижнів розвитку та представлені двома симетричними кістковими пластинками, які поступово зростаються між собою. У подальшому формується характерна U-подібна, а згодом Y-подібна конфігурація леміша, яка забезпечує механічну стабілізацію серединної лінії носової порожнини [20]. До кінця першого триместру носова порожнина набуває основних рис дефінітивної будови. Завершується відокремлення правої та лівої половин носової порожнини, формуються остаточні хоани, продовжується розвиток носових раковин і розпочинається активна диференціація слизової оболонки, що забезпечує подальше формування респіраторного та нюхового відділів носової системи.

Розвиток носових раковин і пренатальна пневматизація приносових пазух. Формування носових раковин і приносових пазух є завершальним етапом структурної організації носової порожнини в пренатальному періоді та визначає складну архітектуру повітряного потоку, а також площу контакту слизової оболонки, що є критично важливим для майбутньої респіраторної та нюхової функції [21]. Носові раковини формуються як вирости латеральної стінки носової порожнини з мезенхіми решітчастої та верхньощелепної ділянок. У людини виділяють верхню, середню та нижню носові раковини, які мають різне ембріологічне походження та різні темпи розвитку. Верхня та середня носові раковини переважно походять із етмоїдального лабіринту, тоді як нижня носова раковина має самостійне походження і розвивається

як окрема кісткова структура. На ранніх етапах носові раковини представлені мезенхімними складками, вкритими епітелієм носової порожнини. Подальша диференціація супроводжується хондрифікацією та остеогенезом, що відбувається за участю сигнальних каскадів BMP2/4, FGF10 та WNT-сигналіну, які регулюють проліферацію мезенхіми та формування кісткової основи структур носової порожнини [22].

Одночасно з формуванням носових раковин розпочинається розвиток приносових пазух. Першою формується верхньощелепна пазуха, яка починає закладатися вже на 10–12-му тижні внутрішньоутробного розвитку у вигляді латерального випинання середнього носового ходу. Решітчастий лабіринт розвивається як система численних дрібних повітряноносних комірків, які формуються шляхом інвагінації слизової оболонки в мезенхіму решітчастої кістки. Пневматизація приносових пазух у пренатальному періоді має обмежений характер і не завершується до моменту народження. Однак саме в цей період закладається напрямок і топографія майбутнього росту пазух. Після народження процес пневматизації продовжується протягом дитинства та підліткового віку, що визначає індивідуальні анатомічні варіації [22].

Краніофациальні аномалії розвитку. Вроджені аномалії середньої третини обличчя традиційно поділяють на ізольовані та синдромальні форми, асоційовані з моногенними, хромосомними або мультифакторними порушеннями розвитку. Ізольовані аномалії носової порожнини становлять морфологічно та патогенетично неоднорідну групу вад, що виникають унаслідок локальних порушень ембріонального розвитку структур фронтоназального комплексу. Їхньою характерною особливістю є обмежений характер первинного дисморфогенезу, який переважно охоплює окремі етапи формування лобно-носового відростка, медіальних і латеральних носових відростків та їхніх похідних, тоді як загальна архітектоніка лицевого черепа залишається відносно збереженою. Згідно сучасних ембріологічних досліджень, розвиток даних аномалій відображає порушення міграції та проліферації клітин нервового гребеня, процесів епітеліально-мезенхімної взаємодії, активності сигнальних центрів SHH, FGF та BMP, а також механічної стабільності ембріональних зрощень у критичні періоди із 4-го по 9-й тиждень ембріогенезу [22, 23].

Розщілини губи та піднебіння. Орофациальні розщілини належать до найпоширеніших вроджених вад розвитку та посідають провідне місце серед аномалій середньої третини обличчя. Їхня загальна поширеність становить у середньому 1 випадок на 500–700 живонароджених, хоча частота варіює залежно від етнічної належності, географічного регіону та впливу чинників довкілля. Більшість випадків представлена ізольованими формами, тоді як приблизно 10–15% орофациальних розщілин входять до структури синдромальних захворювань. З ембріологічної точки зору формування розщілин губи та піднебіння є наслідком порушення складних процесів росту, взаємного позиціонування та злиття лицевих відростків упродовж 4–12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку. Розщілина губи («заяча губа») виникає внаслідок неповного або відсутнього злиття медіального носового та верхньощелепного відростків, тоді як розщілина піднебіння («вовча паща») обумовлена

порушенням підняття, горизонталізації, росту або зрощення піднебінних пластинок. Ключову роль у регуляції цих процесів відіграють сигнальні шляхи SHH, FGF, BMP, WNT і TGF- β , а також гени IRF6, MSX1, PAX9, TBX22 та низка інших регуляторів краніофациального морфогенезу [24, 25, 26].

Морфологічні наслідки орофациальних розщілин виходять далеко за межі первинного дефекту зрощення. Однобічні та двобічні розщілини губи часто супроводжуються деформацією зовнішнього носа, латеральним зміщенням крила носа, асиметрією носових ходів і вторинним викривленням носової перегородки. При розщілинах піднебіння формується патологічне сполучення між носовою та ротовою порожнинами, що порушує анатомічне розмежування дихального та травного трактів. У подальшому це призводить до розладів смокання, ковтання, мовлення, носового дихання, а також може негативно впливати на топографію верхньої щелепи [27].

Вроджені аномалії носової перегородки найчастіше представлені S- або C-подібним викривленням, асиметрією розвитку, сегментарною гіпоплазією або дисплазією перегородкового хряща. Значно рідше описуються дефекти цілісності у вигляді вроджених перфорацій, які належать поодиноким випадків. Ембріологічною основою таких змін є порушення формування носової капсули та серединних структур фронтоназального комплексу, похідних нервового гребеня. Патогенетичними чинниками можуть виступати асиметричний ріст хрящової носової капсули, локальні дефекти міграції та диференціації клітин нервового гребеня, дисрегуляція сигнальних градієнтів SHH та FGF, а також вплив механічних факторів внутрішньоутробного середовища [28]. Однак, як правило, симетрична носова порожнина зустрічається рідко, і певний ступінь викривлення вважається нормальною анатомічною варіацією. Автори виділяють три ступеня викривлення носової перегородки: I ступінь – відхилення перегородки, що не досягає нижньої носової раковини; II ступінь – контакт із нижньою носовою раковиною; III ступінь – деформація з компресією нижньої носової раковини [29]. Додатково в оториноларингологічній літературі запропоновано більш деталізовані морфологічні класифікації деформацій носової перегородки, зокрема систему Mladina, яка виділяє декілька типів девіацій залежно від локалізації та характеру викривлення, а також її функціональних наслідків. Подібні підходи дозволяють не лише стандартизувати морфологічну оцінку, але й встановлювати кореляції між анатомічними варіантами перегородки та вродженими патологіями [30, 31].

Рідкісні вроджені патології носової порожнини. Ізольована атрезія хоан є рідкісною вродженою аномалією, що характеризується частковою або повною облітерацією задніх носових отворів [32]. Насамперед, вона пов'язана з порушенням реканалізації носоглоткового переходу та персистенцією ороназальної мембрани або аномальною міграцією мезенхіми в ділянці формування вторинних хоан [33]. До рідкісних аномалій належить агенезія або аплазія носа (аринія), гіпоплазія зовнішнього носа (мікроринія), надмірний розвиток носа (макроринія), а також пробосцис (proboscis) – аномальне трубчасте утворення, що зазвичай асоціюється з порушенням розвит-

Таблиця – Рівні патогенезу вроджених аномалій носової порожнини та середньої зони обличчя

Аномалія розвитку	Молекулярний рівень	Клітинний рівень	Тканинно-органний рівень	Посилання
Ізольована розщелина губи або піднебіння	Поліморфізми та дисрегуляція IRF6, MSX1, PVRL1, частково SHH/TGF- β сигнальних каскадів; епігенетичні зміни (метилування промоторів генів злиття)	Порушення міграції та адгезії клітин нервового гребеня; дефект епітеліально-мезенхімної взаємодії; зниження проліферації мезенхіми піднебінних пластинок	Незлиття піднебінних відростків; дефект первинного/вторинного піднебіння; вторинна деформація носового дна та крила носа	[28, 29, 33]
Ізольована атрезія хоан	Локальні порушення регуляції апоптозу (SHH/BMP дисбаланс), інколи невизначена етіологія	Надмірна мезенхімна проліферація або персистенція епітеліальної мембрани	Відсутність реканалізації носоглоткового отвору $\rightarrow$ обструкція хоан	[21, 22, 32]
Аринія або тяжкі ізольовані дефекти носа	Ранні дефекти SHH-залежного патернінгу фронтоназального поля	Відсутність індукції носових плакод; грубий дефіцит міграції клітин нервового гребеня	Повна/майже повна відсутність зовнішнього носа та носової порожнини	[11, 20, 29–34]
Синдром Крузона	Gain-of-function мутації FGFR2 $\rightarrow$ гіперактивація MAPK/ERK каскаду	Передчасна диференціація остеогенних клітин; зниження проліферації мезенхіми швів черепа	Передчасне злиття швів $\rightarrow$ гіпоплазія середньої зони обличчя; звуження носових ходів; деформація хоан	[35]
Синдром Апера	Мутації FGFR2 (S252W, P253R) $\rightarrow$ надмірна остеогенна сигналізація	Порушення диференціації мезенхімних клітин; аномальна апоптотична регуляція міжпальцевих/краніальних структур	Краніосиностоз та гіпоплазія середньої зони обличчя; звуження носової порожнини; деформація носової перегородки	[36–38]
CHARGE-синдром	Мутації CHD7 $\rightarrow$ порушення хроматин-ремоделювання та транскрипційної регуляції	Дефект міграції клітин нервового гребеня; порушення формування краніальних гангліїв та мезенхіми	Атрезія хоан (часто кісткова/змішана); аномалії носової порожнини; системні краніофациальні дефекти	[40–42]

ку серединної лінії. Такі стани є результатом грубих порушень формування лобно-носового відростка та медіальних носових структур на ранніх етапах ембріогенезу (4–6-й тижні).

Синдромальні краніофациальні аномалії середньої зони обличчя характеризуються системним ураженням структур, що виникають в результаті дії спільного чинника. У медичній практиці синдроми зазвичай поділяють залежно від механізму виникнення: хромосомні (синдром Дауна, Патау), моногенні (синдром Крузона, Апера, Трічера–Коллінза CHARGE-синдром) та зумовлені впливом екзогенних чинників (тератогенів).

Хромосомні синдроми: трисомії та серединні дефекти. *Синдром Дауна* (трисомія 21) є найпоширенішою анеуплоїдією людини та трапляється з частотою приблизно 1:650–1:1000 живонароджених. Краніофациальний фенотип формується внаслідок комплексних порушень росту нейрокраніума, вісцерокраніума та похідних краніального нервового гребеня. Для синдрому характерні брахіцефалія, сплюснення потиличної ділянки, затримка окостеніння кісток склепіння черепа з тривалим збереженням відкритих тім'ячок, а також гіпоплазія середньої третини обличчя [33]. До типових змін носової ділянки належать укорочення носа, сплюснення перенісся, гіпоплазія носових кісток, недорозвинення приносних пазух, насамперед верхньощелепних, а також зменшення об'єму носової порожнини. Морфологічні зміни нерідко поєднуються зі сплюсненим твердим піднебінням, вузькими носовими ходами та іншими особливостями, що можуть сприяти порушенню носового дихання.

Синдром Патау (трисомія 13) зустрічається значно рідше – приблизно 1:20 000–1:29 000 ново-

народжених і характеризується тяжкими дефектами серединних структур обличчя та мозку [34]. Типовими проявами є голопрозенцефалія, циклопія або етмоцефалія, аринія, розщелини губи та піднебіння, а також грубі аномалії носової порожнини. Патогенез синдрому Дауна та Патау пов'язаний з порушенням ключового сигнального шляху SHH, який визначає в першу чергу симетричність розвитку лицевих відростків та просторове переміщення міграційних мас нервового гребеня.

Краніосиностозні синдроми. *Синдром Крузона* має частоту приблизно 1:60 000 новонароджених і становить близько 4–5% усіх краніосиностозів [35]. У більшості випадків пов'язаний із мутаціями FGFR2 (рідше FGFR3), які призводять до надмірної активації остеогенезу та передчасного зрощення черепних швів. Морфологічно це проявляється гіпоплазією середньої зони обличчя, звуженням носових ходів, деформацією хоан та вторинним викривленням носової перегородки. Носова порожнина при цьому набуває зменшеного об'єму та порушеної аеродинаміки.

Синдром Апера зустрічається з частотою від 1:100000 до 1:160000 новонароджених і також пов'язаний із мутаціями FGFR2 [36, 37]. На відміну від синдрому Крузона, він характеризується поєднанням краніосиностозу з синдактилією кистей і стоп. Клінічно відмічається виражена гіпоплазія середньої зони обличчя, вузькі носові ходи, деформація носової перегородки та вторинні порушення формування носової порожнини. У значної частини пацієнтів спостерігається обструкція верхніх дихальних шляхів уже в неонатальному періоді [38].

Орофациальні синдроми першої та другої глоткових дуг. *Синдром Трічера–Коллінза* (мандибулофациальний дизостоз) має частоту приблизно 1:25000–

1:70000 живонароджених і у більшості випадків є наслідком *de novo* мутацій (до 60%) [39]. Основною патологією є порушення розвитку структур першої та другої глоткових дуг, що призводить до симетричної гіпоплазії виличних кісток, нижньої щелепи та латеральних відділів середньої зони обличчя. Це вторинно впливає на розвиток носової порожнини, формуючи вузькі носові ходи та часті аномалії приносних структур.

Сюди ж належить *CHARGE-синдром*, який має частоту приблизно 1:8 500–1:12000 новонароджених і в більшості випадків пов'язаний із мутаціями гена CHD7 [40, 41]. Однією з ключових ознак є атрезія хоан, яка вважається важливим діагностичним маркером. Атрезія може бути кістковою, мембранозною або змішаною та призводить до тяжких порушень носового дихання у новонароджених [42]. Крім того, часто спостерігаються множинні системні вади (серцеві, слухові, очні), що підтверджує мультисистемний характер ураження. Узагальнені рівні патогенезу

ізолюваних та синдромальних вроджених аномалій представлені у таблиці.

Висновки.

Формування носової порожнини є результатом чітко скоординованої взаємодії ембріональних тканин і молекулярних сигнальних шляхів, порушення яких на будь-якому етапі розвитку можуть змінювати архітектоніку середньої третини обличчя. Незважаючи на різноманітність клінічних проявів, більшість ізолюваних і синдромальних краніофасціальних аномалій мають спільні ембріологічні механізми, пов'язані з порушенням міграції клітин нервового гребеня, епітеліально-мезенхімної взаємодії та просторово-часової регуляції краніофасціального морфогенезу.

Перспективи подальших досліджень.

Комплексне вивчення закономірностей морфогенезу носової порожнини в контексті розвитку середньої третини обличчя та переднього мозку із застосуванням сучасних морфологічних, морфометричних, молекулярно-генетичних і тривимірних методів дослідження.

Література

- Sohal M, Schoem SR. Disorders of the neonatal nasal cavity: fundamentals for practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(4):263-269. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.03.007>
- Roth DM, Bayona F, Baddam P, Graf D. Craniofacial development: neural crest in molecular embryology. *Head Neck Pathol.* 2021;15(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01301-z>
- Reynolds K, Zhang S, Sun B, Garland MA, Ji Y, Zhou CJ. Genetics and signaling mechanisms of orofacial clefts. *Birth Defects Res.* 2020;112(19):1588-1634. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1754>
- Zhang X, Zheng W, Feng Y, Yu N, Qin J, Li K, et al. The role of MRI in the prenatal diagnosis and classification of fetal microtia. *Eur Radiol.* 2023;33(11):7707-7715. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09816-5>
- Trainor PA, editor. *Neural Crest Cells: Evolution, Development and Disease.* London: Academic Press; 2013. 488 p.
- Jiang R, Bush JO, Lidral AC. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Dev Dyn.* 2006;235(5):1152-1166. DOI: <https://doi.org/10.1002/dvdy.20646>
- Xu J, Iyannar PPR, Lan Y, Jiang R. Sonic hedgehog signaling in craniofacial development. *Differentiation.* 2023;133:60-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2023.07.002>
- Kim CH, Park HW, Kim K, Yoon JH. Early development of the nose in human embryos: a stereomicroscopic and histologic analysis. *Laryngoscope.* 2004;114(10):1791-1800. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00022>
- Warbrick JG. The early development of the nasal cavity and upper lip in the human embryo. *J Anat.* 1960;94(Pt 3):351-362.
- Müller F, O'Rahilly R. Olfactory structures in staged human embryos. *Cells Tissues Organs.* 2004;178(2):93-116. DOI: <https://doi.org/10.1159/000081720>
- Loo CKC, Pearen MA, Ramm GA. The role of sonic hedgehog in human holoprosencephaly and short-rib polydactyly syndromes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9854. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22189854>
- Bingham B, Wang RG, Hawke M, Kwok P. The embryonic development of the lateral nasal wall from 8 to 24 weeks. *Laryngoscope.* 1991;101(9):992-997. DOI: <https://doi.org/10.1288/00005537-199109000-00011>
- Jeong HW, Hou Y, Adachi K, Schöler HR, Bedzhov I. Dual role of Oct4 and Sox2 in controlling the developmental capacity and timing of tissue morphogenesis in the embryonic lineage. *Dev Cell.* 2026;61(3):621-637.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2025.11.003>
- Kang P, Svoboda KKH. Epithelial-mesenchymal transformation during craniofacial development. *J Dent Res.* 2005;84(8):678-690. DOI: <https://doi.org/10.1177/154405910508400801>
- Yamada S, Samtani RR, Lee ES, Lockett E, Uwabe C, Shiota K, et al. Developmental atlas of the early first trimester human embryo. *Dev Dyn.* 2010;239(6):1585-1595. DOI: <https://doi.org/10.1002/dvdy.22316>
- Steding G, Jian Y. The origin and early development of the nasal septum in human embryos. *Ann Anat.* 2010;192(2):82-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2010.01.002>
- Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region. Part 1: Early face and lateral nasal cavities. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(12):2233-2240. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3415>
- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Embryology and clinical development of the human olfactory system. *J Pediatr Neurol.* 2024;22(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758471>
- Nasreddine G, El Hajj J, Ghassibe-Sabbagh M. Orofacial clefts: embryology, classification, epidemiology, and genetics. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2021;787:108373. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373>
- Losee JE, Kirschner RE, Whitaker LA, Bartlett SP. Congenital nasal anomalies: a classification scheme. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(2):676-689. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000101540.32533.ec>
- Papadopoulou AM, Chrysikos D, Samolis A, Tsakotos G, Troupis T. Anatomical variations of the nasal cavities and paranasal sinuses: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(1):e12522. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.12727>
- Funamura JL, Tollefson TT. Congenital anomalies of the nose. *Facial Plast Surg.* 2016;32(2):133-141. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582231>
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12(3):167-178. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg2933>
- Robinson K, Curtis SW, Leslie EJ. The heterogeneous genetic architectures of orofacial clefts. *Trends Genet.* 2024;40(5):410-421. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2024.02.004>
- Vyas T, Gupta P, Kumar S, Gupta R, Gupta T, Singh HP. Cleft of lip and palate: a review. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(6):2621-2625. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_472_20
- Alghamdi FS, Albogami D, Alsuryahi AS, Alshibely AY, Alkaabi TH, Alqurashi LM, et al. Nasal septal deviation: a comprehensive narrative review. *Cureus.* 2022;14(11):e31317. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.31317>
- Cellina M, Gibelli D, Cappella A, Martinenghi C, Belloni E, Oliva G. Nasal cavities and the nasal septum: anatomical variants and assessment of features with computed tomography. *Neuroradiol J.* 2020;33(4):340-347. DOI: <https://doi.org/10.1177/1971400920913763>

28. Suzuki A, Sangani DR, Ansari A, Iwata J. Molecular mechanisms of midfacial developmental defects. *Dev Dyn*. 2016;245(3):276-293. DOI: <https://doi.org/10.1002/dvdy.24368>
29. Mladina R, Cuijić E, Subarić M, Vuković K. Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: an international study. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(2):75-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.02.002>
30. Prasad S, Varshney S, Bist SS, Mishra N, Kabdwal N. Correlation between nasal septal deviation and rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(4):363-366. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0665-3>
31. Ramsden JD, Campisi P, Forte V. Choanal atresia and choanal stenosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(2):339-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.001>
32. Kurosaka H. Choanal atresia and stenosis: development and diseases of the nasal cavity. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019;8(1):e336. DOI: <https://doi.org/10.1002/wdev.336>
33. Rice DPC. Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. *Curr Mol Med*. 2005;5(7):699-722. DOI: <https://doi.org/10.2174/156652405774641043>
34. Polli JB, Groff DP, Petry P, Mattos VF, Rosa RCM, Zen PRG, et al. Trisomy 13 (Patau syndrome) and congenital heart defects. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(1):272-275. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36193>
35. Alam MK, Alfawzan AA, Abutayyem H, Kanwal B, Alswairki HJ, Verma S, et al. Craniofacial characteristics in Crouzon syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Prog*. 2023;106(1):368504231156297. DOI: <https://doi.org/10.1177/00368504231156297>
36. Fearon JA, Podner C. Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(1):132-42. DOI: <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e3182729f42>
37. Nargozian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(1):53-59. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.01200.x>
38. Fomenko N. Akrotsefalosyndaktylii. I.B.I.S. – Vrodzheni vady rozvytku: Mizhnarodna informatsiina systema; 2026. Dostupno: <https://ukr.ibis-birthdefects.org/acrocephalosyndactyly/#apert> [in Ukrainian].
39. Kadakia S, Helman SN, Badhey A, Saman M, Ducic Y. Treacher Collins syndrome: the genetics of a craniofacial disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):893-898. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.006>
40. Chetty M, Baasch S, Yuen H, Manton D. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med*. 2020;16(1):10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00224-4>
41. Elwany S, editor. *Current Rhinology*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024. Chapter, Congenital nasal anomalies; p. 113-135.
42. Fitzpatrick NS, Bartley AC, Bekhit E, Wyatt ME, Albert DM. Skull base anatomy and surgical safety in isolated and CHARGE-associated bilateral choanal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;115:61-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.09.009>

ЕМБРІОГЕНЕЗ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІЗОЛЮВАНИХ І СИНДРОМАЛЬНИХ КРАНІОФАЦІАЛЬНИХ АНОМАЛІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Пикалюк В. С., Коломиєць Д. Л., Коломиєць Л. І.

Резюме. Морфогенез носової порожнини є одним із складних і високоорганізованих процесів пренатального розвитку людини, що забезпечується координованою взаємодією молекулярно-генетичних, клітинних та тканинно-органних механізмів. Формування структур середньої третини обличчя відбувається упродовж ембріонального (4–8-й тижні) та фетального (з 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку) періодів і включає послідовне виникнення нюхових плакод, інвагінацію носових ямок, формування первинної та вторинної носової порожнини, хоан, носової перегородки, носових раковин, носових ходів, а також подальшу диференціацію кісткових, хрящових та слизових компонентів. Просторово-часова координація цих процесів визначається взаємодією клітин поверхневої ектодерми, мезенхіми та клітин нервового гребеня під контролем сигнальних шляхів SHH, FGF, BMP, WNT, TGF- β , Notch та інших регуляторів краніофаціального патерніну, які забезпечують проліферацію, міграцію, диференціацію клітин і правильне формування структур носової порожнини.

Порушення регуляції ембріонального розвитку на будь-якому етапі морфогенезу призводять до виникнення широкого спектра вроджених краніофаціальних аномалій, які можуть проявлятися як ізольованими вадами розвитку або входити до складу генетично детермінованих синдромів. До ізольованих аномалій належать орофаціальні розщелини, девіації носової перегородки, атрезія хоан, гіпоплазія окремих структур носової порожнини та інші локальні дефекти, що формуються внаслідок порушення локальних механізмів ембріогенезу. Синдромальні форми характеризуються комплексним ураженням краніофаціальних структур і асоціюються з хромосомними аномаліями, нейрокристопатіями або мутаціями генів, які регулюють розвиток лицевого черепа, зокрема FGFR2, FGFR3, CHD7, TCOF1, EFN1, TWIST1 та інших. До найбільш поширених належать синдроми Крузона, Апера, Трічера–Коллінза, CHARGE-синдром, а також трисомії 13 та 21. Морфологічними наслідками цих порушень є передчасний краніосиностоз, гіпоплазія середньої третини обличчя, звуження або деформація носової порожнини, порушення формування хоан і носових раковин, що супроводжується змінами аеродинаміки верхніх дихальних шляхів, утрудненням носового дихання, розладами нюхової функції та підвищеним ризиком респіраторних ускладнень у неонатальному і дитячому віці.

У статті узагальнено сучасні дані щодо ембріогенезу структур носової порожнини, молекулярно-генетичних механізмів їх розвитку та патогенезу ізольованих і синдромальних краніофаціальних аномалій. Особливу увагу приділено ролі клітин нервового гребеня, міжклітинних сигнальних взаємодій та генетичних факторів у формуванні вроджених дефектів середньої третини обличчя. Систематизація сучасних відомостей про закономірності нормального та патологічного морфогенезу носової порожнини створює теоретичне підґрунтя для подальших фундаментальних і клінічних досліджень, спрямованих на вдосконалення ранньої діагностики, профілактики та персоналізованого лікування вроджених краніофаціальних вад розвитку.

Ключові слова: пренатальний розвиток, вроджені аномалії, ембріогенез, носова порожнина, людина.

EMBRYOGENESIS OF THE NASAL CAVITY AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ISOLATED AND SYNDROMIC CRANIOFACIAL ANOMALIES (LITERATURE REVIEW)

Pykaliuk V. S., Kolomyiets D. L., Kolomyiets L. I.

Abstract. Morphogenesis of the nasal cavity represents one of the most complex and highly coordinated processes of human prenatal development, driven by the integrated interaction of molecular, genetic, cellular, and tissue-specific mechanisms. The development of the structures of the midface occurs throughout the embryonic

(the 4th to 8th weeks) and fetal (from the 9th week of gestation onward) periods and involves the sequential formation of the olfactory placodes, invagination of the nasal pits, development of the primary and secondary nasal cavities, choanae, nasal septum, nasal conchae, and nasal meatuses, followed by the differentiation of osseous, cartilaginous, and mucosal components. The spatiotemporal coordination of these developmental events is regulated by interactions among surface ectoderm, mesenchyme, and neural crest cells under the control of multiple signaling pathways, including SHH, FGF, BMP, WNT, TGF- β , and Notch, together with other key regulators of craniofacial patterning that govern cell proliferation, migration, differentiation, and the proper morphogenesis of the nasal cavity.

Disruption of the regulation of embryonic development at any stage of morphogenesis may result in a broad spectrum of congenital craniofacial anomalies, which may occur either as isolated malformations or as components of genetically determined syndromes. Isolated anomalies include orofacial clefts, nasal septal deviation, choanal atresia, hypoplasia of individual nasal structures, and other localized defects arising from disturbances in regional developmental mechanisms. Syndromic forms are characterized by complex involvement of craniofacial structures and are associated with chromosomal abnormalities, neurocristopathies, or mutations in genes regulating craniofacial development, including FGFR2, FGFR3, CHD7, TCOF1, EFN1, TWIST1, and others. The most common syndromic conditions include Crouzon syndrome, Apert syndrome, Treacher Collins syndrome, CHARGE syndrome, as well as trisomy 13 and trisomy 21. The resulting morphological abnormalities include premature craniosynostosis, midfacial hypoplasia, narrowing or deformity of the nasal cavity, impaired development of the choanae and nasal conchae, leading to altered upper airway aerodynamics, impaired nasal breathing, olfactory dysfunction, and an increased risk of respiratory complications during the neonatal period and early childhood.

This review summarizes current evidence on the embryogenesis of the nasal cavity, the molecular and genetic mechanisms underlying its development, and the pathogenesis of isolated and syndromic craniofacial anomalies. Particular emphasis is placed on the role of neural crest cells, intercellular signaling pathways, and genetic factors in the development of congenital malformations affecting the midface. The integration of current knowledge regarding the mechanisms of normal and abnormal nasal cavity morphogenesis provides a theoretical basis for further fundamental and clinical investigations aimed at improving early diagnosis, prevention, and personalized management of congenital craniofacial malformations.

Key words: prenatal development, congenital anomalies, embryogenesis, nasal cavity, humans.

ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Pykaliuk V. S.: <https://orcid.org/0000-0003-2616-5332> ^{ADF}

Kolomyiets D. L.: <https://orcid.org/0009-0005-6787-4006> ^{BDE}

Kolomyiets L. I.: <https://orcid.org/0009-0004-3860-5635> ^{BCE}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Пикалюк Василь Степанович

Волинський національний університет імені Лесі Українки

Україна, 43025, м. Луцьк, вул. Банкова 9

Тел.: 0995265975

E-mail: pikaluk@ukr.net

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Стаття надійшла 11.05.2026 року

Стаття прийнята до друку 18.08.2026 року

Опубліковано 29.09.2026 року