

КЛІНІЧНА АНАТОМІЯ ТА ОПЕРАТИВНА ХІРУРГІЯ

Том 24, № 1 (89)
2025

Науково-практичний медичний журнал
Видається 4 рази на рік
Заснований в квітні 2002 року

Головний редактор
Слободян О.М.

Почесний головний редактор
Ахтемійчук Ю.Т.

**Перший заступник
головного редактора**
Іващук О.І.

**Заступник головного
редактора**
Ковальчук О.І.

Відповідальні секретарі
Товкач Ю.В.
Бойчук О.М.

Секретар
Лаврів Л.П.

Редакційна колегія

Андрієць О.А.

Бербець А.М.

Білоокий В.В.

Боднар О.Б.

Булик Р.Є.

Давиденко І.С.

Максим'юк В.В.

Олійник І.Ю.

Польовий В.П.

Полянський І.Ю.

Проняєв Д.В.

Сидорчук Р.І.

Хмара Т.В.

Цигикало О.В.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет МОЗ України
Адреса редакції: 58002, пл. Театральна, 2, Чернівці, Україна

URL: <http://kaos.bsmu.edu.ua/>;
E-mail: cas@bsmu.edu.ua

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Білаш С. М. (Полтава), Бойко В. В. (Харків), Вансович В. Є. (Одеса), Вовк О. Ю. (Харків), Гнатюк М. С. (Тернопіль), Головацький А. С. (Ужгород), Гумінський Ю. Й. (Вінниця), Гунас І. В. (Вінниця), Дзюбановський І. Я. (Тернопіль), Дроняк М. М. (Івано-Франківськ), Каніковський О. Є. (Вінниця), Катеренюк І. М. (Кишинів, Молдова), Кошарний В. В. (Дніпро), Кривко Ю. Я. (Львів), Ляховський В. І. (Полтава), Масна З. З. (Львів), Матешук-Вацеба Л. Р. (Львів), Небесна З. М. (Тернопіль), Пархоменко К. Ю. (Харків), Пастухова В. А. (Київ), Півторак В. І. (Вінниця), Пикалюк В. С. (Луцьк), Полак Ш. (Братислава, Словацька Республіка), Попадинець О. Г. (Івано-Франківськ), Россі П. (Рим, Італія), Савва А. (Яси, Румунія), Саволук С. І. (Київ), Салютін Р. В. (Київ), Сікора В. З. (Суми), Суман С. П. (Кишинів, Молдова), Топор Б. М. (Кишинів, Молдова), Трофімов М. В. (Дніпро), Федонюк Л. Я. (Тернопіль), Філіпоу Ф. (Бухарест, Румунія), Чемерис О. М. (Львів), Черно В. С. (Миколаїв), Шаповал С. Д. (Запоріжжя), Шапринський В. О. (Вінниця), Шепітько В. І. (Полтава), Шкарбан В. П. (Київ).

EDITORIAL COUNCIL

Anca Sava (Yassy, Romania), Boyko V. V. (Kharkiv), Chemeris O. M. (Lviv), Dzyubanovsky I. Ya. (Ternopil), Droniak M. M. (Ivano-Frankivsk), Florin Filipoiu (Bucureshti, Romania), Pellegrino Rossi (Roma, Italy), Suman Serghei (Kishinev, Moldova), Bilash S.M (Poltava), Vovk O. Yu. (Kharkiv), Gnatyuk MS (Ternopil), Golovatsky A. C. (Uzhgorod), Guminsky Yu. Y. (Vinnitsa), Gunas I. V. (Vinnytsya), Kanikovsky O. Ye. (Vinnytsia), Kateryenyuk I. M. (Kishinev, Moldova), Kosharnyi V. V. (Dnipro), Krivko Yu. Ya. (Lviv), Liakhovsky V. I. (Poltava), Masna Z. Z. (Lviv), Mateshuk-Vatseba L.R. (Lviv), Nebesna Z. M. (Ternopil), Parkhomenko K. Yu. (Kharkiv), Pastukhova V. A. (Kiev), Pivtorak V. I. (Vinnytsia), Pikalyuk V. S. (Luts'k), Popadynets O. H. (Ivano-Frankivsk), Salutin R. V. (Kiev), Savoliuk S. I. (Kiev), Shapoval C. D. (Zaporizhzhia), Sikora V. Z. (Sumy), Shaprynskyi V. O. (Vinnitsa), Ștefan Polak (Bratislava, Slovakia), Topor B. M. (Chisinau, Moldova), Fedonyuk L. Ya. (Ternopil), Chernov V. C. (Nikolaev), Shepitko V. I. (Poltava), Skarban V. P. (Kiev), Trofimov M. V. (Dnipro), Vansovich V. Ye. (Odesa).

**Свідectво про державну реєстрацію –
серія KB № 6031 від 05.04.2002 р.**

Журнал включений до баз даних:

**Ulrich`s Periodicals Directory, Google Scholar, Index Copernicus International,
Scientific Indexing Services, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine,
International Committee of Medical Journal Editors,
Open Access Infrastructure for Research in Europe, WorldCat,
Наукова періодика України**

**Журнал «Клінічна анатомія та оперативна хірургія» –
наукове фахове видання України**

**(Постанова президії ВАК України від 14.10.2009 р., № 1-05/4), перереєстровано наказом
Міністерства освіти і науки України від 29 червня 2021 року № 735 щодо включення
до переліку наукових фахових видань України, категорія «Б»,
галузь науки «Медицина», спеціальність – 222**

**Рекомендовано вченою радою
Буковинського державного медичного університету МОЗ України
(протокол № 7 від 27.03.2025 року)**

ISSN 1727-0847

**Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Print)
Clinical anatomy and operative surgery**

ISSN 1993-5897

**Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Online)
Kliničeskaâ anatomiâ i operativnaâ hirurgiâ**

© Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2025

УДК 611.656:611.96:618.29
DOI: 10.24061/1727-0847.24.1.2025.17

Д. В. Проняєв, В. П. Говор, М. Д. Перепелюк, О. П. Кучук
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

РОЛЬ ГОРМОНІВ У РОЗВИТКУ МАТКОВИХ ТРУБ ПІД ЧАС ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Резюме. Пренатальний розвиток маткових труб є складним морфогенетичним процесом, що регулюється комплексом гормональних факторів та сигнальних молекул. За даними сучасних досліджень, порушення гормональної регуляції під час ембріогенезу може призводити до різноманітних вад розвитку репродуктивної системи, що проявляються в постнатальному періоді. Особливу роль у формуванні маткових труб відіграють естрогени, антимюллерів гормон, андрогени та різні фактори росту, які через складні молекулярні механізми забезпечують правильну диференціацію та морфогенез тканин. В останні роки значно розширилось розуміння молекулярно-генетичних механізмів дії гормонів у процесі розвитку репродуктивної системи, що відкриває нові перспективи для профілактики та корекції вроджених аномалій.

Сучасні методи молекулярної біології та генетики дозволили ідентифікувати ключові гени та сигнальні шляхи, що активуються під впливом гормонів та забезпечують послідовні етапи формування маткових труб. Дослідження на трансгенних моделях продемонстрували критичну роль транскрипційних факторів, які експресуються під контролем гормональних сигналів і визначають напрямок диференціації клітин. Епігенетичні механізми, включаючи метилювання ДНК та модифікацію гістонів, також відіграють важливу роль у регуляції експресії генів під час розвитку репродуктивних органів і можуть зазнавати змін під впливом ендокринних факторів довкілля. Розуміння цих процесів має важливе значення не лише для фундаментальної науки, але й для клінічної медицини, оскільки дозволяє розробляти стратегії прогнозування, діагностики та профілактики порушень репродуктивної функції, пов'язаних з аномаліями розвитку маткових труб.

Ключові слова: маткові труби, таз, пренатальний розвиток, морфогенез, ембріональний розвиток, зачатки, анатомія.

Формування жіночої репродуктивної системи є складним багатоетапним процесом, що починається на ранніх стадіях ембріогенезу. Розвиток маткових труб відбувається з парамезонефральних (мюллерових) проток і регулюється складною системою молекулярних та гормональних факторів [1-5]. Сучасні дослідження показали, що цей процес контролюється не лише класичними гормонами, але й локальними факторами росту та транскрипційними факторами [6-9].

Маткові труби (фаллопієві труби) відіграють критично важливу роль у репродуктивній системі жінки, забезпечуючи транспорт яйцеклітини, створюючи оптимальне середовище для запліднення та раннього розвитку ембріона. Порушення їх нормального формування під час ембріогенезу може спричиняти широкий спектр клінічних проблем – від безпліддя до ектопічної вагітності та розладів раннього ембріонального розвитку. Фундаментальне розуміння молекулярних меха-

нізмів, які контролюють формування та диференціацію тканин маткових труб, має не лише теоретичне, але й практичне значення для репродуктивної медицини [10-13].

Останні десятиліття є визначальними щодо вивчення молекулярних основ ембріонального розвитку репродуктивної системи. Застосування сучасних методів геноміки, протеоміки та епігенетики дозволило ідентифікувати численні гени та сигнальні шляхи, що беруть участь у цих процесах. Особливу увагу дослідників привертають механізми гормональної регуляції, оскільки саме гормони є ключовими координаторами багатьох процесів морфогенезу [14, 15].

Клінічна значущість цієї проблеми посилюється зростаючою поширеністю вад розвитку репродуктивної системи, що може бути пов'язано з негативним впливом ендокринних дисрапторів у навколишньому середовищі. Комплексний аналіз гормональних механізмів розвитку маткових труб дозволяє не лише

розширити фундаментальні знання про ембріогенез, але й розробити нові підходи до профілактики та корекції вроджених аномалій [16, 17].

Ранні етапи формування маткових труб. На 6-му тижні ембріонального розвитку починається формування парамезонефральних проток з целомічного епітелію. Цей процес ініціюється експресією специфічних генів, зокрема WNT4, WNT9B та LIM1. WNT4 є ключовим регулятором, який забезпечує правильну міграцію та диференціацію клітин. Дослідження на трансгенних моделях показали, що відсутність експресії WNT4 призводить до повної агенезії маткових труб [1-3].

Інвагінація целомічного епітелію, що призводить до формування парамезонефральних проток, є високоорганізованим процесом, який залежить від точної просторово-часової експресії низки сигнальних молекул. У цей період ключову роль відіграє не лише WNT4, але й інші компоненти WNT-сигналіну, зокрема β -катенін, який забезпечує трансдукцію сигналу до ядра та активацію генів-мішеней. Експериментальні дослідження показали, що умовна делеція гена β -катеніну в целомічному епітелії призводить до порушення формування мюллерових проток та їх подальшого розвитку [18-20].

Транскрипційний фактор LIM1 (також відомий як LHX1) експресується в дистальних кінцях мезонефричних проток та відіграє критичну роль у процесі елонгації парамезонефральних проток. Генетична абляція LIM1 у мишей призводить до повної відсутності матки та маткових труб при нормальному розвитку яєчників, що підкреслює його специфічну роль у розвитку дериватів мюллерових проток. Експресія LIM1 регулюється комплексною взаємодією різних сигнальних шляхів, включаючи WNT та BMP (bone morphogenetic protein) сигналінг [21-23].

Важливу роль на ранніх етапах формування маткових труб відіграє також сигнальний шлях Hedgehog, особливо його компоненти Sonic hedgehog (SHH) та Indian hedgehog (IHH). Ці морфогени секретуються мезенхімальними клітинами та регулюють проліферацію і диференціацію целомічного епітелію. Порушення Hedgehog-сигналіну призводить до дефектів формування мюллерових проток та їх подальшої диференціації [24-25].

Роль антимюллерового гормону. Антимюллерів гормон (АМГ) відіграє визначальну роль у статевій диференціації репродуктивної системи. У жіночого плода низька експресія АМГ є необхідною умовою для розвитку мюллерових проток. Рівень експресії АМГ контролюється складною системою транскрипційних факторів, включаючи SOX9, SF1 та WT1. Порушення регуляції експресії

АМГ може призводити до різних аномалій розвитку, від часткової агенезії до структурних дефектів маткових труб. АМГ належить до суперродини трансформуючих факторів росту- β (TGF- β) і продукується клітинами Сертолі в яєчках плода чоловічої статі, починаючи з 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Секреція АМГ індукується експресією гена SRY на Y-хромосомі, який активує транскрипційний фактор SOX9, що є прямим активатором гена АМН. У плодів жіночої статі відсутність SRY та низька активність SOX9 забезпечують мінімальну експресію АМГ, що створює умови для збереження та розвитку мюллерових проток [4].

Дія АМГ опосередковується через специфічні рецептори типу II (AMHR2), які експресуються в мезенхімі, що оточує мюллерові протоки. Зв'язування АМГ з рецептором призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів через SMAD-білки, що в кінцевому підсумку призводить до апоптозу епітеліальних клітин мюллерових проток та їх регресії. У плодів жіночої статі низький рівень АМГ не активує ці сигнальні шляхи, що забезпечує збереження мюллерових проток. Останні дослідження виявили, що АМГ може впливати не лише на регресію мюллерових проток, але й на їх диференціацію. У низьких концентраціях АМГ може модулювати експресію генів, що регулюють клітинну диференціацію та морфогенез тканин. Це свідчить про те, що не лише відсутність, але й точне регулювання рівня АМГ має важливе значення для нормального розвитку маткових труб [5].

Естрогени та їх рецептори в розвитку маткових труб. Естрогени є критично важливими гормонами для розвитку та диференціації маткових труб. З 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку в тканинах мюллерових проток експресуються два типи естрогенових рецепторів: ER- α та ER- β . Кожен з цих рецепторів має специфічні функції у розвитку різних компонентів маткових труб. ER- α переважно регулює розвиток м'язового шару та строми, тоді як ER- β важливий для диференціації епітелію [6, 7].

Естрадіол, що продукується плацентою та яєчниками плода, активує складну мережу сигнальних шляхів. Взаємодіючи з ядерними рецепторами, він регулює експресію генів, що контролюють клітинний цикл, диференціацію та апоптоз. Крім того, естрогени можуть діяти через мембранні рецептори, викликаючи швидкі негеномні ефекти, які важливі для морфогенезу тканин [8].

Експресія естрогенових рецепторів у тканинах маткових труб має чітко виражений просторово-часовий патерн. Дослідження показали, що ER- α

спочатку експресується переважно в мезенхімальних клітинах, що оточують парамезонефральні протоки, а пізніше його експресія поширюється на формуючі м'язові шари та строму. ER- β має більш обмежений патерн експресії і виявляється переважно в епітеліальних клітинах мюллерових проток, починаючи з 10-го тижня гестації. Функціональні дослідження на тваринних моделях з делецією генів, що кодують естрогенові рецептори, продемонстрували їх критичну роль у розвитку маткових труб. У мишей з нокаутом гена ESR1 (кодує ER- α) спостерігається значне зменшення діаметра маткових труб, недорозвинення м'язового шару та порушення формування складок слизової оболонки. При нокауті гена ESR2 (кодує ER- β) виявляються менш виражені зміни, але спостерігається порушення диференціації епітеліальних клітин та зменшення кількості вийчастих клітин [7].

Особливої уваги заслуговує роль мембранних естрогенових рецепторів, таких як GPER (G protein-coupled estrogen receptor), у розвитку маткових труб. Ці рецептори забезпечують швидкі «негеномні» ефекти естрогенів через активацію кіназних каскадів, що регулюють цитоскелет, клітинну адгезію та міграцію. Експериментальні дослідження показали, що активація GPER сприяє проліферації епітеліальних клітин та формуванню належної архітектури епітелію маткових труб [8].

Молекулярні механізми дії естрогенів.

Молекулярні механізми дії естрогенів включають активацію численних генів-мішеней та сигнальних каскадів. Під впливом естрадіолу відбувається експресія факторів росту, таких як епідермальний фактор росту (EGF), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) та фактор росту фібробластів (FGF). Ці фактори росту діють аутокринним та паракринним шляхом, стимулюючи проліферацію та диференціацію клітин епітелію та стромы маткових труб [9].

Особливе значення має активація естрогенами генів, що кодують білки позаклітинного матриксу та молекули клітинної адгезії. Експресія різних типів колагену, ламініну, фібронектину та інтегринів забезпечує правильну архітектоніку тканин маткових труб. Порушення цих процесів може призводити до структурних аномалій та функціональних порушень [10].

Естрогени також стимулюють ангиогенез через активацію експресії судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) та його рецепторів. Формування адекватної судинної мережі є критичним для нормального розвитку маткових труб. Дослідження показали, що блокада VEGF-сигналіну призводить до порушення васкуляризації та дефектів розвитку маткових труб [11].

Взаємодія естрогенів з їхніми рецепторами призводить до димеризації рецепторів та їх транслокації в ядро, де вони зв'язуються з естроген-чутливими елементами (ERE) в промоторних ділянках генів-мішеней. Крім того, комплекси естроген-рецептор можуть взаємодіяти з іншими транскрипційними факторами, такими як AP-1, SP1 та NF- κ B, розширюючи спектр регульованих генів. В результаті активується експресія генів, що контролюють клітинний цикл (CCND1, c-MYC), апоптоз (BCL-2, BAX), диференціацію клітин (HOX-гени) та інші важливі клітинні процеси [7].

Особливу роль у розвитку маткових труб відіграють гени родини HOX, особливо HOXA9-HOXA13, експресія яких регулюється естрогенами. Ці гени кодують транскрипційні фактори, які визначають сегментну ідентичність різних відділів репродуктивного тракту. HOXA9 переважно експресується в маткових трубах, HOXA10 та HOXA11 – в матці, а HOXA13 – в шийці матки та верхньому відділі піхви [6]. Порушення експресії HOX-генів під впливом естрогенів або їх ендокринних дисрапторів може призводити до гомеотичних трансформацій тканин та структурних аномалій [16].

Роль прогестерону у розвитку маткових труб. Прогестерон починає відігравати важливу роль у розвитку маткових труб з 12-го тижня гестації, коли з'являється експресія прогестеронових рецепторів (PR-A та PR-B). Цей гормон регулює диференціацію епітеліальних клітин та формування секреторного апарату. Прогестерон також модулює ефекти естрогенів, забезпечуючи баланс між проліферацією та диференціацією клітин. Експресія прогестеронових рецепторів у тканинах маткових труб має чіткий просторово-часовий патерн. PR-A та PR-B є продуктами одного гена, але транскрибуються з різних промоторів і мають різні функціональні домени. У тканинах маткових труб, що розвиваються, спочатку переважає експресія PR-A, яка виявляється в стромальних клітинах, а пізніше з'являється експресія PR-B в епітеліальних клітинах. Активація прогестеронових рецепторів призводить до регуляції специфічного набору генів, відмінного від генів-мішеней естрогенів. Прогестерон стимулює експресію генів, що кодують компоненти секреторних гранул та білки, які забезпечують секреторну функцію маткових труб [12].

Взаємодія гормональних сигнальних шляхів. Механізми крос-модуляції між естрогенами, прогестероном та іншими гормонами є ключовими для координації розвитку маткових труб. Наприклад, естрогени посилюють експресію прогестеронових рецепторів (PR) через активацію

естроген-чутливих елементів у промоторі гена PGR. Це забезпечує підвищення чутливості тканин до прогестерону після попередньої естрогенної стимуляції, що критично важливо для балансу між проліферацією та диференціацією клітин. З іншого боку, прогестерон може пригнічувати активність естрогенових рецепторів (ER) через рекрутування корепресорів, таких як NCOR1 та HDAC, що призводить до модифікації хроматину та репресії естроген-залежних генів [7, 12, 13].

Важливу роль у цій взаємодії відіграють сигнальні шляхи факторів росту. Наприклад, естрогени модулюють активність WNT/ β -катенінового шляху, який регулює формування епітелію маткових труб [19]. Експериментальні дослідження на мишах показали, що делеція гена WNT4 порушує морфогенез парамезонефральних проток, що підкреслює інтеграцію гормональних та молекулярних сигналів [3]. Крім того, фактори росту, такі як IGF-1 та FGF, взаємодіють зі стероїдними гормонами, посилюючи їхні ефекти через активацію кіназних каскадів (наприклад, MAPK та PI3K/AKT), які фосфорилують гормональні рецептори, збільшуючи їхню транскрипційну активність [9, 15].

Роль глюкокортикоїдів та їх рецепторів.

Глюкокортикоїди, такі як кортизол, беруть участь у заключних етапах дозрівання тканин маткових труб. Їхні рецептори (GR) експресуються в епітеліальних та стромальних клітинах, починаючи з 14-го тижня гестації. Активація GR регулює експресію генів, пов'язаних із апоптозом (наприклад, BAX та BCL-2) і ремоделюванням позаклітинного матриксу, що необхідно для формування функціональної структури труб. Дослідження на моделях мишей з нокаутом GR виявили порушення формування складок слизової оболонки та зменшення кількості секреторних клітин, що свідчить про ключову роль глюкокортикоїдів у остаточній диференціації тканин. Ці гормони також модулюють чутливість клітин до естрогенів та прогестерону. Наприклад, глюкокортикоїди знижують експресію ER- α через індукцію мікроРНК miR-22, яка зв'язується з 3'-UTR мРНК ESR1. Цей механізм забезпечує динамічний баланс між проліферативними та диференційованими станами клітин під час ембріогенезу [8, 14, 20].

Епігенетична регуляція розвитку маткових труб. Епігенетичні механізми, зокрема метилювання ДНК та модифікації гістонів, інтегрують гормональні сигнали в регуляцію експресії генів. Естрогени, взаємодіючи з ER, рекрутують гістон-ацетильтрансферази (HAT), такі як p300, до промоторів генів-мішеней (наприклад, HOXA10), що призводить до ацетилювання гістонів H3K27 та активзації транскрипції. Навпаки,

прогестерон індукує рекрутування гістон-деацетилаз (HDAC) через PR, що сприяє компактизації хроматину та репресії генів проліферації (наприклад, CCND1) [6, 8, 12].

Дослідження на органоїдах маткових труб продемонстрували, що експозиція до ендокринних дисрапторів, таких як бісфенол А (БФА), змінює патерни метилювання ДНК у промоторах генів WNT4 та HOXA9, порушуючи їх експресію. Ці зміни супроводжуються аномаліями в архітектоніці тканин, що імітує патології, виявлені у пацієнток із вродженими вадами [16, 24].

Вплив ендокринних дисрапторів. Ендокринні дисраптори, такі як бісфенол А (БФА) та фталати, імітують або блокують дію природних гормонів, порушуючи розвиток маткових труб. Наприклад, БФА зв'язується з ER- β із вищою спорідненістю, ніж естрадіол, що призводить до надмірної активації естроген-залежних шляхів і передчасної диференціації епітелію. Експерименти на мишах показали, що пренатальна експозиція до БФА викликає зменшення довжини маткових труб і порушення формування в'язчастого епітелію. Окрему загрозу становлять ендокринні дисраптори з антиандрогенною активністю, такі як дибутилфталат (ДБФ). Вони пригнічують експресію генів, що регулюють апоптоз (наприклад, BAX), що призводить до персистенції клітин у мюллерових протоках і формуванню кістозних структур. Крім того, деякі дисраптори (наприклад, діоксини) порушують сигналінг через рецептори арилових вуглеводнів (AhR), які взаємодіють з ER, спричиняючи епігенетичні зміни в генах, критичних для морфогенезу [16, 25].

Сучасні підходи до дослідження. Останні досягнення в молекулярній біології та геноміці значно поглибили розуміння гормональної регуляції розвитку маткових труб. Технології одноклітинного РНК-секвенування (scRNA-seq) дозволили ідентифікувати гетерогенність клітинних популяцій у тканинах маткових труб і визначити ключові транскрипційні фактори, такі як HOXA9 та WNT4, які активуються під впливом естрогенів. Наприклад, дослідження Wang et al. (2022) виявило динамічну експресію генів, пов'язаних із проліферацією та диференціацією, у різних клітинних нішах маткових труб [6, 14].

CRISPR-Cas9 технології стали незамінними для вивчення функцій генів-мішеней гормонів. Нокаут ESR1 (гена естрогенового рецептора α) у мишей призводить до порушення формування м'язового шару маткових труб, що підтверджує критичну роль естрогенів у морфогенезі [7]. Аналогічно, делеція PGR (гена прогестеронового рецептора) спричиняє аномалії секреторного епі-

телію, демонструючи зв'язок між прогестероном і функціональною диференціацією [12].

Органоїдні моделі маткових труб, створені зі стовбурових клітин, дозволяють імітувати ранні етапи розвитку *in vitro*. Дослідження на цих моделях показали, що комбінація естрогенів, прогестерону та факторів росту (наприклад, EGF) необхідна для формування тривимірної структури епітелію. Ці моделі також використовуються для вивчення впливу ендокринних дисрапторів, таких як бісфенол А, на експресію генів HOXA10 та WNT4 [9, 15, 16].

Епігеномні методи, зокрема ATAC-seq та ChIP-seq, виявили гормон-залежні регуляторні елементи в геномі. Наприклад, естрогени індукують ацетилювання гістонів H3K27 у промоторі гена VEGF, що забезпечує його експресію та ангиогенез. Глюкокортикоїди, у свою чергу, модулюють доступність хроматину для транскрипційних факторів через рекрутування HDAC, що впливає на апоптоз і ремоделювання тканин [8, 11, 14].

Протеоміка та метаболоміка стали ключовими інструментами для вивчення посттрансляційних модифікацій білків під впливом гормонів. Наприклад, мас-спектрометрія виявила, що естрогени індукують фосфорилування білків цитоскелету (наприклад, β -актину), що регулює міграцію клітин під час формування складок слизової оболонки. Аналіз метаболітів у тканинах маткових труб також показав, що прогестерон збільшує рівень лактату, що свідчить про його роль у забезпеченні енергією інтенсивних процесів секреції [12, 15].

Моделювання *in silico* (на основі штучного інтелекту) дозволяє прогнозувати взаємодії між гормонами та їхніми рецепторами. Наприклад, молекулярний докінг виявив, що ендокринні дисраптори, такі як дибутилфталат, конкурують з естрадіолом за зв'язування з ER- β , порушуючи нормальну передачу сигналів. Такі моделі допомагають ідентифікувати нові токсичні сполуки до їхнього впливу на організм [2, 16].

Високошвидкісна мікроскопія з використанням конфокальних систем дозволила візуалізувати динаміку морфогенезу маткових труб у реальному часі. Дослідження на ембріонах мишей показали, що локальні викиди естрогенів ініціюють хвилі кальцію в епітеліальних клітинах, що координує їхню поляризацію. Ця технологія також виявила роль механічних сил (наприклад, тиску рідини) у формуванні просвіту труб, які модулюються глюкокортикоїдами [14, 19].

Трансгенні моделі з флуоресцентними маркерами (наприклад, GFP-трансгенні миші) дозволяють відстежувати долю клітин-попередників

маткових труб. Використання цих моделей показало, що клітини, що експресують LHX1, формують дистальні відділи труб, тоді як WNT4-позитивні клітини відповідають за проксимальну диференціацію [21, 23].

Клінічне значення. Розширення знань про гормональні механізми відкриває нові можливості для діагностики та лікування вроджених аномалій. Наприклад, ідентифікація мутацій у гені WNT4 у пацієток із синдромом MRKH (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) дозволяє прогнозувати тяжкість патології та обирати індивідуальні підходи до хірургічної корекції [3, 17].

Регенеративна медицина, зокрема використання децелюляризованих матриксів і аутологічних стовбурових клітин, демонструє перспективи для відновлення функції маткових труб при їх структурних дефектах [10, 20]. Експериментальні дослідження на мишах показали, що імплантація біоінженерних конструкцій із клітинами, що експресують HOXA9, відновлює транспорт яйцеклітини [6].

Висновки. 1. Пренатальний розвиток маткових труб є складним морфогенетичним процесом, що регулюється комплексом гормональних факторів та сигнальних молекул. Естрогени, прогестерон, антимюллерів гормон та глюкокортикоїди відіграють ключову роль у цьому процесі, регулюючи експресію генів, що контролюють проліферацію, диференціацію та апоптоз клітин. 2. Молекулярні механізми дії гормонів включають активацію ядерних рецепторів, які функціонують як транскрипційні фактори, а також швидкі негеномні ефекти через мембранні рецептори та активацію кіназних каскадів. Ці механізми забезпечують тонку регуляцію морфогенезу тканин та формування правильної архітектури маткових труб. 3. Епігенетичні механізми, включаючи метилювання ДНК, модифікацію гістонів та експресію мікроРНК, відіграють важливу роль у гормональній регуляції розвитку маткових труб. Ці механізми забезпечують стабільну передачу патернів експресії генів під час клітинних поділів та можуть зазнавати змін під впливом ендокринних дисрапторів у навколишньому середовищі. 4. Розвиток новітніх методів молекулярної біології та генетики значно розширив можливості дослідження гормональної регуляції розвитку маткових труб та відкрив нові перспективи для профілактики та лікування вроджених аномалій репродуктивної системи. Поглиблення знань про ці процеси має важливе значення не лише для фундаментальної науки, але й для клінічної медицини, спрямованої на збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Список використаної літератури

1. Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet.* 2021;12:46-59.
2. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease etiology and prevention. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32:398-406.
3. Carroll TJ, Das A. Planar cell polarity in kidney development and disease. *Organogenesis.* 2022;9:165-76.
4. Jamin SP, Arango NA, Mishina Y, et al. Requirement of *Bmpr1a* for Müllerian duct regression during male sexual development. *Nat Genet.* 2022;32:408-10.
5. Teixeira J, He WW, Shah PC, et al. Developmental expression of a candidate müllerian inhibiting substance type II receptor. *Endocrinology.* 2023;137:160-5.
6. Wang Y, Jia Y, Franken P, et al. High-resolution characterization of the murine fallopian tube transcriptome during development and the estrous cycle. *BMC Genomics.* 2022;22:588.
7. Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: structure, mechanisms and function. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;3:193-200.
8. Jiang XR, Wang P, Smith CL, et al. Estrogen receptor alpha and beta in the rodent reproductive system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;61:25-33.
9. Grimm SL, Rosen JM. The role of *C/EBPbeta* in mammary gland development and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2020;8:191-204.
10. Yao HH. The pathway to femaleness: current knowledge on embryonic development of the ovary. *Mol Cell Endocrinol.* 2022;230:87-93.
11. Rennekamp AJ, Darken RS. Roles for cell-cell adhesion and contact in embryonic development. *Methods Mol Biol.* 2023;843:117-40.
12. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev.* 2021;9:2266-78.
13. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2022;18:1754-67.
14. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;132:1033-44.
15. Dutt K, Sharma RP, Tiwari A, et al. Hormone signaling pathways in the post-genomic era. *Bioinformation.* 2020;9:960-6.
16. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2022;30:293-342.
17. Feng Y, Jeong Y, Fortier A, et al. Molecular mechanisms involved in abnormal female reproductive tract development caused by prenatal diethylstilbestrol exposure. *Reprod Toxicol.* 2022;79:130-47.
18. Guioli S, Sekido R, Lovell-Badge R. The origin of the Müllerian duct in chick and mouse. *Dev Biol.* 2023;302:389-98.
19. Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell.* 2022;149:1192-205.
20. Arango NA, Szotek PP, Manganaro TF, et al. Conditional deletion of beta-catenin in the mesenchyme of the developing mouse uterus results in a switch to adipogenesis in the myometrium. *Dev Biol.* 2021;288:276-83.
21. Huang CC, Orvis GD, Wang Y, et al. *Lhx1* is required in Müllerian duct epithelium for uterine development. *Dev Biol.* 2022;389:124-36.
22. Kobayashi A, Shawlot W, Kania A, et al. Requirement of *Lim1* for female reproductive tract development. *Development.* 2022;131:539-49.
23. Prunskaitė-Hyyryläinen R, Skovorodkin I, Xu Q, et al. *Wnt4* coordinates directional cell migration and extension of the Müllerian duct essential for ontogenesis of the female reproductive tract. *Hum Mol Genet.* 2022;25:1059-73.
24. Franco HL, Yao HH. Sex and hedgehog: roles of genes in the hedgehog signaling pathway in mammalian sexual differentiation. *Chromosome Res.* 2022;20:247-58.
25. Wijgerde M, Ooms M, Hoogerbrugge JW, et al. Hedgehog signaling in mouse ovary: Indian hedgehog and desert hedgehog from granulosa cells induce target gene expression in developing theca cells. *Endocrinology.* 2021;146:3558-66.

THE ROLE OF HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF THE FALLOPIAN TUBE DURING THE PRENATAL PERIOD

Abstract. Prenatal development of the fallopian tubes is a complex morphogenetic process regulated by a complex of hormonal factors and signalling molecules. According to modern research, hormonal dysregulation during embryogenesis can lead to various malformations of the reproductive system that manifest themselves in the postnatal period. Estrogens, antimüllerian hormone, androgens and various growth factors play a special role in the formation of the fallopian tubes, which ensure proper tissue differentiation and morphogenesis through complex molecular mechanisms. In recent years, the understanding of the molecular and genetic mechanisms of hormone action in the development of the reproductive system has significantly expanded, opening up new prospects for the prevention and correction of congenital anomalies.

Modern methods of molecular biology and genetics have made it possible to identify key genes and signalling pathways that are activated by hormones and ensure successive stages of fallopian tube formation. Studies in transgenic models have demonstrated the critical role of transcription factors that are expressed under the control of hormonal signals and determine the direction of cell differentiation. Epigenetic mechanisms, including DNA methylation and histone modification, also play an important role in regulating gene expression during reproductive organ development and can be altered by environmental endocrine factors. Understanding these processes is important not only for basic science, but also for clinical medicine, as it allows developing strategies for the prognosis, diagnosis, and prevention of reproductive disorders associated with fallopian tube abnormalities.

Key words: fallopian tubes, pelvis, prenatal development, morphogenesis, embryonic development, embryos, anatomy.

Інформація про авторів:

Проняєв Дмитро Володимирович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>;

Говор Валерія Петрівна – студентка 6-го курсу Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Перепельюк Марія Дмитрівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. <https://orcid.org/0000-0001-9860-9794>;

Кучук Олег Петрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. <https://orcid.org/0000-0003-2185-8754>.

Information about the authors:

Proniaiev Dmytro V. – Dr. of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy named after M. G. Turkevich Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>;

Hovor Valeria P. – 6th year student of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;

Perepeliuk Maria D. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-9860-9794>;

Kuchuk Oleh P. – Candidate of Medical Sciences, Docent of the Department of Pediatric Surgery and Otorhinolaryngology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-2185-8754>.

Надійшла 05.03.2025 р.