

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина

спеціалізація 14.03.01 Нормальна анатомія

на тему: **Пренатальний морфогенез маткових труб**

Виконала: студентка 6 курсу, 6 групи
медичного факультету, спеціальності «Медицина»
Говор Валерія Павлівна

Керівник: професор кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича
д. мед. н., професор Проняєв Д. В.

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства, гінекології та
перинатології
к. мед. н., доцент Юр'єва Л.М.

Рецензент: завідувач кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної
хірургії,
д. мед. н., професор Слободян О.М.

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ЩОДО РОЗВИТКУ ТА АНАТОМІЇ МАТКОВИХ ТРУБ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
1.1. Ембріональний розвиток маткових труб.....	8
1.2. Плодовий період маткових труб	10
1.3. Молекулярна регуляція розвитку маткових труб на ранніх етапах ембріогенезу.....	11
1.4. Анатомія маткових труб	14
1.5 Роль гормонів у розвитку маткових труб під час пренатального періоду.....	17
1.6 Сучасні методи дослідження гормонального впливу та розвитку маткових труб.....	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
2.1. Матеріал дослідження.....	25
2.2. Методи дослідження.....	28
2.2.1. Метод мікроскопічного дослідження.....	29
2.2.2. Метод макроскопічного дослідження.....	30
2.2.3 Статистична обробка даних.....	31
РОЗДІЛ 3. ПРЕНАТАЛЬНА АНАТОМІЯ МАТКОВИХ ТРУБ.....	33
РОЗДІЛ 4. АНАТОМІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ПРИРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ МАТКОВИХ ТРУБ.....	49
4.1 Механізми порушення ембріонального розвитку та їх наслідки.....	49
4.2 Зв'язок вроджених вад з безпліддям і порушенням репродукції.....	51
4.3 Роль мікрохірургічної анатомії у виявленні та корекції природженої патології.....	53
4.4 Потенційні вроджені порушення та їх морфологічні маркери.....	54

4.5 Клінічні прояви вроджених аномалій: від субклінічних до тяжких форм.....	57
Розділ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	63
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	64
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	65

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

КТ – комп'ютерна томограма;

МП – мезонефральна протока;

МРТ – магнітно-резонансна томограма;

ПМП – парамезонефральна протока;

ССП – сечостатева пазуха;

ТПД – тім'яно-п'яткова довжина;

УВР – уроджені вади розвитку;

ВСТУП

Актуальність проблеми. Пренатальний етап формування маткових труб характеризується складною морфогенетичною організацією, перебіг якої визначається дією численних гормональних чинників і сигнальних молекулярних шляхів. Наукові джерела засвідчують, що порушення гормонального балансу в період ембріонального розвитку може зумовити появу структурних аномалій у будові репродуктивної системи, які виявляються після народження. Провідна роль у диференціації та морфологічній організації тканин належить естрогенам, антимюллеровому гормону, андрогенам, а також різноманітним ростовим факторам, що запускають каскад молекулярних взаємодій, відповідальних за правильний розвиток. Протягом останнього десятиліття спостерігається істотне збагачення знань щодо молекулярно-генетичної регуляції дії гормонів у контексті становлення репродуктивної сфери, що створює підґрунтя для нових підходів до профілактики й усунення вроджених патологій. Згідно з даними медико-генетичної служби Міністерства охорони здоров'я України, щороку реєструється близько трьох тисяч випадків уроджених вад розвитку різних органів [70, 72]. У структурі загальної захворюваності третє місце посідають аномалії сечово-статевої системи, серед яких на частку жіночих репродуктивних органів припадає до 6 % випадків [46]. Одним із основних компонентів жіночої репродуктивної системи є маткові труби, правильний розвиток яких залежить від здатності зачаття, нормального транспорту гамет та імплантації ембріона. Патології, такі як: трубне безпліддя, позаматкова вагітність, а також інші аномалії репродуктивної функції, можуть виникнути через порушення закладки та формування маткових труб під час внутрішньоутробного розвитку. Незважаючи на те, що вони очевидно мають клінічну значущість, пренатальні етапи морфогенезу маткових труб були лише частково досліджені, і поточні знання про цю тему залишаються обмеженими та потребують додаткового вивчення.

Кризова соціально-економічна ситуація та військово-політична нестабільність також мають негативний вплив як на поточну дітородну активність населення, так і на здоров'я народжених дітей. Поряд зі зменшенням рівня народжуваності у 2019 році порівняно з 2018 роком, спостерігається стабільно високий рівень смертності немовлят [54]. На тлі актуальних демографічних тенденцій зростає значущість кожного випадку народження, а забезпечення репродуктивного здоров'я майбутніх матерів і батьків набуває стратегічного значення для збереження людського ресурсу країни, у тому числі й Чернівецької області.

Потрібно зазначити, що вибір теми даного наукового дослідження базувався в тому числі й на стратегічних нормативних документах, ухвалених урядом України: «Репродуктивне здоров'я нації (2015)» та «Глобальні цілі сталого розвитку (2015-2030)». Нормативно-правова база, що набула чинності, заклала підґрунтя для державної політики у сфері охорони та підтримки репродуктивного здоров'я населення. У документах акцентовано увагу на важливості розвитку новітнього для української науки напрямку – перинатальної медицини в широкому сенсі та перинатальної анатомії як ключового елемента для створення інноваційних методик хірургічного усунення УВР.

У більшості наукових досліджень відсутній комплексний підхід до вирішення проблеми перинатального морфогенезу та розвитку топографії внутрішніх статевих органів у жінок. Маткові труби, як правило, досліджувалися фрагментарно та на невеликій кількості об'єктів, без врахування зв'язків між суміжними органами в різні терміни перинатального розвитку. На сьогодні морфометричні дані щодо маткових труб залишаються вкрай обмеженими. Це створює перешкоди для встановлення анатомічних стандартів перинатального періоду та правильного тлумачення результатів пренатальної діагностики. У сучасній науці немає інформації про онтогенетичні перетворення внутрішніх структур і органів жіночої статі в певні періоди онтогенезу. Таким чином, дослідження перинатальної анатомії

жіночих статевих органів є надзвичайно актуальними, пріоритетними та важливими.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:

Наукова робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету на тему: «Морфофункціональні особливості розвитку органів та систем в межах топографоанатомічних ділянок в онтогенезі людини» (№ державної реєстрації: 0125U002137)

Мета роботи. Встановити хронологічну послідовність розвитку та становлення топографо-анатомічних відношень внутрішніх статевих органів, а саме маткових труб, у жінок протягом перинатального періоду онтогенезу людини.

Завдання дослідження:

1. Встановити закономірності розвитку маткових труб у плодів і новонароджених людини.
2. Визначити хронологічну послідовність топографо-анатомічних взаємовідношень маткових труб з суміжними органами і структурами у плодовому та ранньому неонатальному періодах розвитку.
3. Встановити вікову та індивідуальну анатомічну мінливість форми та розмірів маткових труб у плодів і новонароджених.
4. З'ясувати періоди інтенсивних та уповільнених змін у перинатальному розвитку маткових труб та виявити морфологічні передумови виникнення їх уроджених вад.

Об'єкт дослідження: закономірності будови та особливості становлення топографії жіночих сечово-статевих органів, а саме маткових труб, упродовж пренатального періода онтогенезу людини.

Предмет дослідження: особливості перинатальної анатомії внутрішніх жіночих статевих органів.

Методи дослідження: макроскопічний, мікроскопічний, рентгенографічний, комп'ютерна томографія, статистичні.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ЩОДО РОЗВИТКУ ТА АНАТОМІЇ МАТКОВИХ ТРУБ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Ембріональний розвиток маткових труб

Ембріональний розвиток маткових труб – це високоспеціалізований, генетично детермінований процес, який охоплює низку послідовних етапів: індукцію, закладку, формування, злиття та диференціацію парамезонефральних (Мюллерових) проток. Зазначені ембріональні структури слугують джерелом формування не лише фаллопієвих труб, а й анатомічної основи матки, цервікального каналу та верхнього відділу вагінального тракту[47, 26].

Закладка парамезонефральних проток відбувається приблизно на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку, коли мезодермальний целомічний епітелій починає вгинатися у вентромедіальному напрямку вздовж сечостатевого гребеня. Формування цих структур ініціюється складною мережею молекулярних сигналів, серед яких ключову роль відіграють сигнальні шляхи WNT, BMP, FGF та NOX, які активуються в певній послідовності. Найбільш критичними для становлення Мюллерових проток є WNT4, WNT7A, WNT9B, LIM1, а також гени комплексу NOXA (особливо NOXA9–NOXA13), що забезпечують регіональну специфічність майбутніх структур жіночої репродуктивної системи [56, 61].

Парамезонефральні протоки розвиваються паралельно до мезонефральних (Вольфових) каналів і спочатку не з'єднуються з ними. Вони ростуть у каудальному напрямку й з часом зливаються між собою у серединній площині, формуючи непарну структуру, що згодом стане основою для матки і вагіни. Натомість незлиті краніальні частини проток залишаються парними та розвиваються в маткові труби [58, 59].

На ранніх етапах розвитку Мюллерових проток морфогенез маткових труб ще не виявляється чітко анатомічно. Лише починаючи з 8–9 тижня

гестації можна розрізнити первинну тубулярну структуру, яка має епітеліальну вистилку та оточена мезенхімою. У цей період починається епітеліально-мезенхімальна взаємодія – ключовий процес для становлення майбутніх морфофункціональних компонентів труб. Мезенхіма активно проліферує, формуючи м'язову та судинну тканину, а епітелій поступово диференціюється у війчасті та секреторні клітини [26, 60].

До 10-12 тижня ембріогенезу спостерігається чітке формування топографії майбутніх відділів маткових труб: інфундібулюму, ампули, істмусу та інтрамуральної частини. Структурно трубки вже мають складчасту будову слизової оболонки, яка починає виявляти функціональну активність. У цей час виникають перші морфологічні ознаки спеціалізації війчастого епітелію, що є необхідним для майбутнього транспорту яйцеклітини [57, 58].

Крім морфологічних змін, розвиток труб супроводжується становленням кровопостачання. Артеріальні судини проростають із навколишньої мезенхіми, утворюючи мережу, яка в майбутньому буде частиною гілок маткової та яєчникової артерій. Судинний розвиток супроводжується формуванням венозної та лімфатичної систем, що відіграє роль у трофіці та імунному захисті статевих органів [47, 60].

Регуляція ембріонального розвитку маткових труб тісно пов'язана з гормональним фоном матері. Естрогени стимулюють проліферацію епітелію, а також експресію рецепторів, які беруть участь у сигнальній передачі. Також важливу роль відіграють локальні фактори росту, зокрема BMP4, EGF, TGF- β , які забезпечують просторову орієнтацію клітин, їхню міграцію та апоптоз надлишкових структур [1, 62].

Становлення маткових труб як морфофункціональної структури завершується в кінці 2-го триместру, коли вже можна виявити диференційований війчастий та секреторний епітелій, тришарову будову стінки труби та елементи автономної іннервації. Подальше дозрівання труб продовжується у фетальному періоді та після народження, у зв'язку з

впливом гормонів та становленням репродуктивної осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники [59, 62].

Таким чином, ембріональний розвиток маткових труб є результатом складного й висококоординованого процесу, що визначає не лише морфологічну інтеграцію цих органів, а й їхню функціональну здатність до транспорту гамет, участі в заплідненні та забезпеченні початкового етапу імплантації. Порушення будь-якого з етапів цього процесу здатне спричинити різноманітні вроджені аномалії (атрезію, аплазію, дугастість труб), що суттєво ускладнюють репродуктивну функцію жінки

1.2 Плодовий період маткових труб

Плодовий (фетальний) період внутрішньоутробного розвитку охоплює час від 9-го тижня гестації до моменту народження. У цей час відбувається інтенсивне формування структурної організації маткових труб, яка включає розвиток тканинних шарів, формування просвіту, а також поступову диференціацію морфофункціональних зон.

Уже до 10–12-го тижня внутрішньоутробного розвитку чітко окреслюються частини маткової труби: інфундібулярна, ампулярна, перешийкова та інтрамуральна ділянки [26, 27]. У цей період завершується процес об'єднання мюллерових проток у середній частині, тоді як їх латеральні відділи зберігаються як маткові труби [28].

До 14-16 тижня гестації спостерігається розвиток в'язкого циліндричного епітелію, який поступово набуває функціональної зрілості [29]. У стінці труби чітко виражаються три шари: слизовий, м'язовий і серозний. Слизова оболонка утворює численні складки, особливо в ампулярній частині, що є морфологічним проявом підготовки до майбутньої функції транспорту яйцеклітини [30].

М'язовий шар у фетальному періоді ще не досягає повної диференціації, але закладаються основи циркулярної та поздовжньої орієнтації м'язових волокон [31]. Серозна оболонка формується з

вісцерального листка спланхноплеври та поступово покриває всю зовнішню поверхню труби [32].

Особливу роль у фетальному морфогенезі відіграють гормональні впливи – зокрема, естрогени матері й плаценти стимулюють проліферацію епітелію та розгалуження складок слизової оболонки [33]. У другій половині фетального періоду активується експресія деяких генів, відповідальних за регуляцію розвитку в'їчастого епітелію та міжклітинних взаємодій [34].

Таким чином, фетальний період є критично важливим для становлення морфофункціональної повноцінності маткових труб, оскільки саме в цей час закладаються всі основні анатомічні й гістологічні компоненти, необхідні для майбутньої репродуктивної функції.

1.3 Молекулярна регуляція розвитку маткових труб на ранніх етапах ембріогенезу

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 [3].

Інгагінація целомічного епітелію, що призводить до формування парамезонефральних проток, є високоорганізованим процесом, який залежить від точної просторово-часової експресії низки сигнальних молекул [18]. У цей період ключову роль відіграє не лише WNT4, але й інші компоненти WNT-сигналіngu, зокрема β -катенін, який забезпечує трансдукцію сигналу до ядра та активацію генів-мішеней [19]. Результати експериментальних досліджень засвідчили, що умовна делеція гена β -катеніну в целомічному епітелі сприяє порушення процесу формування мюллерових проток і гальмує їх подальший розвиток [20].

Транскрипційний фактор LIM1 (також відомий як LHX1) експресується в дистальних кінцях мезонефричних проток та відіграє критичну роль у процесі елонгації парамезонефральних проток [21]. 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 [22]. Активність гена LIM1 контролюється складною взаємодією множинних сигнальних каскадів, серед яких провідну роль відіграють WNT та BMP (bone morphogenetic protein) шляхи передачі сигналу [23].

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

Гістогенез маткових труб – це послідовний і координований процес розвитку тканинної структури труб із парамезонефральних проток, що починається на ранніх етапах ембріогенезу та триває впродовж усього внутрішньоутробного періоду. Формування морфологічно та функціонально зрілої маткової труби є критично важливим для забезпечення майбутньої репродуктивної функції жінки [26].

На шостому тижні гестації парамезонефральні протоки починають активно проліферувати та подовжуватись у напрямку до каудального кінця ембріона. Верхні (краніальні) частини цих проток не зливаються між собою, і саме з них формуються маткові труби [27]. Запуск гістогенетичних процесів значною мірою зумовлюється активністю окремих генів, зокрема WNT4, WNT9B, LIM1, PAX2, які беруть участь у регуляції первинної організації целомічного епітелію та спрямовують його подальшу диференціацію [28, 29].

У міру розвитку парамезонефральних проток відбувається активна проліферація мезенхіми, що їх оточує, та формування трьох типових шарів

стілки маткових труб: слизового, м'язового і серозного. Першою формується слизова оболонка, яка спочатку вистелена недиференційованим багатошаровим епітелієм. Надалі він перетворюється на одношаровий циліндричний епітелій, що містить кілька типів клітин: війчасті, секреторні, базальні та інтеркальовані [29]. Війчасті клітини відповідають за транспорт яйцеклітини та ембріона, тоді як секреторні клітини виробляють речовини, необхідні для живлення та захисту гамет і ранніх зародкових структур [30].

З 12–14 тижня внутрішньоутробного розвитку починають формуватись перші складки слизової оболонки, особливо виражені в ампулярному відділі маткової труби. Ці складки утворюють складну лабіринтоподібну структуру, яка значно збільшує поверхню епітеліального шару, що бере участь у секреції та транспорті [31].

М'язовий шар маткових труб диференціюється з мезенхіми навколо епітеліального каналу. У середині другого триместру він набуває чіткої двошарової будови: внутрішній циркулярний шар і зовнішній поздовжній. Ці м'язові волокна відповідальні за перистальтичні скорочення труби, які сприяють переміщенню яйцеклітини та сперматозоїдів [32].

Серозна оболонка формується з мезотелію целомічного походження, який поступово вкриває зовнішню поверхню маткової труби, забезпечуючи її ковзання в черевній порожнині та механічний захист [33].

На гістогенез істотно впливають гормональні фактори. Підвищений рівень естрогенів, що надходять від матері й плаценти, стимулює диференціацію епітелію та формування війчастих клітин, а також сприяє організації складчастої структури слизової оболонки [10]. Крім того, деякі транскрипційні фактори, такі як *NOXA9*, *NOXA10*, *FOXA2* та *LHX1*, визначають просторову і функціональну спеціалізацію окремих ділянок маткових труб [34, 35].

Відомо, що порушення у процесах гістогенезу можуть спричинити різні вади розвитку: від гіпоплазії чи агенезії маткових труб до неправильного їх розташування або персистенції ембріональних структур.

Такі аномалії часто стають причиною безпліддя, позаматкової вагітності та інших патологій репродуктивної системи [36].

Отже, гістогенез маткових труб – це багатофакторний процес, що включає складні взаємодії між клітинами епітеліального і мезенхімного походження, гормональними та генетичними чинниками. Розуміння цих механізмів є ключовим для діагностики та профілактики репродуктивних порушень.

1.4 Анатомія маткових труб

Маткові труби або яйцеводи (*tubaeuterinaes. salpingess.; tubaeFallopilii*) являють собою парні органи, що відходять від дна матки вище й дещо позаду від відходження круглих зв'язок матки. Труби залягають у верхньому відділі широкої зв'язки матки між її листками у вигляді довгих та дугоподібно вигнутих утворень, що прямує до бокової стінки таза. Після виходу з міометрія кожна труба має спочатку горизонтальне спрямування. Досягнувши нижнього полюсу яєчника, вона повертає назад та вгору, прямуючи перед яєчником; потім повертає назад та вниз, огинає верхній край яєчника, вкриває при цьому яєчник своєю брижею. Анатомія маткових труб надзвичайно мінлива і залежить від положення матки, яка не завжди розміщена по серединній лінії. Труба має два отвори. Один із кінців має широкий просвіт і відкривається в очеревинну порожнину, другий – звужений і сполучений із порожниною матки. Довжина маткової труби зазвичай становить 10–12 см, однак варіює в межах від 6 до 20 см залежно від індивідуальних особливостей. У ділянці, де структура бере початок від матки, вона має вузький просвіт, який поступово розширюється у напрямку до черевного краю, формуючи лійкоподібне завершення [35, 36, 39, 42].

У трубі розрізняють чотири частини: 1) інтерстиційна, або маткова (*pars interstitialiss. Intermuralis tubae*); це найвужча частина труби, діаметром менше 1 мм, вона проходить в товщі стінки матки; 2) перешийок (*pars isthmica tubae*) – тоненький відрізок труби після відходження з матки; він має

горизонтальне спрямування й поступово потовщується й розширюється, переходить до наступної частини; 3) ампула (*pars ampullaris tubae*), характеризується звивистістю; вона переходить до кінцевої частини; 4) воронка (*infundibulum tubae*), є найширшою частиною труби [40].

Слизова оболонка вкрита високим одношаровим миготливим епітелієм. В епітелії слизової оболонки труби розрізняють два види клітин. Одні з них мають грушеподібну або булавоподібну форму, причому заокруглені кінці клітин видаються над розміщеними в один ряд з ними клітинами з війками. Ці клітини називають секреторними. Інші є звичайними клітинами миготливого епітелію. Миготіння війок відбувається у напрямку від ампулярної частини труби. Довго існував погляд, що під впливом цих рухів війок ніби відбувається пересування заплідненого яйця з ампулярної частини труби до порожнини матки, однак слід вважати цю тезу невірною. Якщо миготіння війок і має певне значення, то незначне, що виражається лише у сприянні пересування яйцеклітини по трубі, яке відбувається внаслідок скорочення м'язової стінки труби. Одношаровий, високопризматичний епітелій, що встеляє маткові труби, складається з високих клітин, частіше з овальним, рідше з паличкоподібним ядром [41, 42].

В ампулярній частині труби епітелій є найбільш високим. Висота епітелія зменшується в напрямку до матки і стає найменшою в інтерстеційній частині. Між поверхневими клітинами епітелія, що звернені в просвіт труби, є стійкі прошарки з клейкої речовини, що утворюють замикальні пластинки; глибше розташовані нерозмежовані клітини, що сполучені протоплазматичними містками. Слизова оболонка труби добре кровопостачається, дрібні її складки багаті капілярами, а у більш крупних складках і в сполучній тканині проходять артеріальні гілки. Епітелій маткової труби в період статевої зрілості щомісяця зазнає циклічних змін, аналогічні змінам в ендометрії. Ці зміни відбуваються лише в окремих ділянках слизової оболонки труб. За станом слизової оболонки ампулярної частини труби можна точно визначити фазу менструального циклу. У

дитячому віці труби дуже звивисті, з періодом статевого дозрівання пов'язане зменшення звивистості й розвиток м'язового шару. Інфантильні труби характеризуються перервним миготінням [43-45].

Функціональне значення маткових труб не обмежується лише транспортом. Вони є місцем запліднення – злиття сперматозоїда і яйцеклітини – яке зазвичай відбувається в ампулярному відділі. Крім того, трубний епітелій бере участь у регуляції хемотаксису сперматозоїдів, капацитації та акросомної реакції – процесів, що є критично важливими для успішного запліднення [50, 51].

Варто відзначити, що морфофункціональний стан маткових труб може змінюватися під впливом запальних процесів, гормональних дисбалансів, ендометріозу, перенесених оперативних втручань або вроджених аномалій розвитку. Хронічне запалення маткової труби, зокрема сальпінгіт, спричиняє атрофічні зміни в'язчастого епітеліального шару, розвиток фіброзних процесів у стінці й порушення перистальтичної активності. Морфофункціональні зміни перешкоджають повноцінному транспорту гамет і часто зумовлюють виникнення безпліддя трубного генезу [51, 54].

Крім того, останні дослідження доводять, що маткові труби можуть бути джерелом походження серозної карциноми яєчника високого ступеня злоякісності. Вважається, що трансформація епітеліальних клітин фімбріального відділу може ініціювати онкогенез, що додає значення ретельному морфологічному та молекулярному вивченню цих структур [53, 55].

1.5 Роль гормонів у розвитку маткових труб під час пренатального періоду

Антимюллерів гормон (АМГ) має ключове значення у процесах статевої диференціації структур репродуктивної системи. У внутрішньоутробному періоді розвитку жіночого організму знижена активність АМГ є критичною для формування мюллерових проток. Контроль

рівня експресії цього гормону здійснюється за участі складної мережі транскрипційних факторів, серед яких особливу роль відіграють SOX9, SF1 та WT1. Порушення у функціонуванні цієї регуляторної системи здатне спричиняти широкий спектр аномалій, починаючи від часткової агенезії й завершуючи морфологічними дефектами в будові маткових труб [4, 5].

АМГ належить до суперродини трансформуючих факторів росту β (TGF- β) і продукується клітинами Сертолі у фетальних яєчках чоловічої статі, починаючи з восьмого тижня гестації. Ініціація секреції гормону відбувається під впливом експресії гена SRY, локалізованого на Y-хромосомі. SRY активує транскрипційний фактор SOX9, який безпосередньо стимулює роботу гена AMH. У плодів жіночої статі відсутність SRY та недостатній рівень активності SOX9 забезпечують збереження низького рівня експресії АМГ, що дозволяє мюллеровим протокам пройти повний цикл розвитку [4, 5].

Механізм дії антимюллерового гормону реалізується через специфічні рецептори другого типу (AMHR2), які експресуються у мезенхімальних структурах, розташованих навколо мюллерових проток. Взаємодія гормону з відповідним рецептором запускає внутрішньоклітинні сигнальні каскади за участі SMAD-білків, що зрештою спричиняє апоптичну загибель епітеліальних клітин мюллерових проток і призводить до їхньої регресії. У період внутрішньоутробного розвитку жіночого організму недостатній рівень АМГ не активує зазначені сигнальні механізми, що забезпечує збереження мюллерових структур [5].

Новітні дослідження вказують на здатність АМГ впливати не лише на редукцію мюллерових проток, а й на процеси їхньої диференціації. При низьких концентраціях гормон може регулювати активність генів, що визначають напрям клітинної диференціації та процеси морфогенезу. Такий вплив свідчить про необхідність не тільки наявності або відсутності АМГ, а й точного регулювання його рівня для забезпечення гармонійного розвитку маткових труб [5].

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 естрогенових рецепторів виконує окремі функції у процесі формування структур маткових труб. Рецептор ER- α в основному відповідає за розвиток м'язового шару та стромального компонента, тоді як ER- β бере участь у процесах епітеліальної диференціації [6, 7].

Естрадіол, що синтезується плацентарними структурами та гонадами плода, активує розгалужену систему внутрішньоклітинної сигналізації, спрямовану на регуляцію розвитку тканин. 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].

У тканинах маткових труб експресія естрогенових рецепторів відзначається специфічною просторово-часовою організацією, що узгоджується з етапами морфогенезу й диференціації структур. 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 [7].

Функціональні дослідження, виконані на лабораторних тваринах із делецією генів, що відповідають за кодування естрогенових рецепторів, підтвердили вирішальне значення цих молекул у процесах формування маткових труб. У мишей із нокаутом гена ESR1, який відповідає за синтез рецептора ER- α , зафіксовано суттєве зменшення просвіту труби, недорозвинення м'язового шару та порушення архітектури слизової оболонки, зокрема відсутність характерних складок. Видалення гена ESR2,

що кодує ER- β , призводить до менш виражених аномалій, але супроводжується порушенням диференціації епітелію й зменшенням кількості війчастих клітин [7].

Окрему наукову увагу привертає роль мембранозв'язаних рецепторів естрогенів, зокрема GPER (G protein-coupled estrogen receptor), у розвитку структур маткової труби. Ці рецептори опосередковують швидкі негеномні ефекти естрадіолу через активацію кіназних каскадів, що контролюють перебудову цитоскелета, механізми клітинної адгезії та міграційні процеси. Експериментальні дослідження показали, що активація GPER сприяє проліферації епітеліальних клітин та формуванню належної архітектури епітелію маткових труб [8].

Молекулярна дія естрогенів реалізується через активацію великої кількості генів-мішеней і сигнальних шляхів, що беруть участь у регуляції тканинної організації. Під впливом естрадіолу відзначається підвищення експресії факторів росту, зокрема епідермального (EGF), інсуліноподібного першого типу (IGF-1) і фібробластного (FGF), які функціонують за аутокринним і паракринним принципами, стимулюючи проліферацію й диференціацію клітин епітеліального шару та стромального компоненту маткових труб [9].

Важливою ланкою естрогензалежної регуляції є ініціація транскрипції генів, відповідальних за синтез білків позаклітинного матриксу та молекул, що забезпечують міжклітинні взаємодії. Серед них – колагени різних типів, ламінін, фібронектин, інтегрини, наявність яких необхідна для підтримання просторової організації й структурної цілісності тканинної архітектури. Порушення цих процесів може призводити до структурних аномалій та функціональних порушень [10].

Естрогени також стимулюють ангіогенез через активацію експресії судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) та його рецепторів. Повноцінний розвиток маткових труб неможливий без належного формування судинної мережі, яка забезпечує трофіку, оксигенацію та

регуляцію тканинного гомеостазу. Дослідження показали, що блокада VEGF-сигналіngu 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-κB, розширюючи спектр регульованих генів. У підсумку відбувається активація транскрипції генів, відповідальних за регуляцію клітинного циклу (CCND1, c-MYC), апоптичних механізмів (BCL-2, BAX), процесів клітинної спеціалізації (HOX-гени), а також інших ключових функцій, необхідних для підтримання життєдіяльності та морфогенетичного розвитку [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. Порушення експресії HOX-генів під впливом естрогенів або їх ендокринних дисрапторів може призводити до гомеотичних трансформацій тканин та структурних аномалій [6, 16].

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 виконує регуляторну функцію щодо дії естрогенів, сприяючи підтриманню рівноваги між клітинною проліферацією та процесами диференціації [12].

У структурах маткових труб експресія прогестеронових рецепторів виявляє просторово-часову динаміку. Ізоформи PR-A та PR-B, що кодуються одним геном, транскрибуються з альтернативних промоторів і мають

відмінні функціональні домени. На ранніх етапах розвитку маткової труби домінує активність PR-A, локалізована переважно в стромальному компоненті. У подальшому виявляється експресія PR-B, яка асоціюється з епітеліальними клітинами.

Активація прогестеронових рецепторів призводить до регуляції специфічного набору генів, відмінного від генів-мішеней естрогенів. Прогестерон активує транскрипцію генів, відповідальних за синтез компонентів секреторних гранул і білків, що беруть участь у реалізації секреторної функції маткових труб [12].

Глюкокортикоїди, зокрема кортизол, беруть участь у завершальних етапах дозрівання тканин маткових труб. Рецептори GR починають експресуватися в епітеліальних і стромальних клітинах із 14-го тижня внутрішньоутробного розвитку. Активація GR впливає на регуляцію транскрипції генів, пов'язаних з апоптичними процесами (зокрема BAX і BCL-2) та перебудовою позаклітинного матриксу, що необхідно для формування повноцінної функціональної морфології 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 [14, 20].

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*. Зазначений механізм підтримує динамічну рівновагу між проліферацією та клітинною диференціацією в процесі ембріонального розвитку [8, 14].

Ендокринні дисраптори, серед яких бісфенол А (БФА) і фталати, здатні імітувати або блокувати фізіологічну дію природних гормонів, що негативно впливає на розвиток структур маткових труб. БФА, зокрема, проявляє високу спорідненість до рецептора *ER-β*, перевищуючи за цим показником естрадіол, що призводить до надмірної активації естрогензалежних

сигнальних каскадів і передчасного запуску епітеліальної диференціації. Дані експериментальних досліджень на мишах засвідчили, що внутрішньоутробне надходження БФА асоціюється зі зменшенням довжини маткових труб і порушенням формування в'їчастого шару епітелію [16].

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].

1.6 Сучасні методи дослідження гормонального впливу та розвитку маткових труб

Епігенетичні процеси, зокрема метилювання ДНК і гістонові модифікації, виступають ключовими посередниками у реалізації гормональних сигналів на рівні регуляції транскрипції. Взаємодія естрогенів із рецепторами *ER* супроводжується залученням гістон-ацетилтрансфераз, таких як *p300*, до промоторних ділянок генів-мішеней (наприклад, *HOXA10*), що спричиняє ацетилювання гістонів *H3K27* і, відповідно, активацію транскрипційної активності [6, 8]. У протилежному напрямку діє прогестерон, який через рецептор *PR* спричиняє рекрутування гістон-деацетилаз (*HDAC*), зумовлюючи ущільнення хроматинової структури та пригнічення транскрипції генів, залучених до клітинної проліферації (наприклад, *CCND1*) [12].

Дослідження, проведені на моделях органоїдів маткових труб, показали, що дія ендокринних дисрапторів, зокрема бісфенолу А (БФА), змінює метилювання ДНК у промоторних ділянках генів *WNT4* та *HOXA9*, що супроводжується порушенням їхньої експресійної активності. Ці зміни

супроводжуються аномаліями в архітектоніці тканин, що імітує патології, виявлені у пацієнток із вродженими вадами [16, 24].

Досягнення молекулярної біології та геноміки останніх років суттєво розширили уявлення про механізми гормональної регуляції, що супроводжують розвиток маткових труб. Використання технології одноклітинного РНК-секвенування (scRNA-seq) надало змогу виявити різноманітність клітинних популяцій у відповідних тканинах і визначити транскрипційні фактори, зокрема *HOXA9* і *WNT4*, активовані під впливом естрогенів. Зокрема, дослідження, проведене Wang і співавт. (2022), продемонструвало варіативність експресії генів, залучених до процесів проліферації й клітинної спеціалізації, залежно від клітинної мікрооточуючої структури в межах тканин 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 епітелію, 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, проведені з використанням відповідних моделей, продемонстрували, що поєднаний вплив естрогенів, прогестерону та ростових факторів, зокрема епідермального фактора росту (EGF), є необхідною умовою для відтворення тривимірної організації епітеліального шару [9, 15]. Зазначені системи також застосовуються для аналізу впливу ендокринних дисрапторів, зокрема бісфенолу А, на регуляцію експресії генів *HOXA10* і *WNT4* [16].

Зокрема ATAC-seq та ChIP-seq, виявили гормон-залежні регуляторні елементи в геномі. Естрогени сприяють ацетилюванню гістонів H3K27 у промоторній ділянці гена *VEGF*, що забезпечує активацію його транскрипції

та стимулює ангиогенез [8, 11]. Глюкокортикоїди, зі свого боку, впливають на хроматинову структуру, модулюючи її доступність для транскрипційних факторів шляхом залучення гістондеацетилаз (HDAC), що, у свою чергу, регулює апоптичні процеси та перебудову тканин [14].

Протеоміка та метаболоміка стали ключовими інструментами для вивчення посттрансляційних модифікацій білків під впливом гормонів. Наприклад, мас-спектрометрія виявила, що естрогени індують фосфорилування білків цитоскелету (наприклад, β -актину), що регулює міграцію клітин під час формування складок слизової оболонки [15]. 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]. 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 [16]. Такі моделі допомагають ідентифікувати нові токсичні сполуки до їхнього впливу на організм [2]. Високошвидкісна мікроскопія з використанням конфокальних систем дозволила візуалізувати динаміку морфогенезу маткових труб у реальному часі. Спостереження, отримані під час вивчення ембріонального розвитку мишей, засвідчили, що локальні підвищення концентрації естрогенів запускають кальцієві хвилі в епітеліальних клітинах, що, у свою чергу, координує формування клітинної полярності [19]. Ця технологія також виявила роль механічних сил (наприклад, тиску рідини) у формуванні просвіту труб, які модулюються глюकोкортикоїдами [14]. Наприклад, використання GFP-трансгенних мишей дає змогу простежити динаміку розвитку клітин-попередників, залучених до формування 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].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Дослідження ґрунтувалося на аналізі 70 анатомічних препаратів плодів людини та 10 препаратів новонароджених, виготовлених у вигляді біоманекенів. Додатково було залучено колекції серійних гістологічних зрізів із фондів музеїв кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича та кафедри анатомії, топографічної анатомії й оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Представлені матеріали пройшли розгляд комісії з біомедичної етики БДМУ МОЗ України (м. Чернівці), яка підтвердила відповідність проведеної роботи вимогам Конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, залучених до експериментальних і наукових досліджень (18.03.1986), «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», викладених у Гельсінській декларації (1964–2013), нормам ICH GCP (1996), Директиві ЄЕС № 609 (24.11.1986), а також чинним нормативним актам МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009 і № 616 від 03.08.2012.

Визначення віку трупного матеріалу плодів і новонароджених здійснювали безпосередньо після отримання, до початку фіксації. Орієнтувалися на вимірювання тім'яно-куприкової та тім'яно-п'яtkової довжин згідно з табличними даними, наведеними у працях А. А. Заварзіна, А. Г. Кнорре, Б. М. Петтена, а також на підставі методичних рекомендацій, запропонованих Б. П. Хватовим, Ю. Н. Шаповаловим, А. І. Брусиловським, Л. С. Георгієвською, Г. Г. Автанділовим [83]. Усі вимірювання проводили з урахуванням положень нормативного документа – Інструкції щодо встановлення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, затвердженої наказом МОЗ України № 179 від

29.03.2006.

Для морфологічного аналізу залучено серійні гістологічні та топографоанатомічні зрізи плодів людини, колекції гістологічних зрізів внутрішніх жіночих статевих органів, а також препарати, що включають комплекси сечостатевих структур на різних етапах внутрішньоутробного розвитку. Усі матеріали отримано з музею кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету. Дослідження об'єктів із масою понад 500 г проведено на базі Чернівецької обласної комунальної медичної установи «Патологоанатомічне бюро» відповідно до укладеної угоди про наукову співпрацю.

У табл. 2.1 наведено узагальнену інформацію щодо віку й кількості проаналізованих зразків. При виборі фіксуючого середовища враховували дані В. І. Проняєва з колективом, які вказують, що нейтральний розчин формальдегіду мінімально впливає на зміну розмірів біологічних структур. Після попередніх антропометричних вимірювань трупи плодів занурювали у 5–7% формальдегід на період 2–3 тижнів, після чого матеріал зберігали в 3–5% розчині для подальших досліджень.

Таблиця 2.1

**Віковий склад і кількість об'єктів дослідження плодового періоду
розвитку**

Вік об'єктів дослідження	Тім'яно-п'яткова довжина (мм)	Досліджено об'єктів
4 міс	160,0-195,0	10
5 міс	200,0-245,0	10
6 міс	250,0-300,0	10
7 міс	320,0-345,0	10
8 міс	350,0-395,0	10
9 міс	405,0-445,0	10
10 міс	452,0-490,0	10
Новонароджені	500,0-515,0	10
Всього		80

Для морфологічного дослідження анатомічних особливостей і зміни топографо-анатомічних взаємовідношень внутрішніх жіночих статевих органів плодів та новонароджених використано 80 препаратів трупів і окремих органокомплексів плодів, які розподілені згідно їх вікової періодизації.

Таблиця 2.2

Методи дослідження

Вік об'єктів дослідження	Методи дослідження		
	гістологічний	макроскопічний*	макро-мікроскопія
4 міс	3	10	2
5 міс	3	10	2
6 міс	3	10	2
7 міс	3	10	2
8 міс	3	10	2
9 міс	3	10	2
10 міс	3	10	2
Новонароджені	4	10	2
Всього	25	80	16

*Примітка. *у даному дослідженні на одному морфологічному об'єкті поєднували різні методи дослідження, проте макроскопічний метод використовували на всіх об'єктах, тому загальній кількості досліджених об'єктів відповідає значення стовпчиків «методи дослідження» – «макроскопічний».*

На кожному трупі проводили визначення розмірів тазу для встановлення закономірностей морфологічних перетворень внутрішніх

жіночих статевих органів впродовж перинатального періоду та відповідних розмірів тазу. Для виконання статистичного дослідний матеріал (препарати плодів) розподілено на дві групи: I група – 30 препаратів плодів що померли впродовж 2017-2024 рр; II група – 50 препаратів плодів з музею кафедр анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії БДМУ, що були зібрані впродовж 1995-2000 рр. Кожну з груп було розподілено на 5 підгруп відповідно 10 місяцям плодового періоду розвитку (з 4-го по 10-й) (таб. 2.3). Дослідження препаратів плодів першої групи виконувались безпосередньо у секційній залі Чернівецької обласної комунальної медичної установи «Патологоанатомічне бюро» під час планових розтинів.

2.2. Методи дослідження

Незаперечним є факт, що обґрунтованість та наукова цінність результатів морфологічного дослідження значною мірою визначається доцільністю обраних методичних і методологічних підходів до реалізації поставлених завдань. У межах морфологічної науки особливого значення набуває історико-порівняльний підхід як методологічна основа, що дозволяє простежити закономірності формоутворення упродовж онтогенезу. Не менш важливим є й об'ємно-просторовий аналіз структурної організації досліджуваного об'єкта. Сучасний рівень технологічного прогресу надав морфологічній науці розширений інструментарій для детального дослідження механізмів, що лежать в основі як фізіологічного розвитку, так і патологічних відхилень, формування яких часто розпочинається на ранніх стадіях органогенезу.

Враховуючи вищезазначене, у межах даного дослідження було обґрунтовано необхідність застосування комплексного, вискоєфективного підходу до вивчення об'єкта. До арсеналу застосованих методів увійшли: серійне виготовлення гістологічних і топографо-анатомічних зрізів структур таза плодів і новонароджених; звичайне та тонке препарування із застосуванням бінокулярної лупи МБС-10; побудова тривимірних

комп'ютерних реконструкцій; ін'єкція судин з подальшим рентгенографічним аналізом; фотодокументування макро- і мікроскопічних об'єктів; морфометричний аналіз із наступною статистичною обробкою кількісних результатів.

З іншого боку, адекватне уявлення про варіантність будови органів, а також їх топографо-анатомічні взаємовідношення з навколишніми структурами на остаточному етапі розвитку є неможливим без урахування особливостей їх формування у перинатальному періоді онтогенезу. Саме тому провідне місце у дослідженні посідає історичний підхід, який передбачає вивчення структур у динаміці – від ранніх етапів ембріогенезу до періоду новонародженості. Такий підхід дозволяє не лише охарактеризувати послідовність прогресивних і регресивних змін у структурній організації, а й простежити трансформації просторових взаємовідношень досліджуваних об'єктів упродовж усього перинатального розвитку.

2.2.1 Метод мікроскопічного дослідження.

Після вимірювання тім'яно-п'яткової довжини свіжого трупного матеріалу плодів людини зразки занурювали у 5–6% нейтральний формалін на період до 15 діб для проведення фіксації. Після цього матеріал промивали у проточній воді протягом 24–48 годин, а далі поміщали у 35° етиловий спирт на добу. Гістологічне фарбування здійснювали з використанням гематоксиліну й еозину, при цьому тривалість варіювала в межах 1–3 діб, залежно від морфологічних параметрів об'єктів. Для зневоднення використовували серії спиртів зі зростанням концентрації від 30° до абсолютного, після чого проводили заливку у парафін. У ролі проміжного середовища між спиртовим етапом і парафіновим застосовували хлороформ.

Декальцинацію проводили шляхом занурення зразків у 7% розчин азотної кислоти на термін від 24 до 72 годин. Для запобігання набряку елементів сполучної тканини зразки витримували у 5% розчині сульфату

натрію протягом 24–30 годин, після чого ретельно промивали в проточній воді впродовж доби.

Серійні гістологічні зрізи виготовляли в одній із трьох анатомічних площин – сагітальній, фронтальній або горизонтальній. Порівняльний аналіз отриманих результатів дозволяв максимально об'єктивно дослідити особливості будови внутрішніх жіночих статевих органів і їх анатомічні взаємовідношення з прилеглими структурами.

Заключення гістологічних зрізів проводили у канадський бальзам, після чого препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа. Для морфометричного аналізу використовували окуляр-мікрометр та мікрометричну шкалу. Усі отримані дані фіксували у протоколах для подальшого опрацювання та статистичного аналізу.

2.2.2 Метод макроскопічного дослідження

Після зовнішнього огляду фіксовані в розчині формаліну трупи плодів, новонароджених або ізольовані органокомплекси внутрішніх жіночих статевих органів різних вікових груп плодів промивали в проточній воді протягом 1–2 діб. Далі проводили детальне вивчення форми та топографічного розташування органів статевої системи. Для забезпечення доступу до органів малого таза виконували розтин передньої черевної стінки шляхом проведення розрізу вздовж нижнього краю реберних дуг до лопаткових ліній, з подальшим продовженням по пахвинних лініях до лобкового симфізу. У разі потреби для повноцінного дослідження будови піхви проводили розсічення лобкового симфізу.

Подальший етап дослідження передбачав проведення морфометричних вимірювань внутрішніх жіночих статевих органів. Визначали поздовжній та поперечний розміри яєчників, при цьому фіксували найширшу їх ділянку. Вимірювали довжину маткових труб, фіксували особливості їхнього топографічного розміщення. Також проводили вимірювання довжини, ширини та товщини матки і піхви. Ширину матки визначали за відстанню

між умовними точками, що утворювались у місцях переходу маткових труб у кути матки, орієнтуючись на латеральні стінки. Довжину матки вимірювали від середини шийки до дна. Товщиною матки вважали найтовщу її ділянку.

Для поглибленої візуалізації та конкретизації описаного методологічного підходу у проведенні макроскопічного аналізу, доцільним є надання окремих ілюстративних прикладів морфологічного дослідження внутрішніх жіночих статевих органів плодів різного гестаційного віку. Наведені нижче макропрепарати демонструють характерні варіанти топографічного розміщення, форми, синтопічних взаємовідношень та морфометричних параметрів маткових труб упродовж перинатального періоду онтогенезу. Представлені випадки слугують емпіричним підґрунтям для розуміння вікової динаміки формоутворення та просторової організації маткових труб, що суттєво збагачує результати проведеного дослідження.

2.2.3 Статистична обробка даних

Обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою ліцензійного пакета *Statistica 6.0* із застосуванням непараметричних методів. Для кожного варіаційного ряду оцінювали характер розподілу, обчислювали середні значення, стандартне квадратичне відхилення та процентильний розмах. Для визначення достовірності відмінностей між незалежними кількісними величинами застосовували U-критерій Мана-Уїтні.

Кореляційний аналіз проводили методом Спірмена. Прямий покроковий регресійний аналіз включав такі умови: коефіцієнт детермінації – не менше 0,50; F-критерій – не нижче 3,0; мінімальна кількість змінних у поліномі. Після підбору рівняння множинної регресії виконували аналіз залишків із виключенням спостережень за межами ± 3 стандартних відхилень з повторною оцінкою результатів для виключення їх впливу.

Уперше встановлено, що періоди уповільненого або прискореного розвитку морфометричних показників можуть бути інтерпретовані за допомогою аналізу поєднання кореляційних зв'язків і достовірності різниць

між віковими групами: зворотні зв'язки та відсутність достовірних відмінностей свідчать про уповільнення розвитку; прямі зв'язки та достовірні відмінності – про його прискорення.

Запропоноване поєднання морфологічних та статистичних методів дало змогу всебічно охарактеризувати закономірності формоутворення, топографії та варіантної анатомії внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді. Це, своєю чергою, дозволяє оптимізувати ранню діагностику аномалій розвитку та обґрунтовано підходити до їх корекції в клінічній практиці.

РОЗДІЛ 3

ПРЕНАТАЛЬНА АНАТОМІЯ МАТКОВИХ ТРУБ

Під час макроскопічного дослідження маткових труб у плодів ранніх гестаційних термінів було виявлено вікову варіативність їхньої топографії та форми. Встановлено, що впродовж 4-6 місяців внутрішньоутробного розвитку спостерігається поступове опускання маткових труб: від переважно висхідного положення у молодших плодів до горизонтального у старших. У більшості випадків висхідного розташування провідну роль відігравала права маткова труба. Вентральна поверхня труб по всій довжині щільно прилягала до яєчників, що мали видовжену стрічкоподібну форму, тоді як медіальна частіше контактувала з прямою кишкою.

За формою маткові труби демонстрували поступове ускладнення: від прямих із незначними вигинами у плодів 4 місяців до спіралеподібних та зигзагоподібних у 6-місячних плодів. Морфологічна еволюція відображає прогресивне формоутворення та становлення остаточної топографії труб у межах другого триместру внутрішньоутробного розвитку.

Під час дослідження плодів 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку (з довжиною тім'яно-сідничного розміру 220 мм) було зафіксовано топографічне розміщення маткових труб, яке відповідало висхідному типу. Особливу увагу привернула їх конфігурація, що в обох випадках набувала С-подібної форми (рис. 2.1). Було помічено, що опуклість труб орієнтується каудолатерально, однак права труба мала менш виражену кривину, що призводило до її нижчого розташування порівняно з лівою. Ми звернули увагу, що черевний отвір разом із торочками правої маткової труби був зміщений на 2,5 мм нижче, ніж відповідні структури ліворуч. Така різниця, імовірно, зумовлена інтенсивнішою вигнутою траєкторією лівої труби, яка спрямовується вертикально вгору.

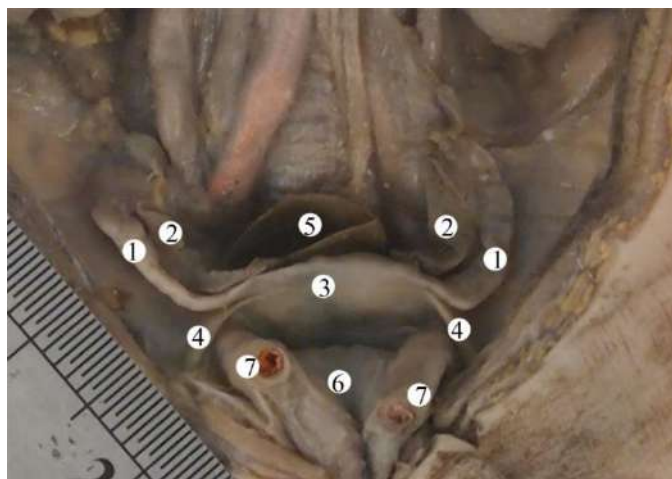


Рис. 2.1. Внутрішні жіночі статеві органи плода 220 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 3: 1 – маткові труби; 2 – яєчники; 3 – матка; 4 – круглі зв’язки матки; 5 – пряма кишка; 6 – сечовий міхур; 7 – пупкові артерії.

При подальшому аналізі анатомічної будови було встановлено, що проксимальні ділянки обох труб, зокрема перешийки та початкові сегменти ампул, орієнтуються латерально й донизу. Водночас на певній відстані від матки напрямок ампулярного відділу змінюється: ампула лівої труби підіймається вертикально вгору, тоді як права ампула відходить під кутом приблизно 45° у краніолатеральному напрямку. Під час дослідження було зафіксовано, що яєчники щільно прилягали до труб, повторюючи їхній контур по всій довжині. Цей факт може вказувати на морфофункціональну узгодженість розташування статевих залоз та придатків у ранні терміни розвитку. Поверхня труб характеризувалась помірною складчастістю, що є типовою для відповідного етапу плодового періоду.

Під час вивчення анатомічної будови внутрішніх жіночих статевих органів плода на п'ятому місяці внутрішньоутробного розвитку (з тім'яно-сідничним розміром 240 мм) було зафіксовано приклад, який вирізняється особливою морфологією (рис. 2.2). У ході дослідження привернула увагу нетипова конфігурація маткових труб: обидві структури виявили надмірну звивистість і складчастість, що зумовило формування щільного клубка, складеного з численних петель. При макроскопічному огляді спостерігалася

значна складність у визначенні окремих відділів труб, однак попри це вдалося встановити їх загальну топографію як висхідну.

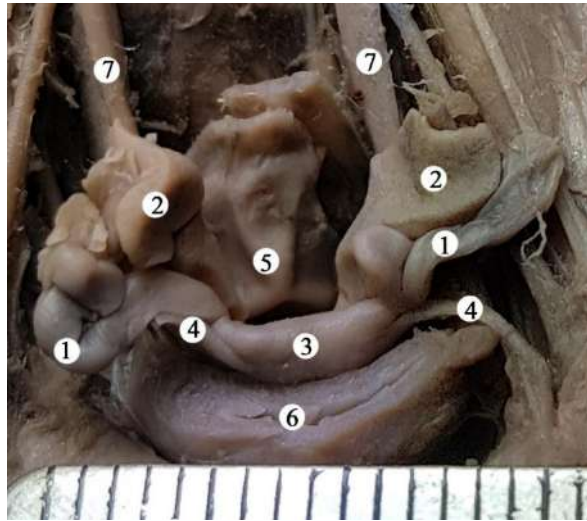


Рис. 2.2. Внутрішні жіночі статеві органи плода 240 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 5. 1 – маткові труби; 2 – яєчники; 3 – матка; 4 – круглі зв’язки матки; 5 – пряма кишка; 6 – сечовий міхур; 7 – сечоводи.

Було зауважено, що клубкоподібні утворення тісно прилягають медіальними поверхнями до прямої кишки, тоді як латеральні сторони контактують із петлями тонкої кишки. Особливої уваги потребувала оцінка термінальних відділів труб, адже саме в цій ділянці вони наближалися до яєчників. Утім, морфологічна межа між яєчниками та трубами залишалася розмитою, що ускладнювало точне визначення полюсів гонад і диференціацію анатомічних структур. В описаному випадку простежується поєднання інтенсивного просторового зростання з недостатньою організацією тканинної архітекτονіки, притаманною періоду активної морфогенезу.

Під час макроскопічного дослідження анатомічної будови внутрішніх жіночих статевих органів плода п’ятимісячного віку з тім’яно-сідничним розміром 245 мм було зафіксовано варіант розвитку, що може вважатися типовим для зазначеного періоду внутрішньоутробного формування (рис. 2.3).

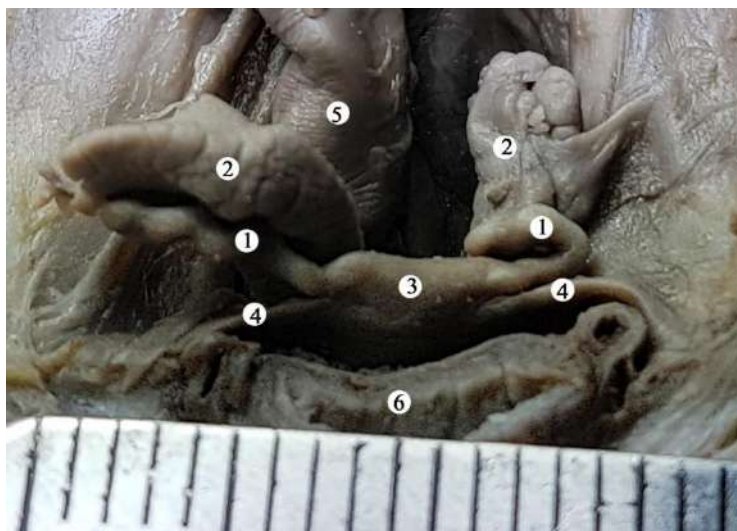


Рис. 2.3. Внутрішні жіночі статеві органи плода 245 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 7: 1 – маткові труби; 2 – яєчники; 3 – матка; 4 – круглі зв’язки матки; 5 – пряма кишка; 6 – сечовий міхур.

Було встановлено, що обидві маткові труби займають горизонтальне положення, демонструючи незначний нахил у краніальному напрямку. Зокрема, права маткова труба виявилася морфологічно впорядкованою, з лінійним ходом та окремими м’якими вигинами. При візуалізації поверхні труб було помічено її горбистість, що зумовлено щільним приляганням правого яєчника, який повністю вкриває краніальну стінку труби по всій її довжині.

Звертаючи увагу на топографію термінальних структур труби — лійки, черевного отвору та торочок, — було виявлено їхнє безпосереднє прилягання до трубного полюса правого яєчника. При цьому матковий кінець труби розташовується в межах прямокишково-маткової заглибини. Було зафіксовано, що дорсальна стінка проксимального сегмента труби межує з прямою кишкою, у той час як дистальна ділянка розташована поряд із правим сечоводом. Вентральна та каудальна частини труби контактують із петлями тонкої кишки, що свідчить про щільне залучення навколишніх структур до формування остаточної топографії.

Ліва маткова труба, своєю чергою, виявила складніший хід. Під час

дослідження було зауважено два послідовні повороти труби приблизно на 180° , що створювало враження її звивистої конфігурації. Було встановлено, що лівий яєчник у даному випадку перебуває у вертикальному положенні, а сама труба має тісну просторову взаємодію з круглою зв'язкою матки та тілом матки. Обидва яєчники, як було зафіксовано, занурені в прямокишково-маткову заглибину, а їхні трубні перешийки розташовані в безпосередній близькості до сечового міхура, що вказує на завершення етапу формування характерної для постнатального періоду анатомічної організації органів малого таза.

Підсумовуючи, топографія та текстура маткових труб у перинатальному періоді виявляють поступову зміну: від гладенької до горбистої поверхні, що зумовлює виникнення звивистості та вигнутості як структурної особливості їхнього остаточного формування.

У ході проведеного дослідження особливу увагу було зосереджено на просторовій взаємодії маткових труб і яєчників у плодів різних термінів внутрішньоутробного розвитку. Було зауважено чітку послідовність і узгодженість їхнього розташування, що дає підстави говорити про синхронне формування обох структур. На ранніх етапах, зокрема у плодів чотиримісячного віку, візуалізовано здебільшого висхідне положення і маткових труб, і яєчників. Просторовий варіант організації дозволяє припустити, що на цьому етапі їх топографія ще зберігає зв'язок з початковим ембріональним розташуванням.

Продовжуючи аналіз матеріалу, нами було помічено, що вже у плодів шестимісячного віку відбувається певне зміщення — одна з труб, як правило, демонструє тенденцію до опускання в напрямку малого таза. У більшості випадків це стосувалося саме лівої труби. Дане явище ми розцінюємо як прояв поступової міграції репродуктивних органів із черевної порожнини, що є природним етапом їх становлення. При цьому паралельно змінюється й форма маткових труб: замість видовженого, прямолінійного ходу спостерігається поява помірної вигнутості, що свідчить про початок

формування зрілої, функціонально підготовленої конфігурації.

Особливо показовими виявилися зразки плодів семимісячного віку, де було зареєстровано варіативність у положенні труб. Ми звернули увагу на те, що в одних випадках обидві труби залишалися у висхідному положенні, зберігаючи первинну локалізацію, тоді як в інших — переважно ліва — займала горизонтальну позицію, що вказує на асиметричний перебіг процесу опускання. Подібна відмінність, яку вдалося зафіксувати в кількох випадках, свідчить про індивідуальні особливості темпу розвитку і є важливою для розуміння нормального діапазону морфологічних варіантів (рис. 2.4).

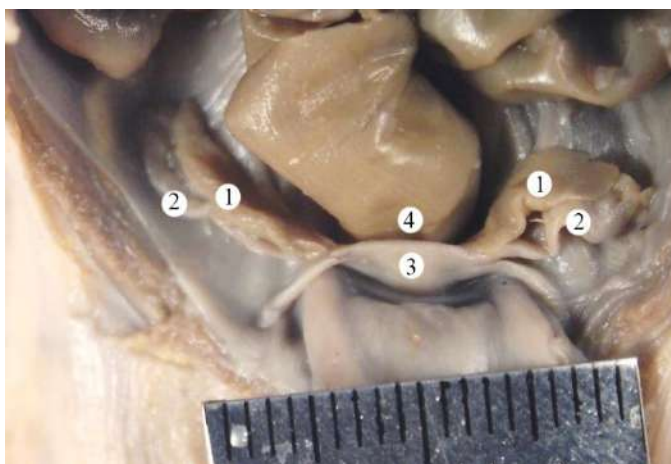


Рис. 2.4. Внутрішні жіночі статеві органи плода 280 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 3,5: 1 – яєчники; 2 – маткові труби; 3 – матка; 4 – пряма кишка.

У процесі аналізу анатомічних препаратів плодів восьмимісячного віку було зауважено, що просторове положення маткових труб змінюється на користь горизонтального або близького до нього розташування. Під час дослідження особливої уваги заслуговують ті випадки, де при макроскопічному огляді вже було виявлено ознаки поступового опускання труб у напрямку малого таза.

При детальному вивченні топографії звернули увагу на те, що права маткова труба у деяких плодів демонструвала чітке низхідне спрямування, що фіксувалося як значуще відхилення від горизонтального положення. Описане може вказувати на більш раннє опускання правої труби порівняно з

лівою, що відкриває перспективу для подальших спостережень щодо можливої асиметрії у темпах розвитку парних репродуктивних структур. Даний варіант конфігурації маткових труб зафіксовано у прикладах, наведених на рис. 2.5, які демонструють як загальну закономірність розвитку, так і варіативність індивідуальних особливостей у межах норми.

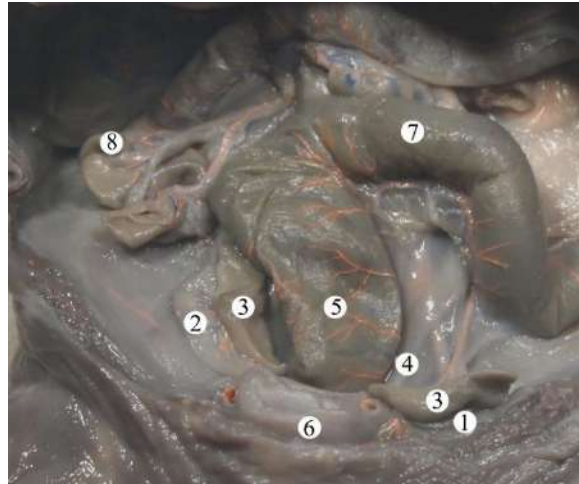


Рис. 2.5. Внутрішні жіночі статеві органи плода 310 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 5. 1 – ліва маткова труба, 2 – права маткова труба, 3 – яєчники, 4 – ліва кругла зв’язка матки, 5 – пряма кишка; 6 – сечовий міхур; 7 – сигмоподібна ободова кишка; 8 – сліпа кишка

Під час дослідження анатомічного зразка плода з параметрами 385 мм ТПД (рис. 2.6) було помічено цікаву особливість у розташуванні парних маткових труб, яка привернула нашу увагу завдяки вираженій асиметрії. Зокрема, права маткова труба продемонструвала чітке низхідне положення, її конфігурація була С-подібною з вираженою спіралеподібністю, що створювало враження щільного прилягання до прилеглих структур. Візуально визначалося щільне зіткнення з поверхнею однойменного яєчника та передньою черевною стінкою, що супроводжувалося контактами з петлями тонкої кишки. У той же час ліва маткова труба зберігала більш горизонтальне положення, хоч і демонструвала аналогічну спіралеподібну форму. Її дистальні елементи, зокрема торочки та лійка, локалізувалися в межах простору між сигмоподібною та тонкою кишкою. Варто підкреслити,

що лівий яєчник у цьому випадку займав положення в межах прямокишково-маткової заглибини, що зумовлювало відповідну топографічну прив'язку маткової труби. Зауважена варіативність у розташуванні й формі труб дає підстави вважати, що навіть у межах одного терміну внутрішньоутробного розвитку можуть спостерігатися суттєві просторові відмінності, пов'язані з особливостями взаєморозміщення внутрішніх органів.

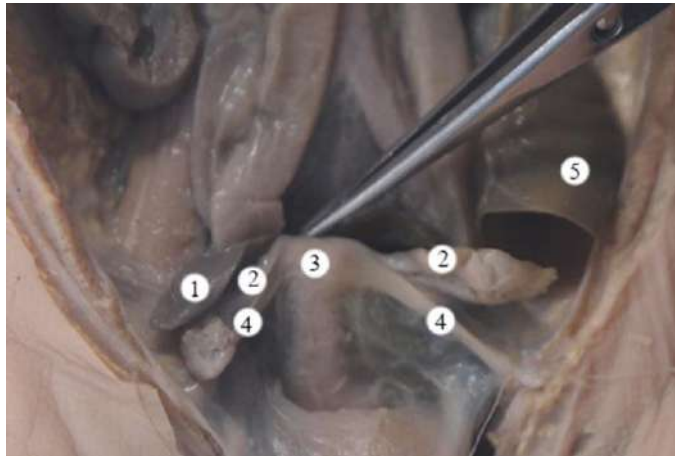


Рис. 2.6. Внутрішні жіночі статеві органи плода 385 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 5: 1 – правий яєчник, 2 – маткові труби, 3 – матка, 4 – круглі зв'язки матки, 5 – сигмоподібна ободова кишка.

У ході аналізу анатомічних особливостей восьмимісячних плодів було звернуто увагу на виразні зміни морфологічної форми маткових труб у порівнянні з попередніми термінами внутрішньоутробного розвитку. При порівнянні з плодами сьомого місяця, де здебільшого спостерігалася лінійна форма труб із незначними вигинами, було зафіксовано трансформацію труб у зигзагоподібні та спіралеподібні структури. Дана особливість дозволяє зробити висновок про закономірний і поетапний характер морфогенезу, що чітко простежується протягом перинатального періоду.

Синтопічні взаємовідношення маткових труб з навколишніми структурами органів черевної порожнини також демонстрували динамічні зміни. У разі висхідного розташування, зокрема у правобічних трубах, спостерігалася сусідство з правим сечоводом або навіть з нижнім полюсом

нирки. Яєчники при цьому зазвичай знаходилися поблизу ділянок ободової або сліпої кишки. Навпаки, горизонтальне або низхідне розташування труб частіше зумовлювало контакт з петлями тонкої кишки, сечовим міхуром або локалізацію в межах міжсигмоподібного заутка. Незалежно від топографічного варіанта, в усіх випадках було зафіксовано тісну анатомічну асоціацію маткових труб із відповідними яєчниками, а також з круглими зв'язками матки.

Особливий інтерес викликав зразок плода семимісячного віку з довжиною тіла 320 мм, у якого було зафіксовано асиметричну топографію маткових труб (рис. 2.7).

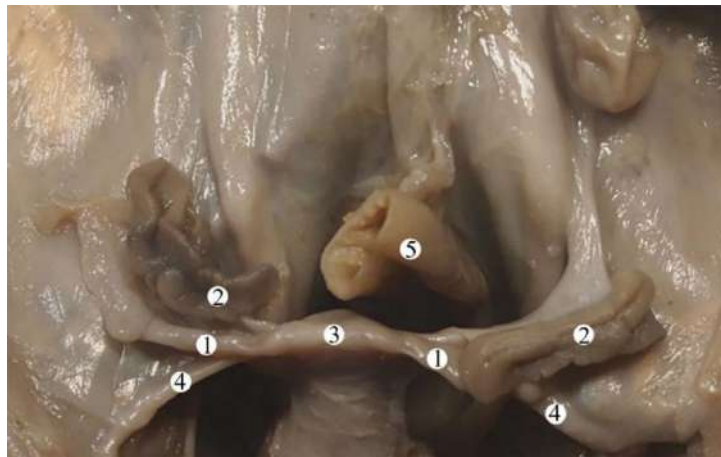


Рис. 2.7. Внутрішні жіночі статеві органи плода 320 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 5: 1 – маткові труби; 2 – яєчники; 3 – матка; 4 – круглі зв'язки матки; 5 – пряма кишка.

Під час дослідження було помічено, що права труба займала чітке висхідне положення та мала характерну Г-подібну конфігурацію. Її дистальний відділ, який включав черевний отвір, лійку та торочки, був орієнтований вертикально вгору. Проксимальна частина після згину під прямим кутом продовжувалася горизонтально. Поверхня труби мала помірно горбисту структуру, що, ймовірно, вказує на її перехідний стан між лінійною та звивистою формою. Правий яєчник прилягав до краніальної поверхні труби, утворюючи дугоподібний контур. Було також зафіксовано синтопічне

розташування: дорсальна стінка труби межувала з задньою черевною стінкою, а вентральна – була частково вкрита петлями тонкої кишки.

Ліва маткова труба у цьому випадку мала дугоподібну форму, випуклість якої була орієнтована каудально. Було зауважено, що її проксимальний відділ мав латеральну орієнтацію з невеликим каудальним ухилом, у той час як дистальний сегмент розміщувався латерально із легким краніальним напрямком. Поверхня труби була виразно нерівною. Уздовж дистальних двох третин чітко візуалізувалося прилягання лівого яєчника, що створювало враження функціональної єдності. Верхня частина труби була розташована поруч із сигмоподібною кишкою, а нижня поверхня межувала з петлями тонкої кишки, що знову ж таки підкреслює складність синтопічних взаємовідношень у цей період.

У плоді восьмимісячного віку (365 мм ТПД) встановлено латерально-висхідне положення маткових труб із лінійним напрямом і незначними вигинами (рис. 2.8). Права труба мала вигин на межі середньої та дистальної третини, її термінальні структури (лійка, торочки, ампула) проєктувалися в ділянці правої пахви. Дорсальна частина труби була повністю вкрита правим яєчником: трубний кінець контактував з торочками, а матковий — із маткою, занурюючись у прямокишково-маткову заглибину. Інші поверхні труби межували з петлями тонкої кишки. Її вісь лежала у фронтальній площині, продовжуючи умовну вісь тіла матки.

Ліва маткова труба формувала прямий кут із віссю матки, після чого продовжувалась у вигляді висхідної прямої. Її дистальні структури розміщувались біля внутрішньої поверхні дистального відділу низхідної ободової кишки. Дорсальна частина труби тісно прилягала до лівого яєчника, з яким з'єднувались обидва її кінці — трубний та матковий. Останній був занурений у відповідну частину прямокишково-маткової заглибини. Каудальна частина труби контактувала з задньою черевною стінкою, а інші поверхні — з тонкою кишкою.

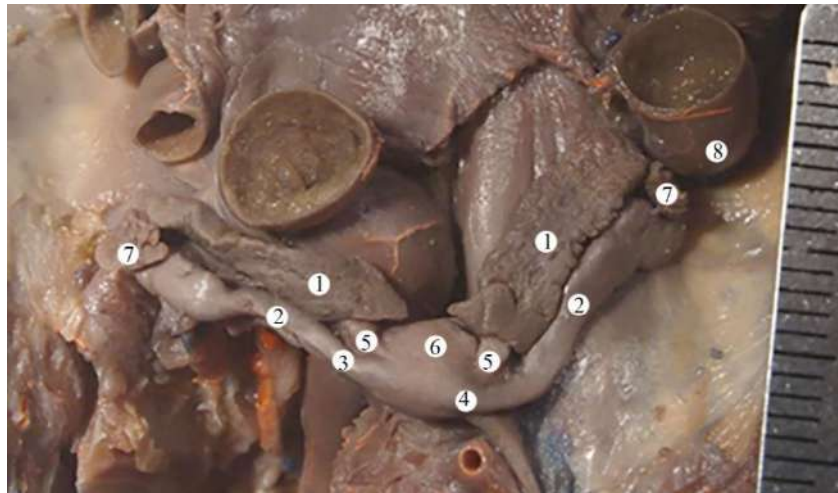


Рис. 2.8. Внутрішні жіночі статеві органи плода 365 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 4:1 –яєчники; 2 – ампули маткових труб; 3 – перешийок правої маткової труби; 4 – маткова частина маткової труби; 5 – власні зв'язки яєчника; 6 – матка; 7 – торочки маткових труб; 8 – сигмоподібна ободова кишка.

Під час аналізу морфологічної будови внутрішніх статевих органів плода восьмимісячного віку з довжиною тіла 365 мм було зафіксовано низку анатомічних особливостей, які засвідчують подальший розвиток та просторову організацію маткових труб у пізньому перинатальному періоді (рис. 2.8). Особливу увагу привернуло латерально-висхідне положення обох труб, що відповідало передбачуваний фазі морфогенетичних змін. Було помічено, що обидві труби мали здебільшого лінійний напрямок з окремими помірними вигинами, що свідчить про стабілізацію їх форми на фоні попередніх етапів, коли домінували звивисті або зигзагоподібні варіанти.

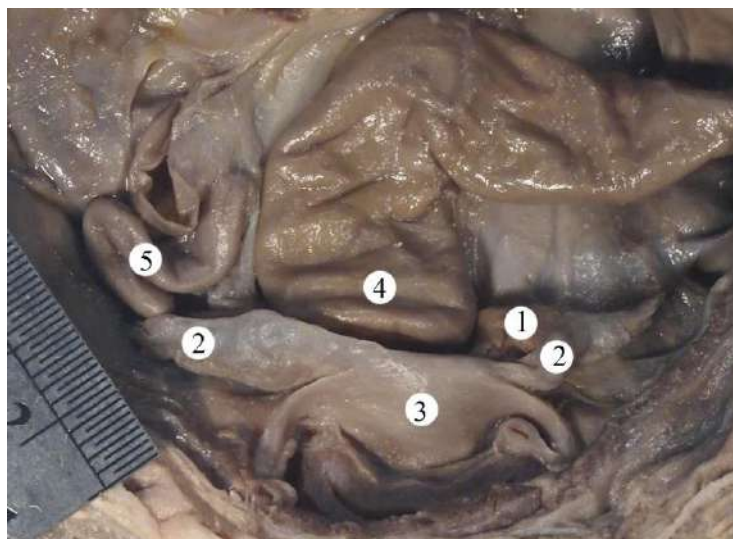


Рис. 2.9. Внутрішні жіночі статеві органи плода 465 мм ТПД. Макропрепарат. Зб. х 5: 1 – лівий яєчник; 2 – маткові труби; 3 – матка; 4 – пряма кишка; 5 – червоподібний відросток.

Права маткова труба демонструвала вигин на межі середньої та дистальної третини, що створювало характерну дугоподібну конфігурацію. Звернули увагу на те, що її термінальні структури, включаючи лійку, торочки та ампулу, були орієнтовані в напрямку правої пахвинної ділянки. Зазначені морфологічні елементи формували помітний об'єм у межах відповідної анатомічної зони. Важливим моментом виявилось щільне прилягання правого яєчника до дорсальної поверхні труби. Трубний кінець візуально контактував із торочками яєчника, а матковий — із тілом матки, занурюючись у прямокишково-маткову заглибину. Було зафіксовано виразну анатомічну взаємодію між трубою й прилеглими структурами, зокрема петлями тонкої кишки, які оточували латеральні та вентральні поверхні. Положення труби у фронтальній площині чітко повторювало вісь матки, формуючи єдиний анатомічний вектор.

Ліва маткова труба, на відміну від правої, утворювала прямий кут із віссю матки в ділянці її початку, а далі продовжувалась як висхідна структура з переважно прямолінійним ходом. Було зауважено, що її дистальні компоненти знаходилися в безпосередній близькості до

внутрішньої поверхні дистального відділу низхідної ободової кишки, що створювало характерне синтопічне розташування. Дорсальна стінка труби щільно прилягала до лівого яєчника, і обидва її кінці — як трубний, так і матковий — були пов'язані з відповідними полюсами яєчника. Матковий кінець занурювався в прямокишково-маткову заглибину, аналогічно до правої труби. Було зафіксовано, що каудальна частина труби контактувала із задньою стінкою черевної порожнини, а інші її поверхні — з петлями тонкої кишки, які обмежували її рухливість. Такий розподіл підтверджує формування стійких топографічних зв'язків на заключних етапах внутрішньоутробного розвитку.

Загалом наприкінці плодового періоду переважно спостерігається горизонтальне або низхідне положення маткових труб, часто із зануренням у прямокишково-маткову заглибину. На відміну від яєчників, які досягають майже остаточної морфології, просторове розташування труб залишається варіативним, що вказує на незавершеність їхнього морфогенезу. Таким чином, встановлено несинхронність у процесі опускання маткових труб до малого таза.

На завершальному етапі морфофункціонального становлення маткових труб особливу цінність має детальний аналіз їхньої мікроскопічної будови. Саме гістологічні характеристики фімбрій і внутрішньої організації стінки труби дозволяють простежити послідовність формування тканинної структури та взаємозв'язок між її окремими елементами.

Гістологічна будова фімбрій характеризується наявністю невеликих клітин із чітко вираженими базофільними ядрами, а також тонкими колагеновими волокнами, які формують пухку сполучну тканину у складі власної пластинки епітелію. Слизова оболонка маткової труби має середню товщину $36,0 \pm 5,0$ мкм. М'язова оболонка представлена трьома структурними шарами. Найбільш рельєфно візуалізуються два з них: зовнішній поздовжній, товщиною приблизно $9,7 \pm 1,0$ мкм, і циркулярний — $8,5 \pm 1,0$ мкм. У проміжку між цими шарами виявлено спіралеподібно орієнтовані пучки м'язових

клітин, які, за морфологічними ознаками, обґрунтовано розглядати як третій – косий шар.

Венули й артеріоли формують густу судинну мережу, що найактивніше представлена у поверхневих ділянках м'язової оболонки; ближче до слизової оболонки їхня кількість зменшується. Серозна оболонка складається з хвилястих колагенових волокон, фібробластів і адвентиційних клітин. Поверхневий шар утворено плоскими мезотеліальними клітинами. В області ампули фібрії виступають у просвіт труби, майже повністю його перекриваючи. Епітелій представлений одношаровими циліндричними клітинами (рис. 2.10, 2.11).

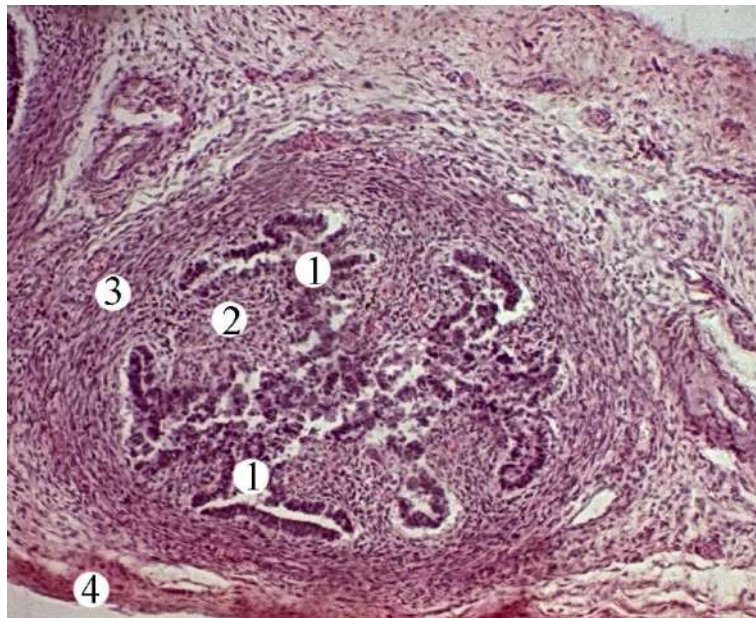
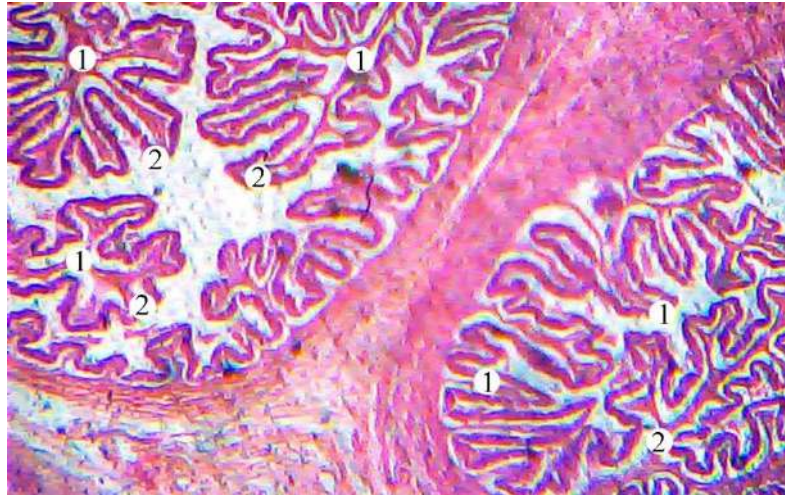


Рис. 2.10. Поперечний зріз маткової труби на рівні перешийка плода 360,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Збільшення: об'єктив $\times 40$, окуляр $\times 7$: 1 – слизова оболонка; 2 – власна пластинка слизової оболонки; 3 – циркулярний м'язовий шар; 4 – серозна оболонка.

Узагальнення результатів макроскопічного дослідження дає змогу виокремити чітко виражені закономірності морфологічного становлення маткових труб у перинатальному періоді онтогенезу. Виявлено, що ключовими характеристиками, які зазнають послідовних змін протягом

плодового розвитку, є просторове положення та конфігурація органа. Топографічні перетворення відбуваються за визначеним сценарієм: спершу маткові труби розміщуються у висхідному напрямку, далі набувають проміжного положення в ділянці матково-прямокишкової заглибини, а на завершальному етапі розвитку фіксуються у типово низхідному положенні.



2.11. Поперечний зріз маткової труби на рівні перешийка плода 360,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікропрепарат. Об. 40, ок. 7: 1 – слизова оболонка; 2 – власна пластинка слизової оболонки.

Важливим показником диференціації є зміна форми труб: починаючи від прямолінійної, яка переважає у ранньому плодового періоду, до вигнутої, згодом звивистої, а в кінці внутрішньоутробного розвитку – зигзагоподібної. Дане формоутворення відбиває функціональну адаптацію труб до майбутньої репродуктивної діяльності. Установлено, що з 4 по 8 місяць внутрішньоутробного розвитку відбувається відносно уповільнення приросту морфометричних параметрів, тоді як період з 8 по 10 місяці характеризується інтенсивним ростом і остаточним закріпленням структурних ознак. Зазначені зміни свідчать про завершення основних етапів формування маткових труб на момент народження.

Виявлено динаміку морфологічних перетворень маткових труб у плодів 7-10 місяців, а саме поступове їх опускання та зміна висхідного положення на низхідне. Цей процес супроводжується відносним уповільненням

зростання їх морфометричних параметрів, про що свідчать встановлені достовірні середньої сили кореляційні зворотні зв'язки ($r = -0,16$ та $-0,32$) між довжиною маткових труб та тім'яно-п'ятковою довжиною плода. Довжина маткових труб у плодів 7-10 місяців коливається від $14,5 \pm 3,77$ мм до $22,4 \pm 3,38$ мм – правої та від $12,9 \pm 3,78$ мм до $21,0 \pm 3,38$ мм – лівої.

Період інтенсивного розвитку маткових труб спостерігали з 8 по 10 місяці ВУР. Відповідно з 4 по 8 – період уповільненого зростання їх морфометричних параметрів (рис. 9.6).

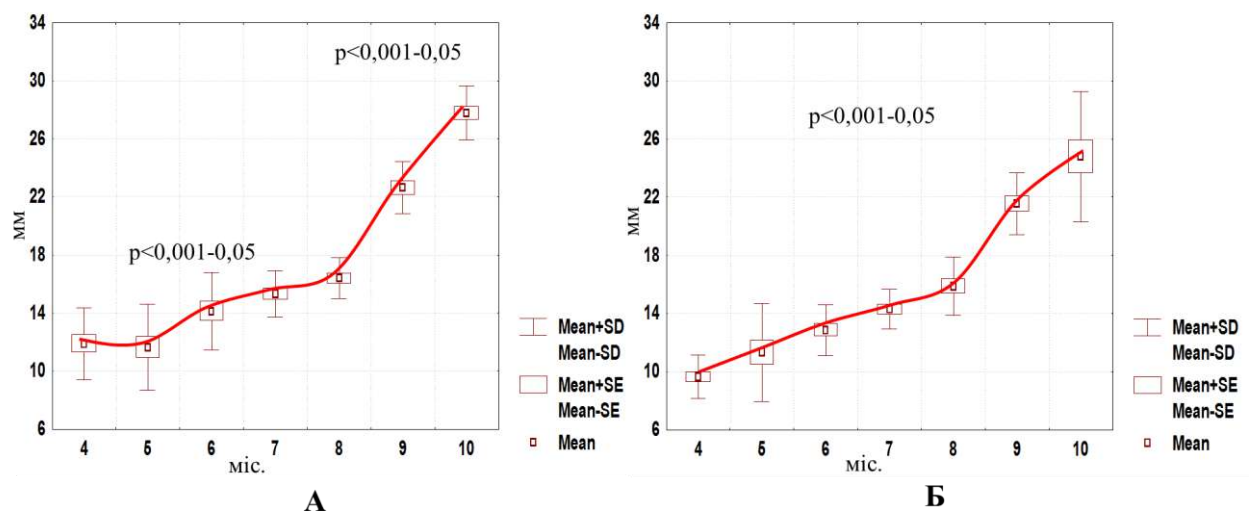


Рис. 9.6. Довжина правої (А) та лівої (Б) маткових труб плодів.

РОЗДІЛ 4

АНАТОМІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ПРИРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ МАТКОВИХ ТРУБ

4.1 Механізми порушення ембріонального розвитку та їх наслідки

Ембріональний розвиток є складним та багатофакторним процесом, який визначає формування органів і систем організму. Його нормальний перебіг забезпечується точним регулюванням генетичних, молекулярних та клітинних механізмів, які діють у тісній взаємодії. Порушення цих механізмів можуть спричиняти вроджені аномалії різного ступеня тяжкості, що впливає на функціонування організму у подальшому житті.

Основними факторами, що викликають порушення ембріонального розвитку, є генетичні аномалії, зовнішні (тератогенні) впливи, а також порушення клітинних процесів, таких як диференціація, міграція і апоптоз. Розглянемо основні механізми детальніше.

Генетичні мутації можуть бути як спадковими, так і спонтанними. Вони зачіпають гени, відповідальні за регуляцію розвитку тканин і органів, викликаючи структурні чи функціональні аномалії. Такі мутації можуть призводити до хромосомних аберацій або точкових змін у ДНК, що порушує експресію ключових генів. Наприклад, порушення роботи генів, які контролюють поділ і міграцію клітин, можуть спричиняти вади розвитку нервової трубки або серця.

Вплив навколишнього середовища на розвиток плода є однією з найпоширеніших причин вроджених аномалій. Тератогени – це речовини чи фактори, що порушують нормальний розвиток ембріона. До них належать лікарські препарати, алкоголь, інфекції, радіація та хімічні токсини. Наприклад, вживання алкоголю вагітними може викликати фетальний алкогольний синдром, що супроводжується порушеннями розвитку центральної нервової системи, вродженими вадами серця та обличчя.

Талідомід, який колись використовувався як седативний препарат, призводить до тяжких дефектів кінцівок (фокомелія).

Важливим етапом ембріонального розвитку є правильна міграція, проліферація та диференціація клітин. Порушення цих процесів призводить до неправильного формування тканин і органів. Наприклад, дефекти у міграції нейронів можуть викликати лісенцефалію – аномалію мозку, що характеризується згладженою поверхнею кори. Також неправильна диференціація може впливати на формування серцевих клапанів або репродуктивних органів.

Апоптоз – програмована клітинна смерть – необхідний для видалення непотрібних чи пошкоджених клітин у процесі формування органів. Неправильне регулювання апоптозу може призводити як до надмірної загибелі клітин (що спричиняє дефекти формування органів), так і до недостатньої загибелі, що викликає утворення зайвих тканин або пухлиноподібних утворень.

Порушення на ранніх етапах розвитку можуть призводити до вроджених аномалій, які варіюють від малих морфологічних дефектів до тяжких порушень функції органів, що часто є несумісними з життям. До найпоширеніших наслідків належать: дефекти серця, розщілини губи і піднебіння, аномалії центральної нервової системи, порушення формування статевих органів, що призводить до безпліддя або репродуктивних порушень.

Деякі аномалії можуть залишатися не діагностованими до дорослого віку, особливо якщо вони не впливають на життєві функції безпосередньо. Проте такі патології часто стають причиною безпліддя чи ускладнень у вагітності.

Вчасна діагностика порушень ембріонального розвитку є важливою складовою профілактики вроджених аномалій. Пренатальні скринінги, ультразвукові дослідження, генетичні тести дозволяють виявити патології на ранніх стадіях вагітності. Консультування майбутніх батьків та уникнення впливу тератогенів також сприяє зниженню ризику розвитку аномалій.

Отже, порушення ембріонального розвитку є результатом складної взаємодії генетичних та зовнішніх факторів, які впливають на основні клітинні процеси, такі як міграція, диференціація та апоптоз. Генетичні мутації, вплив тератогенів, а також порушення регуляції клітинних механізмів можуть призводити до формування різноманітних вроджених аномалій, які суттєво впливають на функціонування органів і систем організму. Наслідки цих порушень варіюють від незначних морфологічних дефектів до тяжких патологій, які можуть бути несумісними з життям або викликати серйозні порушення репродуктивної функції.

Своєчасна діагностика і розуміння механізмів ембріонального розвитку є ключовими факторами для профілактики вроджених вад та розробки ефективних методів лікування. Забезпечення належного медичного контролю під час вагітності, уникнення впливу тератогенів та застосування сучасних пренатальних методів дослідження сприяють зниженню ризику розвитку патологій ембріонального періоду. Вивчення цих механізмів має важливе значення для розвитку сучасної медицини, особливо у галузі репродуктивного здоров'я та перинатальної патології.

4.2 Зв'язок вроджених вад з безпліддям і порушенням репродукції

Вроджені аномалії розвитку внутрішніх жіночих статевих органів, зокрема маткових труб, є важливим етіологічним чинником жіночого безпліддя, зниження репродуктивної здатності та ускладнень вагітності. Незважаючи на відносно низьку частоту їх діагностики у дитячому віці, патології маткових труб можуть мати серйозні наслідки для майбутньої фертильності, оскільки саме вони є основною анатомічною структурою, відповідальною за транспортування гамет, запліднення та ранній розвиток ембріона.

У пренатальному періоді закладка маткових труб відбувається з парамезонефральних (Мюллерових) проток, і будь-які порушення в процесах диференціації, злиття чи резорбції можуть призвести до формування вад

розвитку. До таких аномалій належать агенезія або аплазія труб, сегментарна атрезія, наявність додаткових каналів, вроджений гідросальпінкс, подвоєння чи неправильне приєднання до матки.

Функціональні наслідки вроджених вад значною мірою залежать від характеру аномалії. Наприклад, при аплазії обох труб природне запліднення стає неможливим, а при односторонньому ураженні можливе зниження ймовірності вагітності вдвічі. При цьому навіть незначні морфологічні дефекти можуть перешкоджати нормальній функції ворсинок епітелію або скоротливій здатності м'язового шару труби, що унеможлиблює транспортування гамет.

У низці клінічних досліджень показано, що жінки з вадами розвитку маткових труб мають підвищений ризик еktopічної (трубно́ї) вагітності, яка виникає внаслідок порушення руху заплідненої яйцеклітини по трубі до порожнини матки. Крім того, вроджений гідросальпінкс, який може бути наслідком аномального розвитку просвіту труби або порушень в її м'язовому шарі, здатен негативно впливати на результати програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), знижуючи відсоток імплантації ембріонів.

Складність діагностики полягає в тому, що багато вад розвитку труб залишаються безсимптомними до репродуктивного віку, коли жінка звертається з приводу безпліддя або невиношування вагітності. Виявлення таких аномалій можливе завдяки сучасним методам візуалізації, зокрема гістеросальпінгографії, соногістерографії, а також лапароскопії, яка дозволяє не лише діагностувати, але й оперативно усунути деякі дефекти.

Таким чином, вроджені вади розвитку маткових труб мають безпосередній патогенетичний зв'язок із жіночим безпліддям, зниженням фертильності, високим ризиком позаматкової вагітності та невдачами програм допоміжних репродуктивних технологій. Вивчення механізмів формування цих вад, їх рання діагностика та вдосконалення методів мікрохірургічної корекції мають важливе значення для покращення репродуктивного здоров'я жінок.

4.3 Роль мікрохірургічної анатомії у виявленні та корекції природженої патології

Мікрохірургічна анатомія є фундаментальною галуззю морфології, яка дозволяє з високою точністю дослідити малі структури органів і тканин, що є надзвичайно важливим при вивченні жіночих репродуктивних органів, зокрема маткових труб. Завдяки мікрохірургічному підходу можливо детально вивчити будову маткових труб на макро- та мікрорівнях, що має вирішальне значення для раннього виявлення вроджених вад і визначення можливості їх хірургічної корекції.

Маткові труби є вкрай делікатними структурами з тонкою стінкою, складною внутрішньою архітектонікою та високим ступенем індивідуальної варіабельності. Їх роль у фізіології зачаття – критична, адже саме в ампулярному відділі відбувається запліднення, а потім транспортування ембріона до порожнини матки. Будь-які аномалії розвитку, включаючи аплазію, агенезію, неправильне приєднання або формування просвіту, здатні порушити ці процеси. Вивчення цих аномалій на традиційних гістологічних зрізах часто є недостатнім, тому мікрохірургічна анатомія із залученням мікроскопічної техніки, тривимірної реконструкції та пластичної анатомії дозволяє отримати повну морфофункціональну картину.

У сучасній клінічній практиці мікрохірургічний підхід дозволяє значно підвищити ефективність діагностики та лікування трубного безпліддя. Лапароскопічна мікрохірургія використовується як для діагностики прохідності труб, так і для проведення коригувальних втручань – реконструкції ампулярного відділу, анатомічного відновлення труб після сегментарної атрезії, усунення спайок, створення неосальпінксу при вродженій аплазії.

Дослідження показують, що після мікрохірургічного лікування вроджених дефектів маткових труб фертильність може бути відновлена у 30–60% випадків, залежно від характеру патології та своєчасності втручання.

При цьому особливо важливо дотримуватися принципів щадної техніки, з мінімальним пошкодженням навколишніх тканин, точним співставленням шарів та збереженням цілісності війчастого епітелію – основного фактору, що забезпечує транспорт яйцеклітини.

Мікрохірургічна анатомія також має значення для розробки новітніх репродуктивних технологій. Так, детальне вивчення мікросудинної архітекτονіки маткових труб стало підґрунтям для мікроваскулярної реконструкції та трансплантації сегментів труби, а також моделювання біоінженерних протезів у разі повної втрати функціонального органу.

Нарешті, досвід мікрохірургічної анатомії є незамінним у навчанні хірургів-гінекологів, адже дозволяє освоїти техніки точного препарування, орієнтації у складних анатомічних зонах та опанувати методики реконструктивної хірургії, що вимагає не лише клінічної компетентності, а й глибокого знання анатомічної норми та її варіантів.

Таким чином, мікрохірургічна анатомія виступає не лише інструментом наукового пізнання, але й практичним методом виявлення і корекції природжених аномалій розвитку маткових труб. Її застосування дозволяє значно покращити діагностику, прогноз та результати лікування пацієнток із порушеннями репродуктивної функції, обумовленими вродженими вадами анатомії.

4.4 Потенційні вроджені порушення та їх морфологічні маркери

Вроджені вади розвитку внутрішніх жіночих статевих органів, зокрема маткових труб, належать до групи складних аномалій, що часто залишаються недіагностованими до періоду статевого дозрівання або навіть до моменту встановлення безпліддя. У перинатальному періоді закладаються ключові морфологічні параметри та топографічні взаємовідношення органів, тому знання про морфологічні маркери потенційних вроджених порушень має фундаментальне значення для ранньої діагностики та подальшої корекції.

До найбільш поширених вроджених аномалій маткових труб належать: агенезія або аплазія однієї чи обох труб, дугаста форма (у складі дидельфії), наявність додаткових трубчастих структур (дуплікація), атрезія або стеноз просвіту, а також аномалії розташування й фіксації труб [95, 96]. Часто ці порушення є результатом незавершеної або аномальної диференціації парамезонефральних (Мюллерових) проток, які є ембріональними попередниками матки, маткових труб, шийки матки та верхньої третини піхви.

Морфологічні маркери цих порушень можна умовно розділити на макроскопічні та мікроскопічні. До макроскопічних маркерів належать зміни форми, довжини, калібру труби, співвідношення довжини до діаметра, ступінь звивистості, топографічна асиметрія, а також відхилення у положенні фімбрій та воронки. Так, наприклад, надмірна звивистість труби у плода на ранніх стадіях може свідчити про порушення просторово-часової орієнтації тканин у процесі росту та ротації, що потенційно веде до утрудненого транспорту гамет у дорослому віці.

Мікроскопічні морфологічні маркери включають відсутність або недорозвинення складчастості слизової оболонки, порушення формування вільчастого циліндричного епітелію, аномальне співвідношення між кількістю поздовжніх і циркулярних міоцитів у м'язовій оболонці, відсутність або недостатній розвиток судинної сітки у власній пластинці слизової оболонки. У нормі вже на 7-му місяці внутрішньоутробного розвитку спостерігається чітка складчастість ендосальпінкса, з утворенням первинних та вторинних складок. Їх відсутність або атрофічна будова свідчать про порушення дозрівання епітеліального шару.

Одним із ранніх гістологічних маркерів є відсутність вільчастих клітин у циліндричному епітелії. Вільчастий апарат відіграє критичну роль у транспортуванні яйцеклітини, і його неповноцінність у пренатальному періоді часто залишається непоміченою до виникнення клінічних проявів у постнатальному віці, особливо при трубно-перитонеальному безплідді.

Ще одним важливим мікроскопічним показником є гіпоплазія м'язової оболонки або її несформованість. У нормі двошаровий м'язовий компонент із поздовжніми й циркулярними пучками має бути чітко виражений до кінця плодового періоду. Його відсутність або фрагментація створює передумови для порушення моторної функції труби у дорослому віці, що клінічно може проявлятися як ектопічна вагітність.

Також заслуговує уваги стан судинного русла. Недорозвинення мікрогемоциркуляторної сітки, особливо в ділянках ампули, є потенційним маркером майбутньої ішемізації тканин або утруднення трофіки, що у поєднанні з гормональними змінами у періоді статевого дозрівання може сприяти розвитку функціональних розладів.

Окрему групу морфологічних маркерів становлять анатомічні асиметрії – відхилення в розташуванні лівої та правої маткової труби відносно яєчника, матки та зв'язкового апарату. Такі зміщення в перинатальному періоді можуть залишитися незмінними до дорослого віку та виявлятися при гістеросальпінгографії або лапароскопії як анатомічні аномалії, що можуть сприяти трубній непрохідності.

Сучасні дослідження також звертають увагу на молекулярні маркери, зокрема експресію білків-регуляторів, таких як Pax2, Lim1, Wnt4, NohA10/11, які беруть участь у формуванні парамезонефральних структур. Порушення експресії цих генів можуть бути безпосередньою причиною як морфологічних, так і функціональних дефектів труб.

Для виявлення таких маркерів перспективними є методи імуноцитохімії, флуоресцентної мікроскопії та пренатального УЗД з високою роздільною здатністю. Особливої ваги набуває можливість використовувати результати морфометрії перинатального періоду як еталонні показники, з якими можна порівнювати анатомічні особливості при підозрі на природжену патологію.

Таким чином, сукупність морфологічних маркерів – від макроскопічних змін до мікроскопічних та молекулярних порушень – може

служувати потужним інструментом у виявленні потенційних вроджених вад розвитку маткових труб. Виявлення таких змін на ранніх етапах дозволить своєчасно розробити тактику лікування або спостереження, уникнути необґрунтованих діагностичних процедур у майбутньому та знизити ризик розвитку безпліддя.

4.5 Клінічні прояви вроджених аномалій: від субклінічних до тяжких форм

Вроджені аномалії внутрішніх жіночих статевих органів, зокрема маткових труб, займають важливе місце в гінекологічній та репродуктивній медицині, оскільки вони здебільшого довгий час залишаються безсимптомними, а клінічно виявляються лише в контексті безпліддя, порушень менструального циклу або виношування вагітності. Клінічні прояви таких аномалій мають широкий спектр – від повної відсутності симптомів (субклінічна форма) до тяжких клінічних станів, що вимагають невідкладної хірургічної допомоги.

Субклінічні форми – це найчастіша група вроджених аномалій, які не мають чітких клінічних проявів у дитячому чи підлітковому віці. Як правило, пацієнтки з такими формами звертаються по медичну допомогу у зв'язку з тривалим безпліддям або звичним невиношуванням вагітності. Наприклад, часткова аплазія однієї з маткових труб або їх функціональна неповноцінність (недорозвинені війки, гіпоплазія м'язової оболонки) можуть довго не викликати підозр, доки не виникає проблема транспорту гамет або зиготи.

Помірні клінічні форми можуть проявлятися періодичними болями внизу живота, дисменореєю, хронічним тазовим болем, нерегулярними менструаціями або патологічними виділеннями. У деяких випадках аномалії супроводжуються ретенційними явищами – наприклад, при стенозі або атрезії дистального відділу труби можлива гідросальпінкс, який

приєднується до вторинної інфекції та викликає персистуючий запальний процес.

Тяжкі форми вроджених аномалій маткових труб можуть виявлятися вже в підлітковому віці гострим абдомінальним синдромом, що зумовлено порушенням анатомії органів малого таза. До таких форм належать: двобічна аплазія труб, наявність кістоподібно-розширених труб, що заважають формуванню маткової порожнини, або наявність ускладненого гематосальпінксу внаслідок порушення евакуації менструальної крові.

Окрему клінічну нішу займають аномалії, що імітують інші захворювання. Так, пацієнтки з ізольованим стенозом ампулярної частини труби можуть тривалий час лікуватися від хронічного сальпінгіту або ендометріозу, не отримуючи при цьому адекватного патогенетичного лікування. У дитячій гінекології вроджені аномалії часто маскуються під порушення статевого розвитку або несформованість вторинних статевих ознак, хоча справжньою причиною є глибока анатомічна або функціональна патологія труб.

Психоемоційні порушення також можуть бути опосередкованим клінічним проявом вроджених аномалій, особливо в підлітковому віці, коли на фоні менструальної дисфункції або болю формуються комплекси, тривожні стани, порушення самооцінки. У жінок репродуктивного віку довготривала діагностична невизначеність або неефективне лікування безпліддя через непомічені аномалії труб часто супроводжується депресивними розладами.

Існує також група ускладнених форм вроджених аномалій, які стають клінічно актуальними під час вагітності або пологів. Наприклад, при двобічній гіпоплазії труб, запліднення може відбутись, але зигота не встигає транспортуватися до порожнини матки – виникає трубна (ектопічна) вагітність. Це потенційно небезпечний стан, який при несвоєчасній діагностиці загрожує життю жінки.

За результатами досліджень, у жінок із трубним варіантом безпліддя приблизно 15–20% мають вроджені аномалії морфологічної будови маткових труб, які залишалися недіагностованими до виконання гістеросальпінгографії або лапароскопічного обстеження. Це ще раз підкреслює важливість залучення морфологічної діагностики в рутинну клінічну практику.

Інструментальні методи діагностики, такі як ультразвукове дослідження високої роздільної здатності, гістеросальпінгографія, МРТ, а також лапароскопія з хромогідротубацією дозволяють виявити багато з аномалій до виникнення клінічних ускладнень. Проте у випадках субклінічних форм без ретельного морфологічного аналізу (у тому числі мікроскопічного) визначити ваду практично неможливо.

Таким чином, клінічні прояви вроджених аномалій маткових труб залежать від характеру, ступеня вираженості та анатомо-функціонального впливу на інші структури малого таза. Поступовий перехід від субклінічних до тяжких форм ускладнює ранню діагностику та знижує ефективність профілактичних заходів. Тому детальне знання морфогенезу та патогенезу цих станів має ключове значення для акушерсько-гінекологічної практики.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У загальній структурі природжених вад розвитку у дітей аномалії маткових труб не займають провідних позицій. Однак це не свідчить про їхню рідкість. Насамперед такий стан речей пояснюється складністю пренатальної діагностики цієї патології. Часто вроджені аномалії маткових труб виявляються лише у репродуктивному віці під час обстеження з приводу безпліддя або позаматкової вагітності. Актуальність дослідження маткових труб зумовлена різноманіттям можливих аномалій їх розвитку (відсутність, недорозвиненість тощо), а також необхідністю удосконалення сучасних мікрохірургічних втручань. Це, у свою чергу, підкреслює важливість вивчення мікрохірургічної анатомії маткових труб.

На нашу думку, морфогенетичні процеси, що відігравали ключову роль в ембріональному періоді, у перинатальному періоді мають менш виражений вплив на морфологічні зміни. Починаючи з п'ятого місяця внутрішньоутробного розвитку, основні морфологічні перетворення зумовлені переважно пластичними процесами, які відбуваються у стінці маткової труби. Саме ці процеси визначають характер формування морфології та топографії маткової труби плода.

У ранніх плодів гістологічно складно визначити повноцінне формування оболонок маткової труби, оскільки межі між ними чітко не виражені. Натомість у плодів на сьомому місяці розвитку вже можна виявити складчасту будову слизової оболонки, яка вистелена циліндричним епітелієм. Найбільш розвинений м'язовий шар має двошарову будову – представлений круговими та поздовжніми пучками гладеньких м'язових клітин, між якими іноді зустрічаються поодинокі косо орієнтовані міоцити. У завершальні терміни плодового періоду епітелій просвіту маткової труби частково складається з циліндричних клітин із віями. Упродовж 4–8 місяців внутрішньоутробного розвитку спостерігається інтенсивне формування

структурних компонентів стінки маткової труби, що проявляється у значному збільшенні її товщини, зростанні м'язових елементів і розвитку мікросудинної мережі.

Також, у ході дослідження нами виявлено чотири основні морфологічні варіанти форми маткових труб: пряма, вигнута, звивиста та зигзагоподібна. Ці типи можуть поєднуватися у різних комбінаціях у кожному конкретному випадку. Для кожного вікового періоду характерна певна форма, яка змінюється в процесі розвитку: від переважно прямої на ранніх етапах плодового періоду до вигнутої, звивистої та зигзагоподібної у пізніші терміни внутрішньоутробного розвитку та в новонароджених.

Виявлені вікові зміни у формі маткових труб значно ускладнюють проведення їх морфометрії, зокрема визначення довжини при наявності численних вигинів і спіралей (рис. 5.1).

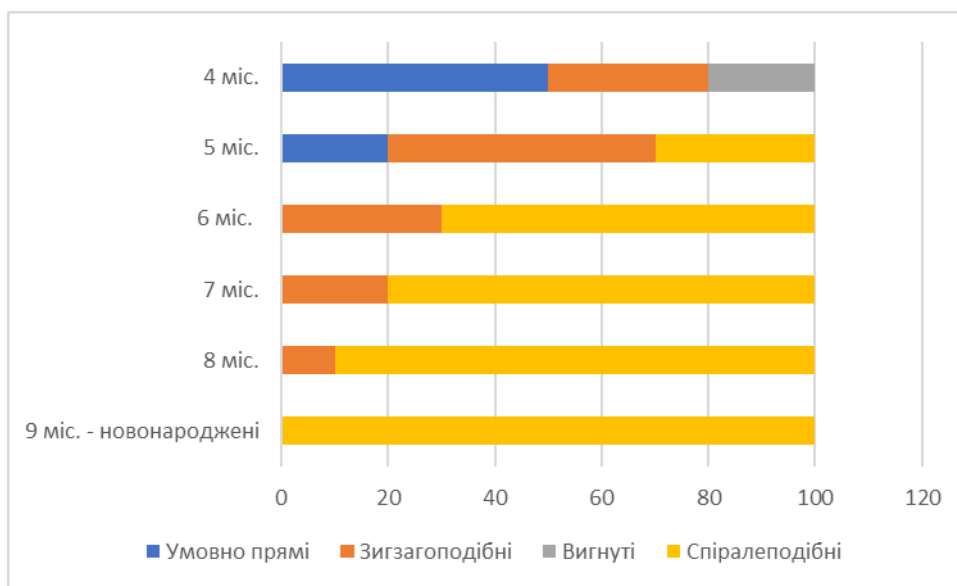


Рис. 5.1. Варіанти форми маткових труб плодів

Отже, результати морфологічного дослідження маткових труб у перинатальному періоді дали змогу вирішити комплексне завдання вивчення закономірностей їх морфогенезу. З метою з'ясування особливостей макро- і мікробудови, анатомічної мінливості та просторово-часових змін упродовж

перинатального онтогенезу було досліджено 60 морфологічних об'єктів. Встановлено анатомо-гістологічні особливості, морфометричні параметри та критичні періоди розвитку, що можуть бути потенційними етапами виникнення природжених вад і патологій.

ВИСНОВКИ

1. Морфогенез маткових труб у перинатальному періоді є складним багаторівневим процесом, що включає послідовні етапи формування зовнішньої форми, внутрішньої структури та гістологічної організації. З періоду 4–10 місяців внутрішньоутробного розвитку відбувається поступове ускладнення будови стінки маткових труб.

2. Установлено, що форма маткових труб змінюється від прямої (на ранніх термінах) до вигнутої, звивистої та зигзагоподібної – на пізніших етапах гестації та у новонароджених, що корелює з інтенсивним розвитком м'язового та сполучнотканинного компонентів.

3. Гістогенез маткових труб характеризується активним формуванням слизової оболонки, м'язових шарів та серозної оболонки. Із 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку чітко визначаються складчастість слизової, двошарова будова м'язової оболонки та наявність війчастих епітеліальних клітин у просвіті труби.

4. Виявлено виражену інтенсивність пластичних процесів у структурі маткових труб, що починаючи з 5-го місяця розвитку переважають над ембріональними механізмами морфогенезу та відіграють провідну роль у формуванні анатомо-гістологічної будови.

5. Встановлені морфометричні показники та вікові стандарти розвитку маткових труб у перинатальному онтогенезі можуть використовуватися як референтні критерії для діагностики природжених аномалій розвитку та оцінки ступеня зрілості внутрішніх жіночих статевих органів.

6. Виділені критичні періоди розвитку маткових труб є потенційно вразливими до дії патогенних факторів, що визначає ризик формування природжених вад і підкреслює необхідність вдосконалення пренатального моніторингу та своєчасної діагностики.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Включити результати дослідження до лекційного та практичного матеріалу при вивченні ембріогенезу та анатомії внутрішніх жіночих статевих органів, особливо з акцентом на етапи розвитку маткових труб у перинатальному періоді.
2. Орієнтуватися на виявлені морфологічні та морфометричні характеристики формування маткових труб під час ультразвукового обстеження плода у другому й третьому триместрах гестації, зокрема у випадках підозри на вади розвитку статевої системи.
3. Орієнтуватися на визначені критичні періоди розвитку труб, як на можливі часові рамки появи природжених вад.
4. Використовувати отримані морфологічні орієнтири як основу для раннього виявлення вроджених аномалій маткових труб, що можуть проявитися лише у пубертатному або репродуктивному віці.
5. Дані дослідження можуть бути застосовані для моніторингу стану внутрішніх жіночих органів у новонароджених із факторами ризику внутрішньоутробних патологій.
6. Отримані вікові стандарти морфогенезу маткових труб можуть бути використані при експертизі плодів і новонароджених для встановлення гестаційного віку, оцінки зрілості органів та виявлення затримок розвитку.
7. Враховувати просторові та анатомічні особливості маткових труб на різних етапах їх формування при розробці методів корекції природжених вад внутрішніх статевих органів у дівчаток.
8. Використати встановлені морфометричні та гістологічні критерії як базу для розширення вивчення статевого диморфізму, раннього виявлення дизонтогенезу та оцінки впливу тератогенних факторів на розвиток маткових труб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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;9:165-176.
4. Jamin SP, Arango NA, Mishina Y, et al. Requirement of *Bmpr1a* for Müllerian duct regression during male sexual development. *Nat Genet.* 2022;32:408-410.
5. Teixeira J, He WW, Shah PC, et al. Developmental expression of a candidate müllerian inhibiting substance type II receptor. *Endocrinology.* 2023;137:160-165.
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;843:117-140.

12. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev.* 2021;9:2266-2278.
13. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2022;18:1754-1767.
14. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;132:1033-1044.
15. Dutt K, Sharma RP, Tiwari A, et al. Hormone signaling pathways in the post-genomic era. *Bioinformation.* 2020;9:960-966.
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;79:130-147.
18. Guioli S, Sekido R, Lovell-Badge R. The origin of the Müllerian duct in chick and mouse. *Dev Biol.* 2023;302:389-398.
19. Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell.* 2022;149:1192-1205.
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;288:276-283.
21. Huang CC, Orvis GD, Wang Y, et al. Lhx1 is required in Müllerian duct epithelium for uterine development. *Dev Biol.* 2022;389:124-136.
22. Kobayashi A, Shawlot W, Kania A, et al. Requirement of Lim1 for female reproductive tract development. *Development.* 2022;131:539-549.
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;25:1059-1073.

24. Franco HL, Yao HH. Sex and hedgehog: roles of genes in the hedgehog signaling pathway in mammalian sexual differentiation. *Chromosome Res.* 2022;20:247-258.

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;146:3558-3566.

26. Sadler T.W. *Langman's Medical Embryology.* 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

27. Moore K.L., Persaud T.V.N., Torchia M.G. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* 11th ed. Elsevier; 2020.

28. Larsen W.J. *Human Embryology.* 4th ed. Churchill Livingstone; 2009.

29. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 42nd ed. Elsevier; 2020.

30. Junqueira L.C., Carneiro J. *Basic Histology.* 14th ed. McGraw-Hill; 2016.

31. Nishida M. Morphological studies on the development of the human oviduct. *Anat Rec.* 1985;212(3):269–278.

32. Arey L.B. *Developmental Anatomy.* 7th ed. W.B. Saunders; 1974.

33. Nalbandov A.V. *Reproductive Physiology.* 3rd ed. W.H. Freeman; 1970.

34. Kobayashi A. Gene regulation of female reproductive tract development. *Adv Exp Med Biol.* 2014;761:1–16.

35. Bellio C, DiGloria C, Spriggs DR, Foster R, Growdon WB, Rueda BR. The Metabolic Inhibitor CPI-613 Negates Treatment Enrichment of Ovarian Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel).* 2019 Oct 29;11(11). (107)

36. Dulohery K, Trottmann M, Bour S, Liedl B, Alba-Alejandro I, Reese S, Hughes B, Stief CG, Kölle S. How do elevated levels of testosterone affect the

function of the human fallopian tube and fertility?-New insights. *Mol Reprod Dev.* 2019 Nov 9. (152)

37. Looijenga LHJ, Kao CS, Idrees MT. Predicting Gonadal Germ Cell Cancer in People with Disorders of Sex Development; Insights from Developmental Biology. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10;20(20). (209)

38. Mishra B, Luderer U. Reproductive hazards of space travel in women and men. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Dec;15(12):713-730. doi: 10.1038/s41574-019-0267-6. (226)

39. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2019 Nov 13. (331)

40. St George SM, Noriega Esquivas B, Agosto Y, Kobayashi M, Leite R, Vanegas D, Perez AT, Calfa C, Schlumbrecht M, Slingerland J, Penedo FJ. Development of a multigenerational digital lifestyle intervention for women cancer survivors and their families. *Psychooncology.* 2019 Oct 10. (291)

41. Singh, K., Sung, C. J., Lawrence, W. D., & Quddus, M. R. (2017). Testosterone-induced «virilization» of mesonephric duct remnants and cervical squamous epithelium in female-to-male transgenders: a report of 3 cases. *The International Journal of Gynecological Pathology*, 36(4), 328-333. (287)

42. Бойчук Ю. Варіанти ведення хворих з позаматковою вагітністю / Ю.Бойчук, О.Іщак, О.Курило / XVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 55-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, 23-25 квітня 2012. – Тернопіль: Укрмедкнига. – С. 133. (23)

43. Банул БЮ, Процак ТВ, Кавун МП, Наварчук НМ. Топографо-анатомічні взаємовідносини органів малого таза залежно від статі у плодовому періоді онтогенезу людини. *Вісник проблем біології і медицини.* 2016;133(4):285-8. (22)

44. Synthetic PEG Hydrogel for Engineering the Environment of Ovarian Follicles. Mendez U, Zhou H, Shikanov A. *Methods Mol Biol.* 2018;1758:115-128. doi: 10.1007/978-1-4939-7741-3_9. (294)
45. Tiwari, C., Shah, H., Desale, J., & Waghmare, M. (2017). Neonatal gartner duct cyst: two case reports and literature review. *Developmental Period Medicine*, 21(1), 35-37. (299)
46. Герасимов С.І. Анатомія людини: підручник. – Львів: Новий Світ – 2000, 2016. – 744 с.
47. Березовський В.Я., Чеботарьова М.М. Гістологія людини. – Київ: ВСВ «Медицина», 2019. – 368 с.
48. Мороз Л.В., Московко С.П. Морфофункціональна організація маткових труб за умов патології // *Журнал медичних та біологічних досліджень.* – 2020. – Т. 5, №4. – С. 44–50.
49. Кузнецова О.О., Кравчук М.Л. Сучасні підходи до вивчення морфології жіночих статевих органів // *Медична освіта.* – 2021. – №1. – С. 47–51.
50. Spencer T.E., Bazer F.W. Oviduct biology and embryo development. *Reproduction.* – 2019. – 157(5): R151–R172.
51. Ткачук С.І., Огороднік І.В. Морфофункціональні зміни маткових труб при хронічних запальних процесах // *Медична наука України.* – 2021. – №2. – С. 35–39.
52. Anderson T.L., Brodsky G.N. Anatomy and physiology of the female reproductive system. *Clin Obstet Gynecol.* – 2020.
53. Kobayashi A., Behringer R.R. Molecular mechanisms of oviduct development and differentiation. *Semin Reprod Med.* – 2018; 36(5): 368–374.
54. Українська асоціація репродуктивної медицини. Методичні рекомендації з діагностики трубного безпліддя. – Київ, 2022.
55. Kurman R.J., Shih I.M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* – 2010; 34(3): 433–443.

56. Булахова О.В. Генетичні аспекти ембріонального розвитку внутрішніх статевих органів. // Медична освіта. – 2022. – №2. – С. 40–44.
57. Гончарук О.А., Ковальчук І.В. Аномалії розвитку жіночих статевих органів: анатомо-функціональний аналіз. // Зб. наук. пр. БДМУ. – 2020. – №2(74). – С. 56–61.
58. Kurilo L.F. Embryology and morphology of the female reproductive system. *Obstetrics and Gynecology of Ukraine*. – 2020. – №1(87): 16–22.
59. Spencer T.E., Dunlap K.A. Molecular mechanisms of oviduct development and differentiation. *Semin Reprod Med*. – 2018; 36(5): 368–374.
60. Motohashi T., Arai K., Yoshimoto H. Histogenesis of the human oviduct: an embryologic study using immunohistochemical markers. *J Anat*. – 2019. – 235(3): 500–512.
61. Sheth P., Pierson J., Mehta T. Molecular regulation of Müllerian duct development and differentiation. *Reproductive Sciences*. – 2021. – 28(6): 1597–1608.
62. Усенко Л.В., Сербіна О.Г. Вплив естрогенів на морфогенез маткових труб у пренатальному періоді. // Вісник морфології. – 2023. – Т. 29, №1. – С. 27–32.
63. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Springer; 2019.
64. Tulandi T, Saleh N. «Surgical Management of Tubal Infertility». *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2020; 32(3): 203–208.
65. Moore K.L., Persaud T.V.N., Torchia M.G. «The Developing Human: Clinically Oriented Embryology», 11th ed. Elsevier; 2020.
66. Acién P. «Embryological observations on the female genital tract». *Human Reproduction*. 1992;7(4):437–445.
67. Batool T., et al. «Congenital anomalies of the fallopian tubes and infertility». *Fertility and Sterility*. 2017; 107(6): 1428–1433.
68. Fatum M., et al. «Fallopian Tube Pathology and IVF Outcomes». *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018; 35: 1543–1550.

69. Strandell A., et al. «Hydrosalpinx and IVF outcome: A meta-analysis». *Human Reproduction*. 2000;15(11):2431–2435.
70. Vlahos N., et al. «Congenital anomalies of the female reproductive tract: a fresh look and new classification system». *Fertility and Sterility*. 2022; 118(2): 219–227.
71. Пилипенко С.М., Колеснікова Ю.О. Мікрохірургія в гінекології: основи анатомії та техніка втручань. – Київ: Медицина, 2020. – 192 с.
72. Koninckx P.R., Ussia A., Wattiez A. Pathogenesis of congenital anomalies of the fallopian tubes. *Gynecol Surg*. 2020;17(1):4–11.