

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ПИТАНЬ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ СТАТІ НА МОРФОЛОГІЧНИХ КАФЕДРАХ МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**Д.В. Проняєв, В.В. Кривецький, О.М. Бойчук**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:диференціація статі,
вольфові протоки,
мезонефральні протоки,
ембріон.Буковинський медичний
вісник. 2023. Т. 27, № 1 (105).
С. 79-84.**DOI:** 10.24061/2413-
0737.27.1.105.2023.14**E-mail:**

proniaiev@bsmu.edu.ua

Резюме. Вступ. Основною проблемою викладання процесів диференціації статі під час практичних занять є те, що усі біохімічні та генетично-детерміновані процеси диференціації статі освітлюються недостатньо або відірвані від супутніх морфологічних перетворень. Часто навчальні програми складаються лише з тем, в яких висвітлюються морфологічні процеси розвитку певної статі, уникаючи основного питання – біохімічні причини виникнення морфологічних перетворень.**Мета дослідження** – з'ясувати сучасний стан вивчення проблеми викладання теми «Диференціація статі» на медичних та біологічних факультетах вищих навчальних закладів України. Висвітлити власний досвід викладання теми «Диференціація статі» в Буковинському державному медичному університеті.**Матеріал і методи.** Навчально-методична праця базується на дослідженні 19 джерел зарубіжної наукової літератури з електронної бази "PubMed". Використовували методи порівняльного контент-аналізу та інформаційно-аналітичного аналізу.**Результати дослідження та їх обговорення.** Диференціація статі у людей та тваринах пов'язана з багатьма біохімічними процесами, які відбуваються на рівні генів та білків. Ось кілька біохімічних аспектів диференціації статі: гормони – є ключовими факторами, які впливають на диференціацію статі. У хлопчиків гонади виробляють тестостерон, а у дівчаток – естроген. Ці гормони сприяють розвитку різних органів та систем, включаючи репродуктивну систему. Генетичні механізми: у кожного організму є дві статеві хромосоми – X та Y. В осіб чоловічої статі - XY, а в осіб жіночої статі – XX. Гени, які знаходяться на цих хромосомах, впливають на розвиток різних аспектів статевої диференціації. Білки, які виробляються генами, відіграють важливу роль у диференціації статі. Наприклад, білок SRY відповідає за розвиток яєчок у хлопчиків, тоді як білок FOXL2 відповідає за розвиток яєчників у дівчаток.**Висновок.** Морфологічні процеси, які супроводжують диференціацію статі, безумовно є лише відображенням складних біохімічних перетворень, що забезпечують даний процес. На нашу думку, вивчення морфологічних перетворень не буде мати ефекту, якщо розглядати їх без прив'язки до біохімічних та генетичних процесів на молекулярному рівні.**EDUCATIONAL AND METHODOLOGICAL FUNDAMENTALS OF TEACHING ISSUES OF GENDER DIFFERENTIATION IN THE DEPARTMENTS OF MORPHOLOGY AT MEDICAL UNIVERSITY****D.V. Proniaiev, V.V. Kryvetskyi, O.M. Boichuk****Key words:** sex differentiation,
Wolffian ducts, mesonephric
ducts, embryo.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 1 (105). P. 79-
84.**Resume. Introduction.** The main problem in teaching the processes of gender differentiation during practical classes is that all biochemical and genetically determined processes of gender differentiation are insufficiently covered or detached from the accompanying morphological transformations. Often, educational programs consist only of topics that highlight the morphological processes of the development of a certain sex, avoiding the main questions - the biochemical causes of morphological transformations.**The purpose of the research** is to find out the current state of studying the problem of teaching the topic "Gender differentiation" at the medical and biological faculties of higher educational institutions of Ukraine and highlight our own experience in teaching the topic "Sex differentiation" at Bukovinian State Medical University.**Material and methods.** Educational and methodological practice is based on

researched 19 sources of foreign scientific literature from the electronic database "PubMed". The methods of comparative content analysis and information-analytical analysis were used.

Research results and their discussion. *Sex differentiation in humans and other animals is associated with many biochemical processes that occur at the level of genes and proteins. Here are some biochemical aspects of sex differentiation: Hormones are key factors that influence sex differentiation. In boys, the gonads produce testosterone, and in girls, estrogen. These hormones promote the development of various organs and systems, including the reproductive system. Genetic mechanisms: every organism has two sex chromosomes – X and Y. Males have XY, and females have XX. Genes on these chromosomes affect the development of various aspects of sexual differentiation. Proteins produced by genes play an important role in sex differentiation. For example, the SRY protein is responsible for the development of the testicles in boys, while the FOXL2 protein is responsible for the development of the ovaries in girls.*

Conclusion. *The morphological processes that accompany sex differentiation are certainly only a reflection of the complex biochemical transformations that ensure this process. In our opinion, the study of morphological transformations will not have an effect if we consider them without reference to biochemical and genetic processes at the molecular level.*

Вступ. Викладання ембріології є дуже важливим для розуміння закономірностей розвитку живих організмів. Ембріологія є наукою, яка вивчає процеси розвитку організмів з моменту зачаття до народження. Це допомагає студентам медичних та біологічних спеціальностей зрозуміти, як формуються та розвиваються органи і системи організму. Крім того, викладання ембріології є важливим для більш адекватного підходу до лікування різних захворювань. Знання про розвиток ембріона та дорослого організму можуть бути використані для розробки нових методів лікування різних захворювань, таких як вади розвитку, рак тощо. Крім того, викладання ембріології є важливим для розвитку наукових досліджень [1-3].

Дослідження диференціації статі є дуже важливим для розуміння багатьох аспектів розвитку та функціонування живих організмів. Диференціація статі – це процес, який відбувається на ранніх стадіях розвитку ембріона та визначає стать організму. Ось кілька причин, чому дослідження диференціації статі є важливим: 1) розуміння біологічних механізмів – дослідження диференціації статі дозволяє розуміти, як саме відбувається розвиток органів репродуктивної системи та які біологічні механізми цьому допомагають. Це може бути корисно для розробки нових методик лікування різних захворювань та природжених вад репродуктивної системи; 2) вивчення генетичних захворювань – дослідження диференціації статі дозволяє вивчати різні генетичні захворювання, які можуть впливати на розвиток репродуктивної системи. Це допомагає у вирішенні проблем, пов'язаних із бесплідністю, вадами розвитку та іншими захворюваннями; 3) розвиток нових методів контрольованої репродукції – дослідження диференціації статі може допомогти в розробці нових методів контрольованої репродукції, таких як штучне запліднення, трансплантація органів репродуктивної системи тощо; 4) застосування в трансгенних технологіях – дослідження диференціації статі може бути корисним у створенні трансгенних тварин для проведення різних

наукових досліджень [4-6]. Диференціація статі в людей та тваринах пов'язана з багатьма біохімічними процесами, які відбуваються на рівні генів та білків. Ось кілька біохімічних аспектів диференціації статі: гормони – є ключовими факторами, які впливають на диференціацію статі. У хлопчиків гонади виробляють тестостерон, а в дівчаток – естроген. Ці гормони сприяють розвитку різних органів та систем, включаючи репродуктивну систему. Генетичні механізми: у кожного організму є дві статеві хромосоми – X та Y. В осіб чоловічої статі XY, а в осіб жіночої статі – XX. Гени, які знаходяться на цих хромосомах, впливають на розвиток різних аспектів статевої диференціації. Білки, які виробляються генами, відіграють важливу роль у диференціації статі. Наприклад, білок SRY відповідає за розвиток яєчок у хлопчиків, тоді як білок FOXL2 відповідає за розвиток яєчників у дівчаток. Епігенетика – це процес, який впливає на активність генів, не змінюючи послідовності ДНК. Наприклад, метилювання ДНК може вплинути на те, які гени будуть активні та які – ні, що може відігравати важливу роль у диференціації статі [7-10].

Усі ці біохімічні аспекти диференціації статі взаємодіють між собою, що дозволяє формувати різні органи та системи, які відповідають за диференціацію статі [11].

Основною проблемою викладання процесів диференціації статі під час практичних занять є те, що усі біохімічні та генетично-детерміновані процеси диференціації статі висвітлюються недостатньо або відірвані від супутніх морфологічних перетворень. Часто навчальні програми складаються лише з тем, в яких висвітлюються морфологічні процеси розвитку певної статі, уникаючи основного питання – біохімічні причини виникнення морфологічних перетворень.

Мета дослідження – з'ясувати сучасний стан вивчення проблеми викладання теми «Диференціація статі» на медичних та біологічних факультетах вищих навчальних закладів України. Ознайомити читачів з

унікальною інформацією з іноземних джерел про особливості викладання даної теми в закордонних навчальних закладах. Проаналізувати якомога більше джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури. Висвітлити власний досвід викладання теми «Диференціація статі» в Буковинському державному медичному університеті.

Матеріал і методи. Навчально-методична праця базується на дослідженні 19 джерел зарубіжної наукової літератури з електронної бази "PubMed". Використовували методи порівняльного контент-аналізу та інформаційно-аналітичного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. У розвитку чоловічої статі, основну роль відіграють процеси перетворення мезонефральних проток. Вольфові протоки (ВП), або мезонефральні протоки, є парними ембріональними структурами, які є попередниками чоловічих внутрішніх статевих органів і також беруть участь у початковому розвитку ниркової системи обох статей. Вольфові протоки розвиваються в ембріонів чоловічої та жіночої статі, але їх розвиток прогресує лише в чоловіків під впливом тестостерону і вони дають початок придатку яєчка, сім'явиносним протокам і сім'яним пухирцям. Хоча розвиток ВП у внутрішні статеві органи чоловіків залежить від концентрації тестостерону, існує динамічна і складна взаємодія андрогенів, факторів росту, експресії генів в епітелії проток і мезенхіми для правильного формування чоловічої репродуктивної системи [12].

ВП розвиваються з проміжної мезодерми в краніокаудальному напрямку. Вони прямують від переднефральної протоки біля майбутніх зачатків передніх кінцівок каудально до клоаки. ВП стимулюють ріст мезонефральних каналців у вигляді мезенхімальних проліферацій, які поширюються на епітеліальні клітини гонад у чоловіків і жінок. У дослідженнях на мишах і щурах чотири-шість пар краніальних мезонефральних каналців утворюються як вирости ВП, але більшість каудальних каналців ніколи не зливаються з ВП, а натомість диференціюються подібно до метанефральних нефронів. Зачаток сечовода відходить від ВП ззаду і дає початок пронефросам, мезонефросам і метанефросам зачатків нирки шляхом взаємодії з метанефральною мезенхімою. Пронефрос і мезонефрос дегенерують після їх розвитку в особин жіночої статі, але в чоловіків мезонефральні каналці стають попередниками придатків яєчка та еферентних проток [13].

Багато генів і факторів росту мають вирішальне значення для правильного формування ВП. Відомо, що *Rax2* і *Rax8* (в кінці статті надано коротку характеристику усім генам, що беруть участь у процесах диференціації статі) – гени, що кодують тканинносPECIFIC транскрипційні фактори, що містять парний, зазвичай частковий домен, викликають утворення ВП, а *Lim1* – гомеодоменний фактор транскрипції необхідний для розширення ВП. *Rax2*, *Rax8*, *Emx2* і *Lim1* експресуються в конденсованому нефронному канаті та необхідні для тубулогенезу та розвитку ВП. *WT-1* і *Six1* також експресуються в нефрогенній мезенхімальній конденсації. Встановлено, що особи без експресії *WT-1*

або *Six-1* не мають каудальних мезонефральних каналців. Особи з нульовим *Emx2* мають регулярне формування ВП до тих пір, поки протоки не дегенерують, що призводить до порушення формування нирок і репродуктивної системи. Особи з нульовою мутацією *Gata3* також мають дефекти ініціації ВП. Білок *Fgf8* – належить до факторів росту, мітогенів, білків розвитку, який індукується проміжною мезодермою, також має важливе значення. Його відсутність призводить до відсутності краніальних мезонефросів і мезонефральних каналців. Під час мезонефрального розвитку мезенхіма експресує *Fgfr1*, тоді як епітелій експресує *Fgfr2*, підтримуючи таким чином розвиток ВП і мезонефральної мезенхіми. *Fgfr2*, імовірно, стимулює розвиток каудальної частини ВП, керуючи проліферацією клітин. Відсутність факторів транскрипції білків *Foxc1* і *Foxc2*, і *Shh* призводить до додаткового утворення мезонефральних каналців, що свідчить про те, що ці гени мають супресивний вплив на розвиток мезонефральних каналців. Вплив ретиноєвої кислоти також має вирішальне значення для розвитку ВП, оскільки нульові мутації в рецепторах ретиноєвої кислоти α і γ можуть викликати агенезію або дисплазію придатка яєчка, сім'явиносних проток і сім'яних пухирців [14].

Епітелій WD також експресує *Wnt9b*, а *Wnt7b* виявляється, починаючи з 9-го дня ембріонального розвитку. Відсутність експресії *Wnt9b* корелює з відсутністю мезонефральних каналців та придатка яєчка при народженні, а β -катенін-залежна передача сигналів *Wnt* шляхом, викликає утворення мезонефральних каналців у особин із нульовим значенням *Wnt9b*. Під час формування метанефральної нирки пригнічення *Wnt9b* впливає на полярність епітеліальних клітин і збільшує діаметр каналців [15].

В осіб чоловічої статі мезонефрос є попередником чоловічого статевого тракту, тоді як у осіб жіночої статі мезонефрос регресує. Після диференціації статі клітини яєчок – Лейдига виробляють тестостерон, який необхідний для стабілізації ВП. Однак деякі дослідження показують, що андрогенів, які транспортуються системним кровообігом, достатньо для запобігання регресії ВП. Андрогени діють на рецептори андрогенів і фактори росту, такі як FGF та епідермальний фактор росту, що забезпечує розвиток передміхурової залози та ВП. Після стабілізації ВП їх видовження залежить від експресії андрогенів і сигналізації фактора росту. *Inhba* є паракринним фактором, який контролює загортання епітелію в передній частині ВП. *Pkd1*, імовірно, бере участь у сигналізації трансдукції факторів росту та динаміки цитоскелета [16].

Дослідження показують, що експресія деяких генів гомеобоксу в певних ділянках має вирішальне значення для диференціації ВП у придатки яєчка, сім'явиносні протоки та сім'яні пухирці [17].

ВП розвиваються в чоловічих і жіночих ембріонів і є зачатками розвитку нирок. Однак у чоловіків, вплив адекватної кількості андрогенів є критичним для розвитку внутрішніх статевих органів чоловіка з ВП. Диференційована чоловіча статеві залоза повинна

Проблеми вищої медичної освіти

функціонувати внутрішньоутробно, щоб підтримувати типовий розвиток ВП. Таким чином, у жінок статеві залози диференціюються в яєчники, а відсутність тестостерону, що секретується клітинами Лейдига, призводить до поступової регресії ВП. Однак невеликі включення або залишки ВП можуть зберігатися в ембріонів жіночої статі. Наприклад, довгий час вважалося, що парауретральні залози (або залози Скена) гомологічні в розвитку з чоловічою простатою, що розвинулась з ВП. Крім того, у самок може бути присутнім видимий залишок мезонефральних каналців, похідних від ВП, який називається епоофорон. Подовжений залишок мезонефральних каналців, що лишилися від ВП, також може зберігатися як протока Гартнера або кіста в бічній стінці піхви. Ці ураження є доброякісними і не загрожують життю [8, 11].

Деякі вади можуть виникнути в результаті неправильного розвитку ВП. Наприклад, вроджена двобічна відсутність сім'яносних проток, що вирізняється відсутністю тіла і хвоста придатка яєчка, сім'яносних проток і сім'яних пухирців, трапляється в 1-2 % випадків чоловічого безпліддя. Однак у людей з цим розладом зберігається видима голівка придатка яєчка з нормальною функцією. Мутації в гені трансмембранного регулятора провідності муковісцидозу становлять 80 % випадків, і рання обструкція ВП дегідратованим секретом, імовірно, спричиняє відсутність більш дистальних похідних ВП. Голівка придатка яєчка експресує високі рівні CFTR, а порушення функції CFTR у голівці придатка може спричинити обструкцію кровотоку в дистальніших ділянках внутрішніх статевих органів чоловіка [12, 18].

Важкі мутації в рецепторі андрогену також можуть викликати синдром повної нечутливості до андрогенів, коли пацієнти зазвичай мають зовнішні жіночі статеві органи, однак деякі похідні ВП іноді наявні в цих пацієнтів, і ці мутантні рецептори андрогену реагують на високі концентрації тестостерону в ВП *in vivo*, але не на зниження концентрації андрогенів у зовнішніх статевих органах [15].

Дефіцит 17 β -гідроксистероїддегідрогенази є ще одним захворюванням, пов'язаним із ВП. Пацієнти з цим станом мають порушення перетворення андростендіону в тестостерон і зазвичай мають зовнішні жіночі статеві органи при народженні. Однак у людей з цим станом зазвичай розвинені придатки яєчка і сім'япротоковий проміжок. Попередні дослідження продемонстрували, що в пацієнтів із цим станом рівень тестостерону в 15-70 разів нижчий, а рівень андростендіону в 15-20 разів вищий, ніж у звичайних пацієнтів, чого може бути достатньо для стабілізації ВП, оскільки рецептори андрогену здатні зв'язуватися з андростендіоном з меншою силою, ніж із тестостероном [12, 14, 19].

Пацієнти з дефіцитом 5- α -редуктази також мають легку або тяжку недостатню вірилізацію зовнішніх статевих органів при народженні, оскільки тестостерон не перетворюється ефективно на дигідротестостерон внутрішньоутробно. Однак розвиток ВП є нормальним, враховуючи, що розвиток ВП чоловічих репродуктивних органів залежить від тестостерону, який наявний у

нормальних або високих концентраціях у цих пацієнтів [4, 7, 14].

Мутації рецептора лютеїнізуючого гормону також можуть призвести до гіпоплазії клітин Лейдига та різноманітних порушень розвитку статі. Пацієнти з цими мутаціями часто мають низьку концентрацію тестостерону та жіночі зовнішні статеві органи з нормальними додатками яєчка та сім'яною протокою [19].

PAX2 (англ. Paired box 2) – білок, що кодується однойменним геном, який розміщений у людини на короткому плечі 10-ї хромосоми. За функціями, кодований геном білок належить до фосфопротеїнів – білків розвитку. Цей білок бере участь у таких біологічних процесах: транскрипція та її регуляція, диференціація клітин та альтернативний сплайсинг.

PAX8 (англ. Paired box 8) – білок, який кодується однойменним геном, що розміщений у людини на короткому плечі 2-ї хромосоми. За функціями, кодований геном білок має належність до білків розвитку, фосфопротеїнів. Цей білок бере участь у таких біологічних процесах: транскрипція та її регуляція, поліморфізм, диференціація, альтернативний сплайсинг.

Lim-1 є гомеобоксним фактором транскрипції. Цей транскрипційний фактор міститься у дорослих у мозочку, нирках і головному мозку, але відіграє більшу роль у розвитку голови плода та репродуктивного тракту жінки. Lim-1 також необхідний для розвитку жіночого репродуктивного тракту, оскільки він спричиняє збереження мюллерових проток, які згодом перетворюються на маткові труби, матку, шийку матки та піхву. Без експресії Lim-1 утворення епітеліальних і мезенхімальних клітин репродуктивного тракту не відбудеться. У той час як яєчники будуть розвиватися, особи жіночої статі будуть розвиватися без матки та маткових труб.

EMX2 (англ. Empty spiracles homeobox 2) – білок, що кодується однойменним геном. Розміщений у людини на короткому плечі 10-ї хромосоми. За функцією, кодований геном білок має належність до білків розвитку. Бере участь у альтернативному сплайсингу. Даний білок експресується в дорсальній частині головного мозку. Є геном, що контролює нефрогенез і порушення статевого розвитку у ссавців та транспорт або трансляцію мРНК.

WT1 (англ. Wilms tumor 1) – білок, що кодується однойменним геном, який розміщений у людини на короткому плечі 11-ї хромосоми. Задіяний у транскрипції та її регуляції й альтернативному сплайсингу. Має сайт для зв'язування з іоном цинку, іонами металів, ДНК, РНК. Розміщений у цитоплазмі, ядрі.

SIX1 (англ. SIX homeobox 1) – білок, що кодується однойменним геном, який розміщується у людини на короткому плечі 14-ї хромосоми. За функціями, кодований геном білок належить до білків розвитку, активаторів, репресорів, фосфопротеїнів. Задіяний у транскрипції та її регуляції та апоптозі.

GATA3 (англ. GATA binding protein 3) – білок, що кодується однойменним геном, розміщується у людини на короткому плечі 10-ї хромосоми. За функціями,

кодований геном білок належить до фосфопротейнів та активаторів. Задіяний у транскрипції та її регуляції, альтернативному сплайсингу, забезпечує процеси імунітету. Білок має сайт для зв'язування з ДНК, іоном цинку та іонами металів.

FGF8 (англ. Fibroblast growth factor 8) – білок, що кодується однойменним геном, який розміщується у людини на короткому плечі 10-ї хромосоми. За функціями, кодований геном білок має належність до білків розвитку, мітогенів та факторів росту. Задіяний у диференціації клітин та альтернативному сплайсингу.

FGFR1 (англ. Fibroblast growth factor receptor 1) – білок, що кодується однойменним геном, який у людини розміщений на короткому плечі 8-ї хромосоми. За функціями, кодований геном білок належить до кіназ, трансфераз, фосфопротейнів, рецепторів, тирозинових протеїназ. Задіяний як у транскрипції та її регуляції та альтернативному сплайсингу.

FGFR2 (англ. Fibroblast growth factor receptor 2) – білок, що кодується однойменним геном, який у людини розміщений на короткому плечі 10-ї хромосоми. За функціями, кодований даним геном білок має належність до тирозинових протеїназ, трансфераз, фосфопротейнів, кіназ, рецепторів. Задіяний у апоптозі та альтернативному сплайсингу. Відіграє важливу роль у ембріональному розвитку та відновленні тканин, особливо кісток і кровоносних судин.

FOXC1 (англ. Forkhead box C1) – білок, що кодується однойменним геном, який розміщений у людини на короткому плечі 6-ї хромосоми. За функцією, кодований геном білок належить до фосфопротейнів. Задіяний у транскрипції та її регуляції. Є критичним компонентом розвитку серця та кровоносних судин, а також сегментації параксильної мезодерми та утворення сомітів.

FOXC2 (англ. Forkhead box C2) – білок, що кодується однойменним геном, який розміщується у людини на короткому плечі 16-ї хромосоми. Кодований даним геном білок, за функціями, має належність до білків розвитку, фосфопротейнів та активаторів. Задіяний у транскрипції та її регуляції. Є критичним компонентом розвитку серця та кровоносних судин, а також сегментації параксильної мезодерми та утворення сомітів. Необхідний під час раннього розвитку нирок, включаючи диференціювання подоцитів і дозрівання базальної мембрани клубочка. Він також бере участь у ранньому розвитку серця.

SHH (англ. Sonic hedgehog) – білок, що кодується однойменним геном, який розташовується у людини на короткому плечі 7-ї хромосоми. За функціями, кодований геном білок належить до протеаз, білків розвитку та гідролаз. Білок має сайт для зв'язування з іонами металів, кальцію та цинку. Розміщується у клітинній мембрані. Секретується назовні. Відіграє ключову роль у формуванні мозку, регулюванні органогенезу хребетних, наприклад, в утворенні пальців на кінцівках.

WNT9B (англ. Wnt family member 9B) – білок, що кодується однойменним геном, який у людини розміщений на короткому плечі 17-ї хромосоми. За функцією, кодований геном білок належить до білків

розвитку. Задіяний у сигнальному шляху Wnt. Wnt9 є критичним для морфогенезу нефрону.

WNT7B (англ. Wnt family member 7B) – білок, що кодується однойменним геном, який розміщується у людини на короткому плечі 22-ї хромосоми. За функцією, кодований геном білок належить до білків розвитку. Задіяний у сигнальному шляху Wnt. Wnt7b є сигнальним білком, який відіграє вирішальну роль у багатьох процесах розвитку, включаючи формування плаценти, легенів, очей, дендритів і кісток разом із розвитком нирок. Основна роль Wnt7b полягає у встановленні кортико-медулярної осі епітеліальної організації. Встановлення кортико-медулярної осі відіграє істотну роль для розвитку медулярного компонента нирки.

FGF – Фактори зростання фібробластів, відносяться до сімейства факторів росту, що беруть участь в ангіогенезі, загоєнні ран та ембріональному розвитку.

CFTR (англ. – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) Трансмембранний регулятор муковісцидозу – білок, що бере участь у транспорті іонів хлору через мембрану клітини, а також назву гена, що кодує цей білок. Ген CFTR знаходиться на довгому плечі 7-ї хромосоми. Мутації в гені CFTR призводять до виникнення захворювання на муковісцидоз, а також можуть бути причиною чоловічого безпліддя.

17-β-гідроксистероїдегідрогенази (17β-HSD) – група алкогольоксидоредуктаз, що каталізують дегідровання 17-гідроксистероїдів у процесі стероїдогенезу.

5-α-редуктаза – фермент людини, що бере участь у стероїдогенезі. У геномі людини містяться три гени, що кодують різні ізоформи 5-α-редуктази: SRD5A1 і SRD5A2, SRD5A3, вони розташовані відповідно на п'ятій та другій хромосомах.

Клітини Лейдига (лат. endocrinocytus interstitiales testis), або ендокриноцити яєчка – продукують тестостерон – основний чоловічий статевий гормон.

Висновок. Морфологічні процеси, які супроводжують диференціацію статі, безумовно є лише відображенням складних біохімічних перетворень, що забезпечують даний процес. На нашу думку, вивчення морфологічних перетворень не буде мати ефекту, якщо розглядати їх без прив'язки до біохімічних та генетичних процесів на молекулярному рівні.

References

1. Yu M, Wang SM. Embryology, Wolffian Ducts. [Updated 2022 Apr 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557818>.
2. Hannema SE, Hughes IA. Regulation of Wolffian duct development. *Horm Res.* 2007;67(3):142-51. Doi: 10.1159/000096644.
3. Pedersen A, Skjong C, Shawlot W. Lim 1 is required for nephric duct extension and ureteric bud morphogenesis. *Dev Biol.* 2005 Dec 15;288(2):571-81. Doi: 10.1016/j.ydbio.2005.09.027.
4. Murashima A, Xu B, Hinton BT. Understanding normal and abnormal development of the Wolffian/epididymal duct by using transgenic mice. *Asian J Androl.* 2015 Sep-Oct;17(5):749-55. Doi: 10.4103/1008-682X.155540.

Проблеми вищої медичної освіти

5. Khmara TV, Ryznichuk MA, Strizhakovskaya LA. Sex-Related Differences in Urethra Development in Human Embryos. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2018;49(2):101-7.
6. Grote D, Souabni A, Busslinger M, Bouchard M. Pax 2/8-regulated Gata 3 expression is necessary for morphogenesis and guidance of the nephric duct in the developing kidney. *Development*. 2006 Jan;133(1):53-61. Doi: 10.1242/dev.02184.
7. Poladia DP, Kish K, Kutay B, Hains D, Kegg H, Zhao H, et al. Role of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the metanephric mesenchyme. *Dev Biol*. 2006 Mar 15;291(2):325-39. Doi: 10.1016/j.ydbio.2005.12.034.
8. Okazawa M, Murashima A, Harada M, Nakagata N, Noguchi M, Morimoto M, et al. Region-specific regulation of cell proliferation by FGF receptor signaling during the Wolffian duct development. *Dev Biol*. 2015 Apr 01;400(1):139-47. Doi: 10.1016/j.ydbio.2015.01.023.
9. Kume T, Deng K, Hogan BL. Murine forkhead/winged helix genes *Foxc1* (*Mf1*) and *Foxc2* (*Mfh1*) are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development*. 2000 Apr;127(7):1387-95. Doi: 10.1242/dev.127.7.1387.
10. Murashima A, Akita H, Okazawa M, Kishigami S, Nakagata N, Nishinakamura R, et al. Midline-derived *Shh* regulates mesonephric tubule formation through the paraxial mesoderm. *Dev Biol*. 2014 Feb 01;386(1):216-26. Doi: 10.1016/j.ydbio.2013.12.026.
11. Karner CM, Chirumamilla R, Aoki S, Igarashi P, Wallingford JB, Carroll TJ. *Wnt9b* signaling regulates planar cell polarity and kidney tubule morphogenesis. *Nat Genet*. 2009 Jul;41(7):793-9. Doi: 10.1038/ng.400.
12. Shima Y, Miyabayashi K, Haraguchi S, Arakawa T, Otake H, Baba T, et al. Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes. *Mol Endocrinol*. 2013 Jan;27(1):63-73. Doi: 10.1210/me.2012-1256.
13. Donjacour AA, Thomson AA, Cunha GR. FGF-10 plays an essential role in the growth of the fetal prostate. *Dev Biol*. 2003 Sep 01;261(1):39-54. Doi: 10.1016/s0012-1606(03)00250-1.
14. Tomaszewski J, Joseph A, Archambeault D, Yao HH. Essential roles of inhibin beta A in mouse epididymal coiling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jul 03;104(27):11322-7.
15. Nie X, Arend LJ. *Pkd1* is required for male reproductive tract development. *Mech Dev*. 2013 Nov-Dec;130(11-12):567-76. Doi: 10.1016/j.mod.2013.07.006.
16. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, Harris DH, Maher TA, Oates RD. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest*. 2000 Oct;118(4):1059-62. Doi: 10.1378/chest.118.4.1059.
17. Hannema SE, Scott IS, Hodapp J, Martin H, Coleman N, Schwabe JW, Hughes IA. Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5815-22. Doi: 10.1210/jc.2004-0709.
18. Chen F, Knecht K, Leu C, Rutledge SJ, Scafanas A, Gambone C, et al. Partial agonist/antagonist properties of androstenedione and 4-androsten-3beta,17beta-diol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 Aug;91(4-5):247-57. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.04.009.
19. Chu L, Li J, Liu Y, Hu W, Cheng CH. Targeted gene disruption in zebrafish reveals noncanonical functions of LH signaling in reproduction. *Mol Endocrinol*. 2014 Nov;28(11):1785-95. Doi: 10.1210/me.2014-1061.

Відомості про авторів

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

Кривецький Віктор Васильович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <http://orcid.org/0000-0002-9902-1113>.

Бойчук Олег Михайлович – канд. мед. наук, асистент кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7226-0803>.

Information about the authors

Proniaiev Dmytro Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>.

Kryvetskyi Viktor Vasyliovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <http://orcid.org/0000-0002-9902-1113>.

Boichuk Oleh Mykhailovych – Candidate of Medical Sciences, assistant at the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-7226-0803>.

Надійшла до редакції 12.12.22

Рецензент – проф. Савка І.Г.

© Д.В. Проняєв, В.В. Кривецький, О.М. Бойчук, 2023