

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 5

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Электронная версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-51-95; эл. почта: [info@irbis.ru](mailto:info@irbis.ru).

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.166>

# Мукоцилиарный аппарат маточных труб и патогенетические аспекты его нарушений, их роль в бесплодии и перспективы коррекции (аналитический обзор)

**В.И. Кобылянский**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»;  
Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4

**Для контактов:** Вячеслав Иванович Кобылянский, e-mail: [kobylyansky@mail.ru](mailto:kobylyansky@mail.ru)

## Резюме

**Введение.** Одним из ключевых механизмов и звеньев в функционировании репродуктивной системы женщины является мукоцилиарный аппарат (МЦА) маточных труб (МТр). Огромная роль его нарушений в патогенезе заболеваний репродуктивных органов и бесплодия, с одной стороны, и недостаточная изученность и освещенность этой темы в литературе, с другой, явились иницилирующими факторами для проведения настоящей работы.

**Цель исследования:** усовершенствовать представления о МЦА репродуктивных органов и о роли его нарушений в развитии заболеваний и бесплодия, а также выявить возможные перспективы коррекции этих нарушений.

**Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций и анализ литературных данных путем использования различных научных баз, включая Index Medicus, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library и российские профильные журналы, касающиеся гинекологии, акушерства и репродукции. Поиск осуществлялся за значительный период времени – с 1980 по 2020 гг.

**Результаты.** Анализ позволил в оригинальном разрезе показать морфофункциональные, структурно-генетические особенности и другие важные аспекты МЦА МТр. Продемонстрировано влияние различных факторов в развитии разного рода патологического процесса, в том числе способного стать причиной бесплодия. Кроме того, отражено состояние МЦА МТр на фоне заболеваний, включая генетически детерминированные.

**Заключение.** Роль нарушений МЦА МТр в развитии патологического процесса и бесплодия значительна и заслуживает пристального внимания, поскольку эти нарушения нередко не диагностируются стандартными методами и требуют для их верификации использования морфофункциональных способов исследования. Рассматриваются перспективы диагностики и коррекции нарушений МЦА МТр.

**Ключевые слова:** мукоцилиарный аппарат, МЦА, мукоцилиарная система, маточные трубы, реснички и слизь маточных труб, нарушения и бесплодие

**Для цитирования:** Кобылянский В.И. Мукоцилиарный аппарат маточных труб и патогенетические аспекты его нарушений, их роль в бесплодии и перспективы коррекции (аналитический обзор). *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(5):586–598. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.166>.

## Mucociliary apparatus of the fallopian tubes and related pathogenetic aspects contributing to infertility and prospects for correction (analytical review)

**Vyacheslav I. Kobylyansky**

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
32 bldg. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya Str., Moscow 105077, Russia

**Corresponding author:** Vyacheslav I. Kobylyansky, e-mail: [kobylyansky@mail.ru](mailto:kobylyansky@mail.ru)

**Abstract**

**Introduction.** The mucociliary apparatus (MCA) of the fallopian tubes (MТр) represents one of the key mechanisms and arms in functioning of female reproductive system. A prominent role of impaired MCA in the pathogenesis of reproductive system diseases and infertility, on the one hand, as well as insufficient knowledge and elucidation of this topic, on the other hand, spurred current study.

**Aim:** to improve our understanding about a role for reproductive system MCA and its impairment in developing diseases and infertility, as well as to identify potential perspectives for their correction.

**Materials and Methods.** We searched for publications and analyzed literature data from 1980 to 2020 using various scientific databases, including Index Medicus, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library and Russian scholarly journals related to gynecology, obstetrics and reproduction.

**Results.** The analysis conducted allowed to originally assess the morpho-functional, structural-genetic features and other important aspects of MCA MТр. In addition, we demonstrated an impact of various factors on developing diverse types of pathological processes, including those capable of causing infertility. Moreover, we also elucidated a state of MCA MТр coupled to various diseases, including genetically determined disorders.

**Conclusion.** The role of impaired MCA MТр in developing pathological process and infertility was of tremendous importance and deserves close attention, because they are often remained undiagnosed by standard methods and require use of morphological and functional research methods for verification. Perspectives for diagnostics and correction of MCA MТр disorders are further discussed.

**Keywords:** mucociliary apparatus, MCA, mucociliary system, fallopian tubes, cilia and mucus of the fallopian tubes, disorders and infertility

**For citation:** Kobylansky V.I. Mucociliary apparatus of the fallopian tubes and related pathogenetic aspects contributing to infertility and prospects for correction (analytical review). *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):586–598. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.166>.

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Мукоцилиарный аппарат (МЦА) маточных труб (МТр) является одним из ключевых механизмов и звеньев функции репродуктивной системы.
- ▶ Нарушения МЦА играют огромную роль в патогенезе заболеваний репродуктивной системы и бесплодия.
- ▶ Недостаточная изученность и освещенность проблемы МЦА в литературе является иницирующим фактором для проведения работы в этом направлении.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Усовершенствованы представления о МЦА репродуктивных органов и роли его нарушений в развитии заболеваний и бесплодия.
- ▶ Продемонстрировано влияние различных факторов в развитии разного рода патологического процесса, в том числе способного стать причиной бесплодия.
- ▶ Акцентируется внимание на нарушении функциональной проходимости МТр.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Полученные данные способствуют совершенствованию морфофункциональных способов исследования МТр.
- ▶ Полученные данные позволят оптимизировать подход к восстановлению проходимости МТр и лечению бесплодия.
- ▶ Представлены перспективы морфофункционального исследования МТр и решения проблемы бесплодия.

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ The mucociliary apparatus (MCA) of the fallopian tubes (MТр) is one of the key mechanisms and arms in functioning of the reproductive system.
- ▶ MCA disorders play a tremendous role in the pathogenesis of reproductive system diseases and infertility.
- ▶ Insufficient knowledge and elucidation of the MCA aspect in available publications spur further investigations.

**What are the new findings?**

- ▶ Improved understanding about a role for reproductive system MCA and its impairment in developing diseases and infertility
- ▶ Diverse factors impacting development of various pathological processes, including those capable of causing infertility were demonstrated.
- ▶ Attention is focused on impaired MТр functional patency.

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ The data obtained contribute to improving morpho-functional methods for examining MТр.
- ▶ The data obtained would allow to optimize an approach to restore MТр patency and treating infertility.
- ▶ The perspectives of MТр morpho-functional research and providing solutions for curing infertility are presented.

## Введение / Introduction

Известно, что в основе многих заболеваний репродуктивных органов лежит острый или хронический воспалительный процесс. Последний, в свою очередь, является лидирующей причиной бесплодия среди многообразия этиологических факторов, включающих воздействие табачного дыма, влияние алкоголя и другие причины [1]. Однако научные и практические медицинские работники далеко не всегда представляют, какие морфофункциональные факторы лежат в основе этого, на основании чего отдается предпочтение тому или иному методу диагностики и лечения, почему, как бы банально это ни звучало, курение табака и употребление алкоголя губительны для женского здоровья и значительно снижают шансы на беременность и т. д.

Одним из важных механизмов, обеспечивающих нормальное состояние репродуктивной системы и физиологический процесс беременности, является мукоцилиарный аппарат (МЦА) маточных труб (МТр). Его нарушения под влиянием вышеуказанных причин играют немалую, а порой и ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний органов репродукции и в бесплодии. Тем не менее данной проблеме уделяют далеко не достаточное внимание, хотя ее решение, очевидно, обладает немалыми потенциальными возможностями, которые позволили бы повысить эффективность консервативного лечения вышеуказанной патологии и снизить частоту хирургических вмешательств или же оптимизировать их [2]. Все вышеизложенное и инициировало сделать обзор по настоящей проблеме с современных позиций.

**Цель исследования:** усовершенствовать представления о МЦА репродуктивных органов и о роли его на-

рушений в развитии заболеваний и бесплодия, а также выявить возможные перспективы коррекции этих нарушений.

## Материалы и методы / Materials and Methods

Методологическая база исследования основывалась на анализе состояния проблемы путем использования различных баз литературных данных, включая Index Medicus, Scopus, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library и российские соответствующие профильные журналы, касающиеся гинекологии, акушерства и репродукции. Анализировались полнотекстовые литературные источники, в том числе результаты оригинальных исследований. Поиск осуществлялся, учитывая характер проблемы, за значительный период времени – с 1980 по 2020 г. Также были включены 3 статьи более ранних исследований в силу их приоритетности. Одна из них касалась направленного изучения моторной способности МТр. Две других включали пионерскую работу, отражающую открытие в 1902 г. новой нозологии, описанную, в том числе и с позиции генетики, киевским врачом Российской империи А.Н. Зивертом в газете «Русский врач» и лишь спустя 31 год более подробно изложенную шведским исследователем М. Kartagener. Ключевые слова и словосочетания использовались на русском и английском языках и были представлены такими словосочетаниями, как «мукоцилиарный аппарат», «мукоцилиарная система», «маточные трубы», «реснички и слизь маточных труб», «нарушения и бесплодие», «mucociliary apparatus», «mucociliary system», «fallopian tubes», «cilia and mucus of the fallopian tubes», «disorders and infertility».

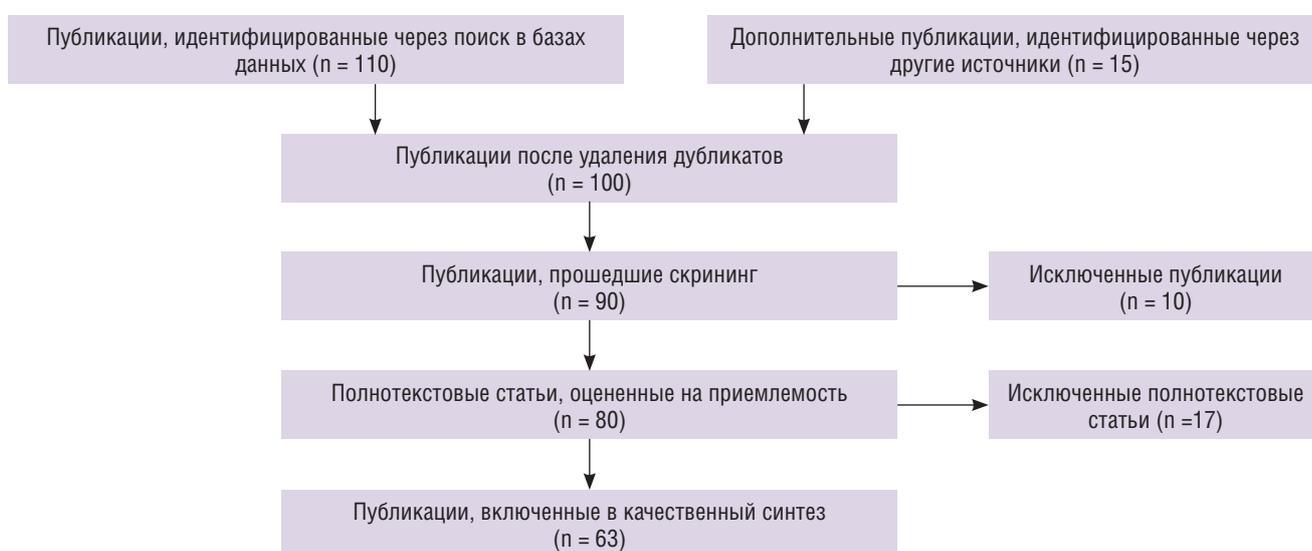


Рисунок 1. Схема отбора публикаций.

Figure 1. A scheme for publication selection.

Произведен отбор для анализа только полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров (рис. 1). Выбор информации производился исследователем самостоятельно. Выбранные литературные данные систематизировались и в дальнейшем использовались для подготовки обзорной статьи.

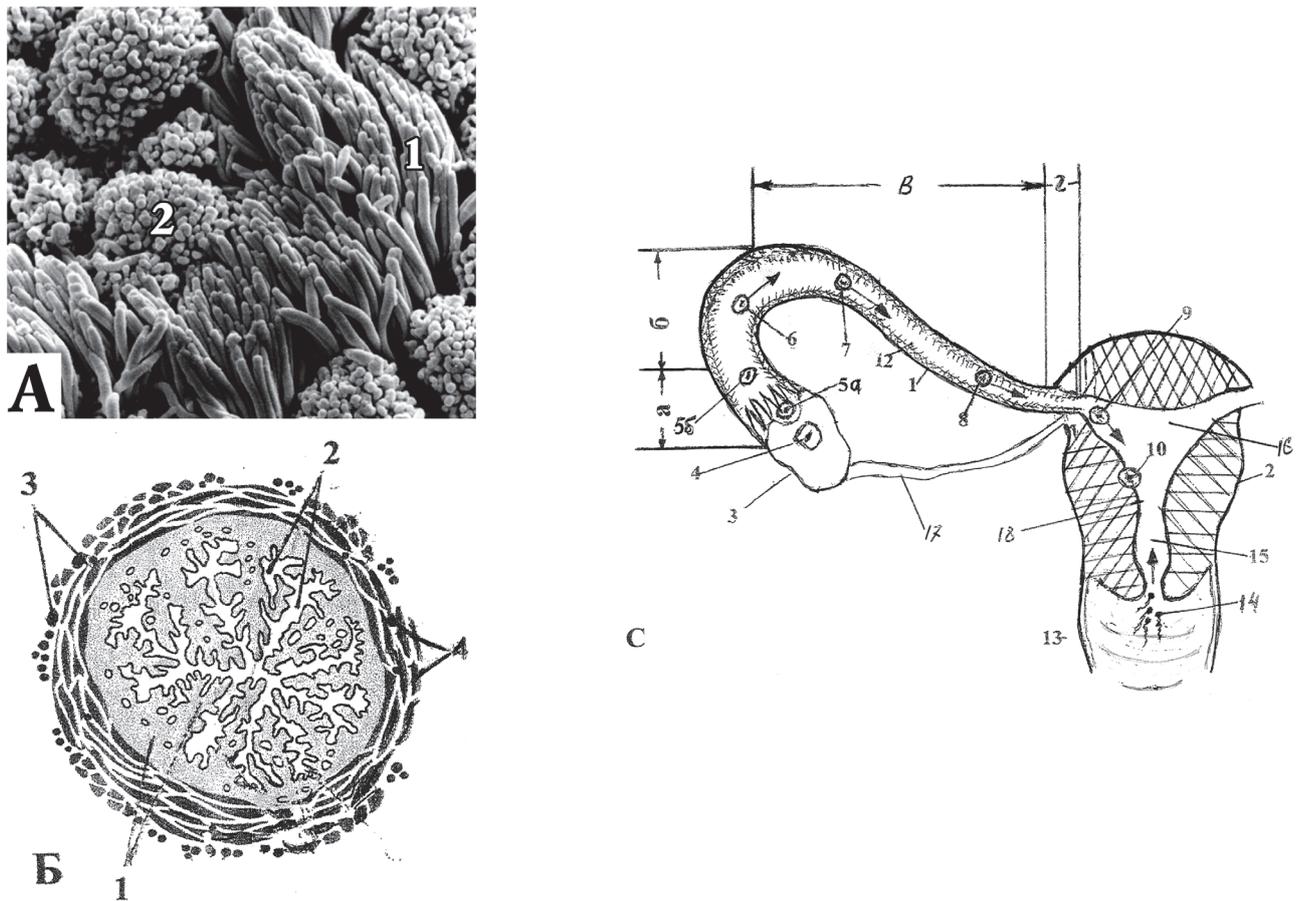
## Результаты и обсуждение / Results and Discussion

### Морфофункциональные и структурно-генетические аспекты и особенности мукоцилиарного аппарата разных отделов репродуктивных органов / Morphofunctional and structural-genetic aspects and features of the mucociliary apparatus of different parts of the reproductive system

Как показал проведенный анализ литературных данных, функция репродуктивных органов, как и ряда других органов и систем, в том числе головного мозга, органов зрения, почек, а также бронхолегочной системы, во многом определяется подвижными цитоплазматическими выростами эпителия, которые включают аксонемальные структуры и относятся к органоидам специального назначения [3]. В женской репродуктивной системе они представлены ресничками (англ. cilia), которые являются образованиями мерцательных клеток, входящих в состав однорядного цилиндрического эпителия слизистой оболочки МТр, являющейся парным образованием и представленной (как и в проводящих дыхательных путях) однослойным цилиндрическим эпителием (рис. 2).

Реснички составляют высокую численную плотность ( $\approx 1$  млн на 1 см) и находятся в постоянном однонаправленном движении в сторону матки. Между клетками реснитчатого эпителия находятся секреторные (бокаловидные) клетки, продуцирующие вязкую жидкость (mucus), покрывающую поверхность эпителия и перемещающуюся соответственно движению его ресничек по направлению к матке со скоростью до 70–100 мкм/с [4] (рис. 2; А1, А2). С током жидкости происходит транспорт яйцеклетки и эмбриона (рис. 2; С5–С10). Установлено, что движение реснички, обеспечивающее транспорт слизистой покрытия, имеет свой цикл биения и по траектории напоминает движение руки пловца. Во время биения, совершая эффективный удар по направлению к матке, она описывает в сагиттальной плоскости дугу в  $180^\circ$  и с помощью «коготков» на концах ресничек проталкивает жидкость вперед. Затем ресничка изгибается и делает взмах назад по траектории дуги в  $180^\circ$  во фронтальной плоскости, во время которого она, занимая исходное положение, отдыхает [5]. Биение ресничек является высоко координированным, и биение их происходит ритмично, одно за другим, с едва смещенными во времени циклами соседних ресничек. При этом

образуются метахрональные волны, движущиеся в направлении, противоположном эффективному удару [6]. Частота биения ресничек МТр варьирует, по данным разных авторов, от 5 до 12,5 Гц, что, по-видимому, связано с проведением исследования в условиях *in vivo* и *in vitro*. Независимо от этого, частота биения увеличивается на 10 % в ампулярном отделе по сравнению с фимбриальным [7]. Основным молекулярным двигателем, обеспечивающим функционирование ресничек, является аксонемальный динеин, который кодируется целым рядом генов, включая DNH5, DNH4 и др. [8]. Такое взаимослаженное морфофункциональное сочетание реснитчатого и слизистого звена МТр и называют МЦА или, согласно теории биологических систем, мукоцилиарной системой, как это, например, аналогично имеет место для органов дыхания [9]. Благодаря работе МЦА происходит продвижение яйцеклетки, захваченной фимбрией МТр, от яичника до полости матки, и этот путь составляет 10–12 см (рис. 2; А1, С12). Таким образом осуществляется одна из основных функций МТр – транспорт яйцеклетки и эмбриона, обеспечивающая нормальную фертильность женщины. Процесс транспорта яйцеклетки за счет МЦА, по мнению некоторых исследователей, является более принципиальным для ампулярного отдела МТр, в котором происходят оплодотворения и ранние стадии эмбриогенеза (рис. 2; С6) [10]. Транспорт овулирующей и оплодотворенной яйцеклетки в полость матки, где она имплантирует, и создает условия для развития зародыша (рис. 2; С5–С10), оптимизируется благодаря взаимодействию и адгезивным контактам между рецепторами ресничек и клетками кумулюса яйцеклетки [11, 12]. Секрет эпителия МТр располагается вдоль апикальной поверхности секреторных и мерцательных клеток эпителия эндосальпинкса и содержит питательные вещества для сперматозоида и ооцита, обеспечивающие подходящую среду для оплодотворения и капацитацию сперматозоидов [13, 14]. При этом его основными составляющими являются глюкоза и гликопротеины, а также бикарбонаты – молочная кислота, кальций, натрий, хлорид. Содержание глюкозы, пирувата и лактата, измеренное микрофлуоресцентным анализом, составляло 1,11, 0,14 и 4,4 ммоль/л, соответственно. Исследование состава трубного секрета человека свидетельствует, что он богат аминокислотами. Измерение концентрации 17 аминокислот в трубной жидкости, проведенное с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, показало преобладание аргинина, аланина и глутамата, что ниже концентраций в плазме крови. Нарушения реологических свойств секрета затрудняют работу ресничек и эффективность функционирования МЦА, что создает условия для развития инфекционного процесса, снижает возможности продвижения яйцеклетки. Если не происходит оплодотворения, ооцит остается жизнеспособным максимально в течение



**Рисунок 2.** Сканирующая электронная микроскопия слизистой оболочки маточной трубы (А) и ее поперечного среза (Б), схема функционально-структурных особенностей маточной трубы (С).

**Примечание:** А – слизистая оболочка маточной трубы, определяются главным образом 2 типа клеток: мерцательные (1) и секреторные (2); Б – поперечный срез маточной трубы: 1 – слизистая оболочка маточной трубы, 2 – просвет маточной трубы, 3 – кровеносные сосуды, 4 – мышечная оболочка маточной трубы; С – схема функционально-структурных особенностей маточной трубы: 1 – маточная труба, 2 – матка, 3 – яичник, 4 – желтое тело, 5а – незрелая яйцеклетка, 5б – зрелая яйцеклетка, оплодотворенная сперматозоидом, 6 – формирование зиготы, 7 – разделение зиготы на бластомеры, 8 – превращение зиготы в бластулу, 9 – продвижение бластулы в полость матки, 10 – имплантация бластулы к слизистой оболочке матки, 11 – бахромки маточной трубы, 12 – реснички маточной трубы, покрытые слизью (мукоцилиарный аппарат), 13 – влагалище, 14 – сперматозоиды, 15 – цервикальный канал, 16 – полость матки, 17 – связка яичника, 18 – слизистая оболочка матки (эндометрий), 19 – миометрий. Отделы маточной трубы: а – воронка (infundibulum), б – ампула (ampulla), в – перешеек (isthmus), г – маточная часть (pars uterina).

**Figure 2.** Scanning electron microscopy of the mucous membrane of fallopian tube (A) and their cross-sectional diagrams (B) and functional and structural features (C).

**Note:** А – fallopian tube mucosa is determined mainly by two types of cells: ciliated (1) and secretory (2); Б – cross-sectional image of fallopian tube: 1 – mucous membrane of fallopian tube, 2 – lumen of fallopian tube, 3 – blood vessels, 4 – muscular layer of fallopian tube; С – a diagram depicting functional and structural features of the fallopian tube: 1 – fallopian tube, 2 – uterus, 3 – ovary, 4 – corpus luteum, 5a – immature egg, 5b – mature egg fertilized by sperm, 6 – zygote formation, 7 – zygote resulting in blastomeres, 8 – zygote transformation into blastula, 9 – blastula moving into the uterine cavity, 10 – implantation of the blastula into uterine mucosa, 11 – fallopian tube fimbria, 12 – mucus-covered fallopian tube cilia (mucociliary apparatus), 13 – vagina, 14 – sperm, 15 – cervical canal, 16 – uterine cavity, 17 – ovarian ligament, 18 – uterine mucosa (endometrium), 19 – myometrium. Fallopian tube compartments: а – infundibulum, б – ampulla, в – isthmus, г – pars uterina.

примерно 24 ч. Различные причины, способствующие снижению подвижности ресничек или делающие ее несогласованной, а следовательно, и неэффективной, снижают продвижение яйцеклетки, и беременность не наступает, или развивается трубная (внематочная) беременность.

Деление клеток на реснитчатые и секретирующие, в отличие от дыхательных путей, не является категоричным, так как одни и те же клетки в зависимости

от гормонального баланса организма могут проявлять признаки и секреторной активности и цилиогенеза, хотя имеют место явные морфологические различия апикальных поверхностей этих типов клеток. Мерцательные клетки, как и в дыхательных путях, находятся на различных стадиях цилиогенеза, что во многом зависит от насыщения организма эстрогенами и напрямую зависит от их концентрации в крови [15]. Так, например, замедление процесса цилиогенеза наблюда-

ется в лютеиновую фазу цикла, а также при атрофии эндометрия. Слизистая оболочка МТр в их переходных отделах, прилегающих к матке (рис. 2; Б1, Св, Сг), переходит в слизистую оболочку последней. При этом по мере приближения к матке в истмической части МТр число ресничек снижается, и эффективность транспорта становится несколько ниже [16]. Вместе с тем количество секреторных клеток увеличивается по направлению к маточному концу МТр.

Учитывая важность оценки транспортной функции МЦА, на основе уже разработанного простого метода лазерной спектроскопии был разработан способ для измерения частоты биения ресничек в режиме реального времени при лапароскопии или лапаротомии. При этом точкой приложения является ампулярная часть МТр. Это позволяет оценивать двигательную активность МЦА и осуществлять корреляцию между морфологическими показателями, включая ультраструктуру ресничек и их процентный индекс, определенные в биоптатах и функциональных показателях [7].

Необходимо отметить, что транспортная функция МЦА МТр, в отличие, например, от дыхательных путей, где она в норме является единственной, дополняется другим компонентом – перистальтикой маточных труб. Последняя осуществляется благодаря наличию в МТр мышечной оболочки и ее сокращениям в сторону матки, в результате чего обеспечивается перемещение эмбриона в матку, особенно в истмической части МТр на стадии морулы, где присутствует наибольшая толщина мышечного слоя и, как выше упоминалось, меньшее число реснитчатых клеток [16]. Наиболее выражены сокращения в истмической части МТр, т. е. там, где активность МЦА снижается в силу снижения количества ресничек и частоты их биения, и требуется обеспечение прохождения зиготы в матку. Вместе с тем в ампулярной их части происходят лишь маятникообразные движения, очевидно, обеспечивающие захват яйцеклетки. Установлено, что направления волны сокращений МТр связаны с местом приложения раздражения (яйцеклетка, сперматозоиды) и могут быть направлены от ампулы к матке (проперистальтика) и от матки к МТр (антиперистальтика). Таким образом они способствуют перемещению сперматозоидов и обеспечивают перемещение яйцеклетки, зиготы или зародыша в матку [17]. При снижении уровня эстрогенов возбудимость МТр понижена, реакции на раздражение ослаблены, что может привести к снижению или отсутствию восприятия яйцеклетки и нарушению механизма её транспортировки. При наступлении менопаузы тонус и возбудимость мышечной оболочки значительно снижаются, и сокращения в фимбриальной части МТр отсутствуют [18].

Однако ключевую роль в транспорте яйцеклетки отдают МЦА. Благодаря определенному подходу к исследованию функциональной проходимости МТр, обеспечивающему дифференцированную оценку вклада рес-

нитчатого и мышечного звена, была установлена ведущая роль работы МЦА, причем эта роль существенно превалирует над вкладом мышечного компонента [19].

МЦА маточной трубы кроме транспортной функции, обеспечивающей репродуктивные процессы, выполняет функцию их клиренса. При этом очищение маточных труб МТр происходит от возможного содержимого: секрета, попавших в нее микроорганизмов, погибших сперматозоидов и менструальных выделений, что во многом соответствует функции мукоцилиарной системы дыхательных путей, в основе которой лежит также работа МЦА [4, 8, 20]. Вероятность данного процесса существенно снижается при нарушении двигательной активности ресничек и/или гибели мерцательных клеток, а также потери ими ресничек или нарушении эффективности их движения и дискоординации биения под влиянием различного рода причин [3, 4]. Всё это, в конечном итоге, имеет свой результирующий клинический эквивалент – развитие бесплодия. И в этом случае имеет место не столько анатомическая, сколько функциональная непроходимость, когда трубное бесплодие может протекать с проходимость МТр для контрастного вещества при гистеросальпингографии или красителя при лапароскопии, и диагноз трубного бесплодия клинически исключается. В этом случае имеет место функциональная непроходимость, когда задержка или нарушение продвижения яйцеклетки по МТр будет приводить к прерыванию беременности еще до имплантации эмбриона к стенке матки.

### **Влияние различных факторов на мукоцилиарный аппарат репродуктивных органов / Impact of diverse factors on the mucociliary apparatus in the reproductive system**

#### **Эндогенные факторы / Endogenous factors**

Структурно-функциональное состояние слизистой оболочки МТр находится под значительным влиянием нейрогуморальной регуляции и подвержено циклическим изменениям под влиянием физиологической динамики гормонального статуса женщины [21]. В фолликулярную фазу менструального цикла идет интенсивный цилиогенез и образуется больше реснитчатых клеток, тогда как в лютеиновую – секреторных [16]. При этом высота клеток слизистой оболочки МТр и число реснитчатых клеток существенно возрастают незадолго до овуляции и особенно к её моменту [2, 23]. В постменопаузе имеет место снижение пролиферативной и функциональной активности мерцательного эпителия до исходного уровня. Образованию и росту реснитчатых клеток способствуют эстрогены, которые стимулируют дифференцировку клеток из секреторных в реснитчатые. При их отсутствии реснитчатые клетки становятся секреторными. В относительно небольшой концентрации (10 мкмоль/л) они не влияют на частоту биения ресничек, притом что уменьшают

супрессорное влияние прогестерона, который подавляет в подобной концентрации скорость биения ресничек на 40–50 %, а при концентрации 2 нг/л 50–70 % ресничек парализуется [24].

Были получены данные, свидетельствующие о наличии на эпителиальных клетках МТр рецепторов к ангиотензину II и его стимулирующем влиянии на цилиарную активность МТр. Доказательством этому явилась возможность блокирования этих рецепторов специфическим антигеном – лозартаном, который применяется в качестве гипотензивного средства и является блокатором рецепторов ангиотензина II, а также обладает высокой селективностью и аффинитетом к рецепторам [25].

Под влиянием гормональных сдвигов может иметь место динамика не только состояния цилиарного аппарата, но и слизистого звена МЦА МТр. Во вторую фазу менструального цикла секреторные клетки приобретают бокаловидную форму и выступают над мерцательными в связи с одновременным уменьшением высоты реснитчатых клеток. Их активность становится максимальной, и секрет, вырабатываемый ими, скапливается в небольшом количестве в просвете МТр. Он содержит гликопротеины, простагландины F<sub>2α</sub> и другие биологически активные вещества, которые повышают способность сперматозоидов к оплодотворению и обеспечивают транспорт и развитие оплодотворенной яйцеклетки в МТр [26]. В эту фазу увеличивается активность кислой фосфатазы, уменьшается содержание гликогена и количество РНК.

Аналогичное нейрогуморальное влияние испытывает и состояние мышечной оболочки МТр, обеспечивающей транспортировку яйцеклетки в матку. Возбудимость и сокращения этой оболочки, также как и слизистой, меняются в зависимости от фазы менструального цикла. Так, в пролиферативную фазу возбудимость и тонус стенки МТр резко повышаются, что приводит к изменениям их формы и положения относительно яичника, приближая к нему ампулу МТр и обеспечивая тем самым восприятие яйцеклетки. В секреторную фазу тонус и возбудимость стенки МТр снижаются, ее сокращения приобретают перистальтический характер, обеспечивающий передвижение яйцеклетки [17, 27].

К эндогенным факторам можно также отнести дефекты в генах, которые кодируют двигательный белок динеин, благодаря которому осуществляется работа МЦА и транспортная функция МТр. Но на них мы остановимся отдельно ниже.

### **Экзогенные факторы / Exogenous factors**

#### *Механические и фармакологические воздействия / Mechanical and pharmacological impacts*

Механические воздействия на МТр могут оказывать повреждающее влияние на эпителиальный покров.

Так, с помощью световой и электронной микроскопии было установлено, что использование внутритрубных контрацептивов способствует уменьшению процентного содержания реснитчатых клеток в 2 раза [28]. Это, по мнению исследователей данного воздействия, может способствовать снижению транспорта сперматозоида и яйцеклетки, что, соответственно, предрасполагает к трубной беременности и аномальному эмбриону [25]. Негативное влияние на МЦА МТр могут оказывать и медикаментозные контрацептивы в силу их гормонального воздействия [29]. Так, убедительно было показано, что прогестерон и его производные, в частности левоноргестрел, могут существенно снижать частоту биения ресничек МТр [30]. Тем самым проявляется патологическая роль данной группы препаратов в транспортировке яйцеклетки и зиготы по МТр [31]. Данные по влиянию комбинированных контрацептивных препаратов на звенья мукоцилиарной системы не выявлены.

Влиянием на МЦА могут обладать и другие медикаментозные препараты, воздействующие на уровень прогестерона [24]. Введение хорионического гонадотропина человека способствовало увеличению числа секреторных клеток и интенсификации секрета в ампулярном и истмическом отделах МТр, что хорошо коррелировало с повышением скорости транспорта гамет. Гипотензивные препараты типа лозартана также могут снижать функцию МЦА за счет блокирования рецепторов ангиотензина II [25]. Отдельно подчеркнем крайне негативное влияние курения табака на МЦА репродуктивных органов, учитывая, что этот патогенный фактор является одним из ведущих и в пульмонологической патологии и играет огромную роль в развитии заболеваний мультифакториальной и многофакторной природы. Было показано, что все тестируемые компоненты табачного дыма, включая никотин, формальдегид, фенол и ряд других, снижали частоту биения ресничек в 30–50 раз, а бесплодие, непроходимость МТр и внематочная беременность чаще встречались у курящих женщин [32, 33]. При этом установлено значительное снижение двигательной активности ресничек, адгезивных контактов между рецепторами ресничек и клетками кумулюса яйцеклетки и передвижения ими ооцитов под влиянием химических веществ сигаретного дыма [11].

Необходимо подчеркнуть, и на это неоднократно указывают исследователи, занимающиеся проблемой МЦА МТр, что нормальная проходимость МТр не всегда соответствует ситуации, когда у женщин под влиянием вышеперечисленных причин могут происходить различного рода нарушения цилиарного аппарата (паттерна его двигательной активности, антропометрического характера и др.), приводящие к прерыванию беременности и бесплодию, а также к внематочной беременности. Об этом свидетельствуют исследования работы цилиарного аппарата у женщин

с бесплодием, указывающие на негативную роль цилиарной дискинезии [17, 21, 34, 35].

#### Инфекционные агенты и продукты воспаления / *Infectious agents and inflammatory products*

Чаще всего значительное влияние на функцию МЦА оказывают непосредственно инфекционные агенты и продукты воспаления, имеющие место при гинекологических заболеваниях. В значительной части из них вместе с бесплодием встречается патология МТр [36]. Инфекция, которая играет в этом ведущую роль, как правило, передается половым путем и, распространяясь в верхние отделы женских половых путей, попадает в МТр и приводит к их функциональному повреждению и бесплодию [37]. Более чем у 1/5 больных, страдающих сальпингитом, этиологическим фактором являются хламидии. Распространенность хламидийной инфекции составляет 4,7 % у женщин в возрасте 14–24 года, что предполагает целесообразность проведения ежегодного скрининга у женщин этого возраста [38, 39]. Особенностью данной инфекции является способность персистировать в клетках реснитчатого эпителия, образуя включения, которые позволяют избегать механизм фагоцитоза, разрушать клетки, высвобождая хламидийные тельца и запуская через 48–72 ч другой цикл развития [40]. При этом частота цилиарной активности при наличии данной инфекции снижается в разы [41]. Ответ хозяина, включающий образование провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ, является другим важным патогенетическим звеном, способствующим образованию рубцов и фиброза. Они, в свою очередь, ведут к окклюзии МТр и бесплодию [42].

Значительная роль в развитии сальпингита принадлежит также гонококкам и микоплазмам. Но нередко имеет место смешанная инфекция. Наиболее выраженное повреждение эпителия МТр наблюдается при *Neisseria gonorrhoeae*, когда двигательная активность ресничек снижается в разы [43]. В меньшей степени повреждения цилиарного эпителия имели место при оценке *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, но не *Mycoplasma hominis* [44].

Существенную роль в поражении МТр воспалительным процессом играет инфекция после родов, выкидыша, прерывания беременности или установки механических эндоматочных контрацептивов, послеоперационная тазовая инфекция (например, перфорированный аппендикс, киста яичника), а также эндометриоз. Значительное повреждение слизистой МТр отмечается также при туберкулезной и вирусной инфекции [45]. Туберкулез таза является довольно частой причиной трубного бесплодия, особенно в развивающихся странах. Бактерии туберкулеза попадают в МТр из легких через кровотоки, вызывая значительные повреждения их слизистой оболочки [46, 47]. Хронический воспалительный процесс в слизистой

оболочке МТр, как правило, приводит к атрофическим изменениям эпителия. Последние, сопровождаются снижением высоты и количества реснитчатых клеток, замещением их кубическим эпителием и появлением участков, лишенных ресничек, и развитием склероза, в свою очередь нарушают функцию МЦА и ведут к бесплодию. Определенный интерес представляют результаты оценки активности ресничек *in vitro* с помощью лазерной спектроскопии, свидетельствующие о снижении частоты колебаний в случае бесплодия [48]. Морфологическое исследование цилиарного аппарата дыхательных путей и МТр нередко показывает сходную картину, но пока не решено, какой уровень градации двигательной активности ресничек МТр может служить диагностическим критерием, хотя поиски в этом направлении кажутся нам довольно перспективными.

Имеются данные, что под влиянием какого-либо инфекционного агента, в частности *Chlamydia trachomatis*, и продуцирования цитокинов может иметь место аномальная экспрессия белка CFTR (англ. cystic fibrosis transmembrane conductance regulation, трансмембранный регулятор муковисцидоза) [49, 50]. Это, в свою очередь, может нарушать эпителиальный натриевый канал и электролитный баланс в МТр и, увеличивая их содержание, повышать уровень жидкости за счет повышения ее пассивного транспорта в просвет МТр. Наличие гидросальпинксовой жидкости, которая поступает в матку, способствует нарушению транспорта яйцеклетки МЦА МТр и нарушению имплантации эмбриона, или восприимчивости эндометрия перенесенных эмбрионов во время экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), снижая его результативность [51]. В конечном итоге, это ведет к бесплодию.

Учет этих патогенетических особенностей, связанных с жидкостью и транспортной функцией МЦА МТр, важен, так как, с одной стороны, около 30 % бесплодных женщин, которым нужно вспомогательное репродуктивное лечение, имеют гидросальпинкс. С другой, это будет стимулировать совершенствование подхода к лечению бесплодия с применением CFTR-специфических ингибиторов в комплексе с антибиотиками в качестве значимого потенциального дополнения. Это позволит в немалой мере улучшить результаты ЭКО и оптимизировать стратегию и тактику лечения бесплодия и может быть более привлекательным вариантом для большинства пациентов, чем сальпингэктомия.

#### Эндометриоз / *Endometriosis*

Установлено, что существенным фактором, негативно влияющим на МЦА МТр, является эндометриоз. Известна его связь с бесплодием. Однако механизмы, лежащие в основе этой связи, как и самого заболевания, остаются малоизученными. Было показано влияние перитонеальной жидкости у женщин с ранним этапом эндометриоза на частоту биения реснично-

го эпителия фаллопиевых труб человека. Для этого использовали перитонеальную жидкость от женщин с эндометриозом на ранней стадии и от фертильных женщин без признаков эндометриоза для контроля, а также фаллопиевы трубы из образцов гистерэктомии. Сравнительная оценка в частоте биения ресничек между маточными трубами, подвергавшимися воздействию перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом и без него, свидетельствовала о достоверно более низкой частоте биения ресничек у женщин с эндометриозом, чем в контрольной группе, что указывало на негативное влияние эндометриоза на активность МЦА и фертильность [52]. Другими исследованиями было продемонстрировано, что причиной нарушения фертильности у женщин с эндометриозом может быть нарушение связывания сперматозоидов с трубным эпителием [53]. Определенным уточнением этому могут являться исследования частоты биения ресничек на образцах МТр, полученные в результате гистерэктомии и сальпингэктомии у пациентов с эндометриозом и лейомиомой матки (контрольная группа) по соответствующей методике. Они свидетельствовали о значительном снижении двигательной активности ресничек ( $p < 0,001$ ) и более низком их проценте на поверхности слизистой [54]. Установлена патогенетическая роль провоспалительных цитокинов в бесплодии при данном заболевании [54]. В частности, повышение уровня интерлейкина-6 (IL-6) способствует снижению цилиарной активности МТр на 24 % [55, 56]. Поэтому современное и эффективное лечение эндометриоза, на фоне которого развивается недостаточность МЦА МТр, предусматривает использование препаратов, которые регулируют уровень эстрогена и, соответственно, интерлейкинов, находящихся под его влиянием [57, 58]. Однако эти препараты имеют значительные побочные эффекты, существенно ограничивающие возможности их применения. Вместе с тем с этих позиций прослеживаются определенные перспективы в использовании антагонистов лейкотриеновых рецепторов, которые потенциально могут нейтрализовать негативный эффект воздействия лейкотриенов на активность МЦА МТр [59]. При этом было показано, что при их использовании отмечалась более быстрая и значительная динамика морфологических изменений и клинической симптоматики, которая сопровождалась наступлением беременности у некоторых из женщин. Это указывает на высокую перспективность в использовании препаратов подобной направленности.

### **Первичная цилиарная дискинезия / Primary ciliary dyskinesia**

Влияние на МЦА МТр может оказывать наличие генетически детерминированной патологии, связанной с его реснитчатым звеном. Так, при первичной цилиарной дискинезии имеют место ультраструктурные

нарушения аксонемы трубочек в результате дефектов в генах, в том числе курирующих двигательный белок динеин. Это ведет к дискинезии ресничек, являющейся результатом нарушения их двигательной активности, что сопровождается соответствующими изменениями в органах, в которых есть МЦА. Это может касаться органов дыхания и репродукции, в которых ультраструктурное строение ресничек и их нарушения имеют идентичный характер, и проявляться соответственно синуситом, бронхоэктазиями и бесплодием. При этом имеется вероятность полного или частичного обратного расположения внутренних органов (*situs viscerum inversus totalis or partialis*), которое, по одной из гипотез, является результатом отсутствия их внутриутробной инверсии, происходящей под влиянием двигательной активности реснитчатого звена [60]. Сочетание пансинусита, бронхоэктазий и *situs inversus*, встречающееся приблизительно в 20 % случаях первичной цилиарной дискинезии, называют еще синдромом Зиверта–Картагенера. Этот синдром был открыт русским врачом А.Н. Зивертом в 1902 г. [61] и более подробно описан немецким исследователем М. Kartagener спустя более чем 30 лет [62]. Синдром часто используют как модель для вычленения и изучения МЦА как объекта исследования, в силу более достоверной и легкой диагностики ввиду наличия *situs inversus*. Вместе с тем, что состав моторного белка и функция ресничек МТр при данной патологии напоминают таковые у ресничек дыхательных путей, женщины с подобными изменениями часто, но не обязательно страдают бесплодием наряду с тем, что часть из них имела существенное нарушение клиренса дыхательных путей [63]. Возможно, это указывает на то, что транспорт яйцеклетки не полностью зависит от работы МЦА, и его недостаточность может быть компенсирована другими дополнительными механизмами, которые могут иметь место в данном случае в МТр, но отсутствуют в дыхательных путях, в частности, рассмотренные выше мышечная перистальтика, состав и свойства слизи МТр и проч. Однако роль последних не исследовалась вне зависимости от двигательной активности ресничек. Кроме того, необходимы эпидемиологические исследования, чтобы определить степень бесплодия у этих женщин. Однако там, где уже имеет место бесплодие, важно подтвердить его морфофункциональными исследованиями для определения дальнейшей тактики и стратегии ведения данного контингента пациентов.

### **Заключение / Conclusion**

Нарушения МЦА МТр различного генеза могут способствовать развитию патологического процесса и бесплодия и нередко даже являются ключевым звеном в этих процессах. Значительная часть из них не нарушает анатомическую проходимость МТр, и в ре-

зультате проведения гистеросальпингографии с помощью обычных контрастных методов регистрируется нормальная проходимость МТр там, где все же имеются ее нарушения, но функционального характера, не менее негативно сказывающиеся на процессах репродукции. Их верификация требует морфофункционального исследования эпителия МТр с помощью современных, простых и информативных подходов и методов, а также совершенствования этих методов и критериев оценки их результатов.

Вместе с тем, учитывая значительную схожесть в строении МЦА МТр и дыхательных путей и идентичность их морфологической структуры, целесо-

образным для оценки лечебного воздействия на МЦА репродуктивных органов представляется использование исследований относительно МЦА бронхов, где эта проблема представлена более информативно и доступно. Это может существенно помочь в восстановлении функции МЦА и проходимости МТр с целью решения проблемы бесплодия.

Таким образом, проблема МЦА репродуктивных органов является важной и требует более углубленного изучения и совершенствования, так как она обладает немалыми потенциальными возможностями в оптимизации диагностики и лечения заболеваний репродуктивных органов и бесплодия.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ                                                                                                                                            | ARTICLE INFORMATION                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Поступила: 08.07.2020. В доработанном виде: 06.02.2021.<br><a href="https://doi.org/10.1186/s12958-020-0567-7">https://doi.org/10.1186/s12958-020-0567-7</a> . | Received: 08.07.2020. Revision received: 06.02.2021. |
| Принята к печати: 15.03.2021. Опубликована: 30.10.2021.                                                                                                        | Accepted: 15.03.2021. Published: 30.10.2021.         |
| Конфликт интересов                                                                                                                                             | Conflict of interests                                |
| Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.                                                                                                              | The author declares no conflict of interests.        |
| Финансирование                                                                                                                                                 | Funding                                              |
| Исследование не имело спонсорской поддержки.                                                                                                                   | The study was not sponsored.                         |
| Происхождение статьи и рецензирование                                                                                                                          | Provenance and peer review                           |
| Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.                                                                                                            | Not commissioned; externally peer reviewed.          |

## Литература:

- De Angelis C., Nardone A., Garifalos F. et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-0567-7>.
- Lyons R.A., Saridogan E., Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update.* 2006;12(4):363–72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dm1012>.
- Marra A.N., Li Y., Wingert R.A. Antennas of organ morphogenesis: the roles of cilia in vertebrate kidney development. *Genesis.* 2016;54(9):457–69. <https://doi.org/10.1002/dvg.22957>.
- Van der Linden P.J. Theories on pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11(Suppl 3):53–65. [https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl\\_3.53](https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl_3.53).
- Sleigh M.A., Blake J.R., Liron N. The propulsion of mucus cilia. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(3):726–41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.3.726>.
- Sanderson M.J., Sleigh M.A. Ciliary activity of cultured rabbit tracheal epithelium: beat pattern and metachrony. *J Cell Sci.* 1981;47:331–47.
- Paltiel Y., Weichselbaum A., Hoffman N. et al. Physiology: Laser scattering instrument for real time in vivo measurement of ciliary activity in human Fallopian tubes. *Hum Reprod.* 1995;10(7):638–41. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136147>.
- Raidt J., Werner C., Menchen T. et al. Ciliary function and motor protein composition of Human Fallopian Tubes. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2871–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev227>.
- Анохин П.К. Избранные труды. Кибернетика функциональных систем. Под ред. К.В. Судакова. М.: Медицина, 1998. 400 с.
- Vasques G., Boeckx W., Brosens I. Prospective study of tubal mucosal lesions and fertility in hydrosalpinges. *Hum Reprod.* 1995;10:1075–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136097>.
- Tabolt P., Geiske C., Knoll M. et al. Oocyte pickup by the mammalian oviduct. *Mol Biol Cell.* 1999;10(1):5–8. <https://doi.org/10.1091/mbc.10.1.5>.
- Di Carlantonio G., Shaoulian R., Knoll M. et al. Analysis of ciliary beat frequencies in hamster oviductal explants. *J Exp Zool.* 1995;272(2):142–52. <https://doi.org/10.1002/jez.1402720208>.
- Leese H.J., Tay J.I., Reischl J., Downing S.J. Formation of Fallopian tubal fluid: role of a neglected epithelium. *Reproduction.* 2001;121(3):339–46. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1210339>.
- Saint-Dizier M., Schoen J., Chen S. et al. Composing the early embryonic microenvironment: physiology and regulation of oviductal secretions. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):223. <https://doi.org/10.3390/ijms21010223>.
- Paltiel Y., Eibschitz L., Ziskind G. et al. High progesterone levels and ciliary dysfunction: a possible cause of ectopic pregnancy. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(2):103–6. <https://doi.org/10.1023/a:1009465900824>.
- Abe H., Oikawa T. Observations by scanning electron microscopy of oviductal epithelial cells from cows at follicular and luteal phases. *Anat Rec.* 1993;235(3):399–410. <https://doi.org/10.1002/ar.1092350309>.
- Рождественская А.И. О транспорте яйца из яичника в матку (Моторная способность фаллопиевой трубы человека). Ленинград: типография им. Лоханкова, 1947. 71 с.
- Schwaiger T. An updated review on hormone replacement therapy for menopausal women. *Natural Medicine J.* 2020;12(2). Available at: <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2020-02/updated-review-hormone-replacement-therapy-menopausal-women>.
- Halbert S.A., Becer D.R., Szal S.E. Ovum transport in the rat oviductal ampulla in the absence of muscle contractility. *Biol Reprod.* 1989;40:1131–6. <https://doi.org/10.1095/biolreprod40.6.1131>.
- Becker-Heck A., Loges N.T., Omran H. Dynein dysfunction as a cause of primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. In: Dyneins. Structure, Biology and Disease. Ed. S.M. King. Academic Press: Elsevier, 2012. 602–27.
- Shirley B., Reeder R.L. Cyclic changes in the ampulla of the rat oviduct. *J Exp Zool.* 1996;276(2):164–73.
- Frappart L., Berger G., Bethouart M. et al. L'epithelium tubaire. Microscopie electronique a balayage au cours du cycle menstruel, de la grossesse et de la menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1980;9(3):307–13.
- Hagiwara H., Shibasaki S., Ohwada N. Ciliogenesis in the human oviduct epithelium during the normal menstrual cycle. *J Electron Microscop (Tokyo).* 1992;41(5):321–9.
- Mahmood T., Saridogan E., Smutna S. et al. The effect of ovarian steroids on epithelial ciliary beat frequency in the human Fallopian tube. *Hum Reprod.* 1998;13(11):2991–4. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.11.2991>.
- Saridogan E., Djahanbakhch O., Puddefoot J.R. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II stimulation of ciliary activity in human fallopian tube. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2719–25. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675601>.
- Rizos D., V. Maillo V., Lonergan P. Role of the oviduct and oviduct-derived

- products in ruminant embryo development. *Anim Reprod.* 2016;13(3):160–7. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR863>.
27. Eddy C.A., Pauerstein C.J. Anatomy and physiology of the fallopian tube. *Clin Obstet Gynecol.* 1980;23(4):1177–93. <https://doi.org/10.1097/00003081-198012000-00023>.
  28. Wollen A.L., Flood P.R., Sandvei R., Steier J.A. Morphological changes in tubal mucosa associated with the use of intrauterine contraceptive devices. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(11):1123–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb15088.x>.
  29. Brosens I.A., Vagves G. Fimbrial microbiopsy. *J Reprod Med.* 1976;16(4):171–8.
  30. Zhao W., Yan M., Li Ch. et al. Levonorgestrel decreases cilia beat frequency of human fallopian tubes and rat oviducts without changing morphological structure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(2):171–8. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12337>.
  31. Li C., Zhang H.-Y., Liang Y. et al. Effects of Levonorgestrel and progesterone on Oviductal physiology in mammals. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0377-3>.
  32. Talbot P., Lin S. The effect of cigarette smoke on fertilization and pre-implantation development: assessment using animal models, clinical data, and stem cells. *Biol Res.* 2011;44(2):189–94.
  33. Knoll M., Talbot P. Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. *Reprod Toxicol.* 1998;12(1):57–68. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(97)00100-7).
  34. Leng Z., Moore D.E., Mueller B.A. et al. Characterization of ciliary activity in distal Fallopian tube biopsies of women with obstructive tubal infertility. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3121–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.11.3121>.
  35. Guerri G., Maniscalchi T., Barati S. et al. Syndromic infertility. *Acta Biomed.* 2019;90(Suppl 10):75–82. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i10-S-8764>.
  36. Healy D.L., Trounson A.O., Andersen A.N. Female infertility: course and treatment. *Lancet.* 1994;343(8912):1539–44. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92941-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92941-6).
  37. Hafner L.M. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections. *Contraception.* 2015;92(2):108–15. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.004>.
  38. Torrone E., Papp J., Weinstock H. Prevalence of Chlamydia trachomatis genital infection among persons aged 14–39 years – United States, 2007–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(38):834–8.
  39. Geisler W.M. Diagnosis and management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: summary of evidence reviewed for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 8):S774–S784. <https://doi.org/10.1093/cid/civ694>.
  40. Wyrick P.B. Intracellular survival by Chlamydia. *Cell Microbiol.* 2000;2(4):275–82. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2000.00059.x>.
  41. Patton D.L., Moore D.E., Spadoni L.R. et al. A comparison of the fallopian tube's response to overt and silent salpingitis. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):622–30.
  42. Schuchardt L., Rupp J. Chlamydia trachomatis as the cause of infectious infertility: acute, repetitive or persistent long-term infection? *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;412:159–80. [https://doi.org/10.1007/82\\_2016\\_15](https://doi.org/10.1007/82_2016_15).
  43. Lenz J.D., Dillard J.P. Pathogenesis of Neisseria gonorrhoeae and the host defense in ascending infections of human Fallopian tube. *Front Immunol.* 2018;9:2710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02710>.
  44. Baczyńska A., Funch P., Fedder J. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection With Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis – in vitro organ culture study. *Hum Reprod.* 2007;22(4):968–79. <https://doi.org/10.1093/humrep/del455>.
  45. Biolatti B., Pau S., Galloni M. The epithelial pathology of bovine genital tuberculosis. *J Comp Pathol.* 1989;100(2):137–44. [http://doi.org/10.1016/0021-9975\(89\)90124-2](http://doi.org/10.1016/0021-9975(89)90124-2).
  46. Ahmadi F., Zafarani F., Shahrzad G. Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: Part I. Fallopian tube. *Int J Fertil Steril.* 2014;7(4):245–52.
  47. Chowdhury N.N. Overview of tuberculosis of the female genital tract. *J Indian Med Assoc.* 1996;94(9):345–6.
  48. Курило Л.Ф., Любашевская И.А., Дубинская В.П., Гаева Г.Н. Кариологический анализ состава незрелых половых клеток эякулята. *Урология и нефрология.* 1993;(2):45–7.
  49. Ajonuma L.C., Ng E.H., Chow P.H. et al. Increased cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) expression in the human hydrosalpinx. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1228–34. <http://doi.org/10.1093/humrep/deh773>.
  50. He Q., Tsang L.L., Ajonuma L.C., Chan H.C. Abnormally up-regulated cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and uterine fluid accumulation contribute to Chlamydia trachomatis-induced female infertility. *Fertil Steril.* 2010;93(8):2608–14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.040>.
  51. Mansour R.T., Aboulghar M.A., Serour G.I., Riad R. Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer: a possible hindrance for implantation. *J Vitro Fert Embryo Transfer.* 1991;8:157–159. <https://doi.org/10.1007/BF01131707>.
  52. Lyons R.A., Djahanbakhch O., Saridogan E., Naftalin A.A. Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet.* 2002;360(9341):1221–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11247-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11247-5).
  53. Reeve L., Lashen H., Pacey A. Endometriosis affects sperm-endosalpigeal interactions. *Hum Reprod.* 2005;20(2):448–51. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh606>.
  54. Xia W., Zhang D., Ouyang J. et al. Effects of pelvic endometriosis and adenomyosis on ciliary beat frequency and muscular contractions in the human fallopian tube. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0361-y>.
  55. Papathanasiou A., Djahanbakhch O., Saridogan E., Lyons R.A. The effect of interleukin-6 on ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Fertil Steril.* 2008;90(2):391–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.13.79>.
  56. Lyons R.A., Djahanbakhch O., Mahmood T. et al. Fallopian tube ciliary beat frequency in relation to the stage of menstrual cycle and anatomical site. *Hum Reprod.* 2002;17(3):584–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.584>.
  57. Поляных Л.С., Петросян М.А., Морозкина С.Н., Базиян Е.В. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(6):99–106. <https://doi.org/10.17816/VOWD68699-106>.
  58. Barra F., Romano A., Grandi G. et al. Future directions in endometriosis treatment: discovery and development of novel inhibitors of estrogen biosynthesis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(6):501–4. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1618269>.
  59. Sugamata M., Ihara T., Uchiide I. A new therapy for human endometriosis: the therapeutic value of leukotriene receptor antagonist for endometriosis. *Open J Obstet Gynecol.* 2015;5(6):313–8. <https://doi.org/10.4236/ojog.2015.56045>.
  60. Afzelius B.A. Ciliary structure in health and disease. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):287–91.
  61. Зиверт А.Н. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренних органов ( situs inversus). *Русский врач.* 1902;1(38):1361–2.
  62. Kartagener M. Zur hatogenese der Bronchiektasen. I. Mitteilung: Bronchiektasen bei Situs viscerum inversus. *Beitr Klein Tuberk.* 1933;83:498–501.
  63. Raid J., Werner C., Menchen T. et al. Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2871–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev227>.

## References:

1. De Angelis C., Nardone A., Garifalos F. et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-0567-7>.
2. Lyons R.A., Saridogan E., Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update.* 2006;12(4):363–72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml012>.
3. Marra A.N., Li Y., Wingert R.A. Antennas of organ morphogenesis: the roles of cilia in vertebrate kidney development. *Genesis.* 2016;54(9):457–69. <https://doi.org/10.1002/dvg.22957>.
4. Van der Linden P.J. Theories on pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11(Suppl 3):53–65. [https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl\\_3.53](https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl_3.53).

5. Sleight M.A., Blake J.R., Liron N. The propulsion of mucus cilia. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(3):726–41. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.3.726>.
6. Sanderson M.J., Sleight M.A. Ciliary activity of cultured rabbit tracheal epithelium: beat pattern and metachrony. *J Cell Sci*. 1981;47:331–47.
7. Paltieli Y., Weichselbaum A., Hoffman N. et al. Physiology: Laser scattering instrument for real time in vivo measurement of ciliary activity in human Fallopian tubes. *Hum Reprod*. 1995;10(7):638–41. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136147>.
8. Raidt J., Werner C., Menchen T. et al. Ciliary function and motor protein composition of Human Fallopian Tubes. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2871–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev227>.
9. Anokhin P.K. Selected works. Cybernetics of functional systems. Ed. K.V. Sudakov. [Izbrannye trudy. Kibernetika funkcional'nyh sistem. Pod red. K.V. Sudakova]. Moscow: Medicina, 1998. 400 p. (In Russ.).
10. Vasques G., Boeckx W., Brosens I. Prospective study of tubal mucosal lesions and fertility in hydrosalpinges. *Hum Reprod*. 1995;10:1075–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136097>.
11. Tabolt P., Geiske C., Knoll M. et al. Oocyte pickup by the mammalian oviduct. *Mol Biol Cell*. 1999;10(1):5–8. <https://doi.org/10.1091/mbc.10.1.5>.
12. Di Carantonio G., Shaoulia R., Knoll M. et al. Analysis of ciliary beat frequencies in hamster oviducal explants. *J Exp Zool*. 1995;272(2):142–52. <https://doi.org/10.1002/jez.1402720208>.
13. Leese H.J., Tay J.I., Reischl J., Downing S.J. Formation of Fallopian tubal fluid: role of a neglected epithelium. *Reproduction*. 2001;121(3):339–46. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1210339>.
14. Saint-Dizier M., Schoen J., Chen S. et al. Composing the early embryonic microenvironment: physiology and regulation of oviductal secretions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):223. <https://doi.org/10.3390/ijms21010223>.
15. Paltieli Y., Eibschitz I., Ziskind G. et al. High progesterone levels and ciliary dysfunction: a possible cause of ectopic pregnancy. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17(2):103–6. <https://doi.org/10.1023/a:1009465900824>.
16. Abe H., Oikawa T. Observations by scanning electron microscopy of oviductal epithelial cells from cows at follicular and luteal phases. *Anat Rec*. 1993;235(3):399–410. <https://doi.org/10.1002/ar.1092350309>.
17. Rozhdestvenskaya A.I. Egg transport from the ovary to the uterus (Motor ability of the human fallopian tube). [O transporte jajca iz yaichnika v matku (Motornaya sposobnost' fallopievoj trubny cheloveka)]. *Leningrad: tipografiya im. Lohankova*, 1947. 71 p. (In Russ.).
18. Schwaiger T. An updated review on hormone replacement therapy for menopausal women. *Natural Medicine J*. 2020;12(2). Available at: <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2020-02/updated-review-hormone-replacement-therapy-menopausal-women>.
19. Halbert S.A., Becer D.R., Szal S.E. Ovum transport in the rat oviductal ampulla in the absence of muscle contractility. *Biol Reprod*. 1989;40:1131–6. <https://doi.org/10.1095/biolreprod40.6.1131>.
20. Becker-Heck A., Loges N.T., Omran H. Dynein dysfunction as a cause of primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. In: Dyneins. Structure, Biology and Disease. Ed. S.M. King. *Academic Press: Elsevier*, 2012. 602–27.
21. Shirley B., Reeder R.L. Cyclic changes in the ampulla of the rat oviduct. *J Exp Zool*. 1996;276(2):164–73.
22. Frappart L., Berger G., Bethouart M. et al. L'epithelium tubaire. Microscopie electronique a balayage au cours du cycle menstruel, de la grossesse et de la menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1980;9(3):307–13.
23. Hagiwara H., Shibasaki S., Ohwada N. Ciliogenesis in the human oviduct epithelium during the normal menstrual cycle. *J Electron Microscop (Tokyo)*. 1992;41(5):321–9.
24. Mahmood T., Saridogan E., Smutna S. et al. The effect of ovarian steroids on epithelial ciliary beat frequency in the human Fallopian tube. *Hum Reprod*. 1998;13(11):2991–4. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.11.2991>.
25. Saridogan E., Djahanbakhch O., Puddefoot J.R. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II stimulation of ciliary activity in human fallopian tube. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(7):2719–25. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675601>.
26. Rizos D., V. Maillo V., Lonergan P. Role of the oviduct and oviduct-derived products in ruminant embryo development. *Anim Reprod*. 2016;13(3):160–7. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR863>.
27. Eddy C.A., Pauerstein C.J. Anatomy and physiology of the fallopian tube. *Clin Obstet Gynecol*. 1980;23(4):1177–93. <https://doi.org/10.1097/00003081-198012000-00023>.
28. Wollen A.L., Flood P.R., Sandvei R., Steier J.A. Morphological changes in tubal mucosa associated with the use of intrauterine contraceptive devices. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91(11):1123–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb15088.x>.
29. Brosens I.A., Vasques G. Fimbrial microbiopsy. *J Reprod Med*. 1976;16(4):171–8.
30. Zhao W., Yan M., Li Ch. et al. Levonorgestrel decreases cilia beat frequency of human fallopian tubes and rat oviducts without changing morphological structure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(2):171–8. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12337>.
31. Li C., Zhang H.-Y., Liang Y. et al. Effects of Levonorgestrel and progesterone on Oviductal physiology in mammals. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0377-3>.
32. Talbot P., Lin S. The effect of cigarette smoke on fertilization and pre-implantation development: assessment using animal models, clinical data, and stem cells. *Biol Res*. 2011;44(2):189–94.
33. Knoll M., Talbot P. Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. *Reprod Toxicol*. 1998;12(1):57–68. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(97)00100-7).
34. Leng Z., Moore D.E., Mueller B.A. et al. Characterization of ciliary activity in distal Fallopian tube biopsies of women with obstructive tubal infertility. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3121–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.11.3121>.
35. Guerri G., Maniscalchi T., Barati S. et al. Syndromic infertility. *Acta Biomed*. 2019;90(Suppl 10):75–82. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8764>.
36. Healy D.L., Trounson A.O., Andersen A.N. Female infertility: course and treatment. *Lancet*. 1994;343(8912):1539–44. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92941-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92941-6).
37. Hafner L.M. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections. *Contraception*. 2015;92(2):108–15. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.004>.
38. Torrone E., Papp J., Weinstock H. Prevalence of Chlamydia trachomatis genital infection among persons aged 14–39 years – United States, 2007–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(38):834–8.
39. Geisler W.M. Diagnosis and management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: summary of evidence reviewed for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):S774–S784. <https://doi.org/10.1093/cid/civ694>.
40. Wyrick P.B. Intracellular survival by Chlamydia. *Cell Microbiol*. 2000;2(4):275–82. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2000.00059.x>.
41. Patton D.L., Moore D.E., Spadoni L.R. et al. A comparison of the fallopian tube's response to overt and silent salpingitis. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):622–30.
42. Schuchardt L., Rupp J. Chlamydia trachomatis as the cause of infectious infertility: acute, repetitive or persistent long-term infection? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;412:159–80. [https://doi.org/10.1007/82\\_2016\\_15](https://doi.org/10.1007/82_2016_15).
43. Lenz J.D., Dillard J.P. Pathogenesis of Neisseria gonorrhoeae and the host defense in ascending infections of human Fallopian tube. *Front Immunol*. 2018;9:2710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02710>.
44. Baczynska A., Funch P., Fedder J. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection With Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis – in vitro organ culture study. *Hum Reprod*. 2007;22(4):968–79. <https://doi.org/10.1093/humrep/del455>.
45. Biolatti B., Pau S., Galloni M. The epithelial pathology of bovine genital tuberculosis. *J Comp Pathol*. 1989;100(2):137–44. [http://doi.org/10.1016/0021-9975\(89\)90124-2](http://doi.org/10.1016/0021-9975(89)90124-2).
46. Ahmadi F., Zafarani F. Shahrzad G. Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: Part I. Fallopian tube. *Int J Fertil Steril*. 2014;7(4):245–52.
47. Chowdhury N.N. Overview of tuberculosis of the female genital tract. *J Indian Med Assoc*. 1996;94(9):345–6.
48. Kurilo L.F., Lyubashevskaya I.A., Dubinskaya V.P., Gaeva G.N. Karyological analysis of the count of immature germ cells of the ejaculate. [Kariologicheskij analiz sostava nezrelykh polovykh kletok eyakulyata]. *Urologiya i nefrologiya*. 1993;(2):45–7. (In Russ.).
49. Ajonuma L.C., Ng E.H., Chow P.H. et al. Increased cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) expression in the human hydrosalpinx. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1228–34. <http://doi.org/10.1093/humrep/deh773>.

50. He Q., Tsang L.L., Ajonuma L.C., Chan H.C. Abnormally up-regulated cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and uterine fluid accumulation contribute to Chlamydia trachomatis-induced female infertility. *Fertil Steril*. 2010;93(8):2608–14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.040>.
51. Mansour R.T., Aboulghar M.A., Serour G.I., Riad R. Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer: a possible hindrance for implantation. *J Vitro Fert Embryo Transfer*. 1991;8:157–159. <https://doi.org/10.1007/BF01131707>.
52. Lyons R.A., Djahanbakhch O., Saridogan E., Naftalin A.A. Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet*. 2002;360(9341):1221–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11247-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11247-5).
53. Reeve L., Lashen H., Pacey A. Endometriosis affects sperm-endosalpingeal interactions. *Hum Reprod*. 2005;20(2):448–51. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh606>.
54. Xia W., Zhang D., Ouyang J. et al. Effects of pelvic endometriosis and adenomyosis on ciliary beat frequency and muscular contractions in the human fallopian tube. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0361-y>.
55. Papanthanasidou A., Djahanbakhch O., Saridogan E., Lyons R.A. The effect of interleukin-6 on ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Fertil Steril*. 2008;90(2):391–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.1379>.
56. Lyons R.A., Djahanbakhch O., Mahmood T. et al. Fallopian tube ciliary beat frequency in relation to the stage of menstrual cycle and anatomical site. *Hum Reprod*. 2002;17(3):584–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.58457>.
57. Polyanskikh L.S., Petrosyan M.A., Morozkina S.N., Baziyan E.V. Current understanding of selective estrogen receptor modulators. [Sovremennye predstavleniya o selektivnykh modulyatorah receptorov estrogenov]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2019;68(6):99–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/VOWD68699-106>.
58. Barra F., Romano A., Grandi G. et al. Future directions in endometriosis treatment: discovery and development of novel inhibitors of estrogen biosynthesis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(6):501–4. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1618269>.
59. Sugamata M., Ihara T., Uchiide I. A new therapy for human endometriosis: the therapeutic value of leukotriene receptor antagonist for endometriosis. *Open J Obstet Gynecol*. 2015;5(6):313–8. <https://doi.org/10.4236/ojog.2015.56045>.
60. Afzelius B.A. Ciliary structure in health and disease. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):287–91.
61. Zivert A.N. A case of congenital bronchiectasis in a patient with situs inversus. [Sluchaj vrozhdennoj bronxoe`ktazii u bol`nogo s obratny`m raspolozheniem vnutrennostej (situs inversus)]. *Russkij vrach*. 1902;1(38):1361–2. (In Russ.).
62. Kartagener M. Zur hatogenese der Bronchiectasen. I. Mitteilung: Bronchiectasen bei Situs viscerum inversus. *Beitr Klein Tuberk*. 1933;83:498–501.
63. Raid J., Werner C., Menchen T. et al. Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2871–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev227>.

**Сведения об авторе:**

**Кобылянский Вячеслав Иванович** – д.м.н., профессор образовательного центра ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия. E-mail: [kobylyansky@mail.ru](mailto:kobylyansky@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1523-9669>.

**About the author:**

**Vyacheslav I. Kobylyansky** – MD, Dr Sci Med, Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia. E-mail: [kobylyansky@mail.ru](mailto:kobylyansky@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1523-9669>.