



## Морфофункціональні зміни сім'яників щурів, народжених від матерів зі змодельованою фетоплацентарною недостатністю і за її корегування

Н. Ю. Селюкова<sup>1,2</sup>, Ю. Б. Лар'яновська<sup>2</sup>, І. В. Волохов<sup>1,2</sup>, Д. В. Морозенко<sup>2</sup>,  
Р. В. Доценко<sup>2</sup>, А. О. Землянський<sup>2</sup>, К. В. Місюра<sup>1</sup>

selyk3@ukr.net

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України»,  
вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна

На сьогодні майже не відомо, як впливає фетоплацентарна недостатність матерів на становлення репродуктивної системи у нащадків чоловічої статі в пубертатний період. Тому метою цієї роботи було дослідити гістологічну структуру сім'яників самців нащадків, народжених від матерів різного віку з фетоплацентарною недостатністю, та оцінити ефективність застосування нової фармацевтичної композиції для корекції патологічного стану вагітності. В експерименті використовували здорових статевозрілих самок щурів популяції *Wistar* молодого (3–4 місяці) і зрілого (8–10 місяців) репродуктивного віку. Було сформовано 8 груп по 7 тварин у кожній: 1 та 2 — інтактні тварини молодого та зрілого репродуктивного віку відповідно; 3 та 4 — самки з фетоплацентарною недостатністю молодого та зрілого репродуктивного віку; 5 та 6 — молоді й зрілі тварини з фетоплацентарною недостатністю і додаванням до їжі з 11-ї до 19-ї доби вагітності фармацевтичної композиції залежно від ваги тварин. Групи 7 та 8 — молоді та зрілі тварини з фетоплацентарною недостатністю, яким додавали до їжі препарат порівняння «Дипіридамон». Моделювання фетоплацентарної недостатності проводили щоденним підшкірним введенням самцям з 12-ту по 18-у добу вагітності 50% олійного розчину тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла. Тварин-нащадків декапітували на 50-у добу життя (пубертат). Зразки сім'яників самців фіксували у 10% розчині формаліну, проводили по спиртах за зростанням міцності, заливали у парафін. З блоків робили зрізи, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. На зрізах органу у щурів проводили якісну оцінку гістоструктури. За результатами гістологічного аналізу і морфометричними показниками, що характеризують стан сім'яників щурів, можна зробити такі висновки. У нащадків, народжених від репродуктивно молодих самок з фетоплацентарною недостатністю, виявлено гальмування темпів диференціювання статевих клітин, тоді як у нащадків, народжених від репродуктивно зрілих самок з фетоплацентарною недостатністю, негативні наслідки цього впливу були нівельовані і темпи становлення сперматогенезу наближалися до рівня інтактної групи. Введення фармацевтичної композиції як молодим, так і зрілим вагітним самцям на тлі фетоплацентарної недостатності композувало процеси проліферації і диференціювання сперматогенного епітелію у їхніх нащадків, що призводило до появи у частині сім'яних каналців зрілих сперматозоїдів. Препарат порівняння «Дипіридамон», введений за тією ж схемою як молодим, так і зрілим вагітним самцям з фетоплацентарною недостатністю, також сприяв відновленню у нащадків сперматогенезу на рівні фармацевтичної композиції.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, нащадки самці, вік матері, фармакологічна композиція

Пубертат — складний період розвитку чоловічого організму, від якого залежить майбутнє функціонування репродуктивної системи. Але це не єдиний критичний період розвитку особини. Одним з важливіших етапів вважають саме ембріональний. Зв'язок між матір'ю та плодом протягом усього гестаційного пері-

оду суттєво залежить від стану плаценти [4]. Утворюється фетоплацентарний комплекс, який забезпечує необхідні умови для розвитку плода. Будь-яке порушення у фетоплацентарному комплексі може призвести до розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода, затримки його росту та розвитку, несприятливих пере-

натальних наслідків [3, 6, 12, 14, 15]. В результаті у нащадків розвивається клінічний синдром, зумовлений морфологічними і функціональними змінами в плаценті — фетоплацентарна недостатність (ФПН).

На сьогодні встановлені різноманітні порушення фізичного й розумового розвитку у дітей, народжених від матерів з ФПН [4, 13]. Ці вади в майбутньому можуть спричинити розвиток таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром, менша кількість нефронів в нирках [2, 9]; спостерігаються перинатальні ураження — гіпоксично-травматичні центральної нервової системи [17], порушення мозкового кровообігу, дисплазії суглобів, вади серця, синдрому дихальних розладів, пневмонії тощо [4]. Також доведено, що діти, народжені від матерів з ФПН, мають імунологічні порушення, що в подальшому віддзеркалюється на імунній системі дитини [1]. ФПН призводить не тільки до розвитку адаптивних реакцій плода, але й зумовлює патологічні зміни у фетальних органах і тканинах. Наприклад, будова яєчників плодів від матерів з ускладненою вагітністю відповідає гіпопластичному типу і свідчить про низьку функціональну активність фетальних гонад, що може згодом призвести до порушення репродуктивної системи жіночого організму [8]. Але ізольованих вад розвитку статевих органів серед абортіваних плодів не знайдено. Таким чином, патологія статевих органів спостерігається переважно серед народжених.

Мало досліджень проведено стосовно впливу ФПН на репродуктивну систему нащадків, особливо чоловічу. Відомо, що в останні декілька десятиліть жінки почали народжувати свою першу дитину в пізньому віці (після 35 років) з багатьох причин. Складним періодом у формуванні репродуктивної системи є пубертатний період, це важливий крок перед настанням статевої зрілості. Пубертатогенез — складний процес, внаслідок якого відбувається возз'єднання окремих ланок в єдину функціонально активну гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну систему.

Саме тому метою роботи було дослідження гістологічної структури сім'яників самців, народжених від матерів різного віку з фетоплацентарною недостатністю, та оцінювання ефективності застосування нової фармацевтичної композиції для корегування патологічного стану вагітності.

## Матеріали й методи

Дослідження провели відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [5] та «Положеннями про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012 [11].

Для експерименту відібрано здорових статевозрілих самок щурів популяції *Wistar* молодого (3–4 місяці) і зрілого (8–10 місяців) репродуктивного віку. Першою добою вагітності вважали день перебування сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самок у кожній: групи 1 та 2 — інтактні тварини молодого і зрілого репродуктивного віку відповідно; групи 3 та

4 — самиці з експериментальною ФПН молодого і зрілого репродуктивного віку; групи 5 і 6 — молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН і додаванням до корму з 11-ї до 19-ї доби вагітності залежно від ваги тварин фармацевтичної композиції (ФК), яка містить L-аргінін, бурштинову та фолієву кислоти, дипіридамо́л. Групи 7 та 8 — молоді й зрілі тварини з експериментальною ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння «Дипіридамо́л». Моделювання ФПН проводили щоденним підшкірним введенням самицям з 12-го по 18-й день вагітності 50% олійного розчину тетраклорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла [16]. Тварин-нащадків декапітували на 50-у доби життя (пубертат).

Зразки сім'яників фіксували у 10% розчині формаліну, проводили по спиртах за зростанням міцності, заливали у парафін. З блоків робили зрізи, які забарвлювали гематоксиліном та еозином [10]. На зрізах органу щурів проводили якісну оцінку гістоструктури. Крім того, на зрізах яєчка самців проводили підрахунок шарів клітин у стрічці сперматогенного епітелію у звивистих сім'яних канальцях; за допомогою програми *ToupcamGranum* на фотознімках яєчка вимірювали діаметр звивистих сім'яних канальців і ширину епітеліосперматогенного шару (мкм).

Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом *Granum L30* (03), фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою *Granum DCM310*. Фотознімки обробляли на комп'ютері *Pentium 2,4GHz* за допомогою програми *ToupView*.

Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Статистичний аналіз результатів проводили з використанням критерія Ньюмена-Кейлса, зважаючи на характер розподілу даних у вибірках. Перевірку статистичної гіпотези проводили на рівні значущості ( $P < 0,05$ ).

## Результати й обговорення

У щурів, народжених від самок молодого репродуктивного віку, гістологічна будова тестикулярної тканини була типовою [7]. Білкова та судинна оболонки, які кривали орган, відповідали фізіологічному стану. У складі яєчок наявні численні звивисті сім'яні канальці, зрізані у поперековому або косому напрямку, овальної чи округлої форми, розташовані щільно і рівномірно, власна оболонка канальців не змінена. Діаметр канальців становив 157,30 мкм (табл.). Канальці розділені між собою дуже незначною кількістю сполучної тканини, в якій розміщені кровоносні судини, переважно невеликого калібру. Практично всі звивисті сім'яні канальці мали чітку порожнину (рис. 1а). Стінка канальців побудована трьома шарами сперматогенного епітелію, в якому диференціювали: сперматогонії (один шар), сперматоцити I порядку (ще один шар), сперматиди різних етапів сперміогенезу (ще один шар). Іноді в канальцях видно мейотичні поділи сперматоцитів I (значно рідше в поодиноких канальцях — сперматоцитів II порядку). Статеві клітини розташовані достатньо пухко. Товщина всього шару сперматогенного епітелію дорівнювала 50,08 мкм (табл.). Між сперматогоніями на базальній мембрані розміщені численні клітини Сертолі (рис. 1б).

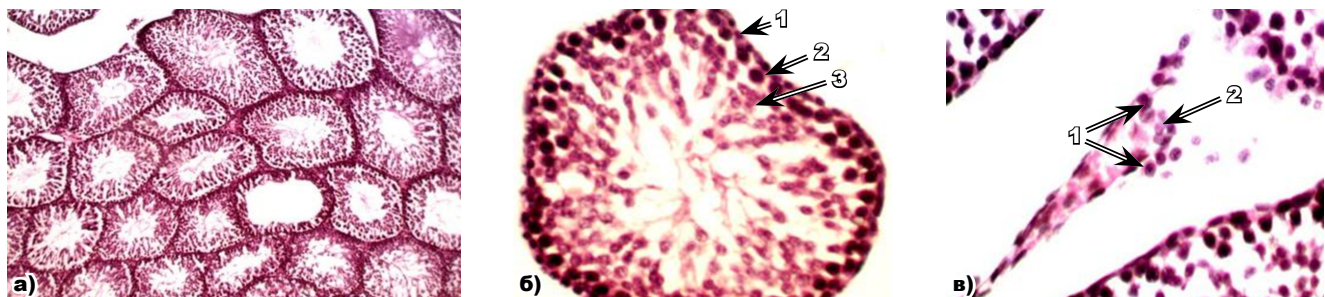
Гермінативний апарат характеризувався помірною кількістю клітин Лейдіга, розташованих у міжканальцевій пухкій сполучній тканині навколо або поблизу кровоносної судини. Серед клітин Лейдіга розрізнялися великі, найбільш активні, середні і дрібні — мало- і неактивні у морфофункціональному аспекті (рис. 1в).

Майже аналогічну мікроскопічну картину спостерігали і у яєчках 50-добових нащадків, народжених від інтактних репродуктивно зрілих самиць щурів. Діаметр каналців становив 150,41 мкм, товщина — 50,29 мкм, в ньому виявлені численні сперматогонії, сперматоцити I порядку (в поодиноких каналцях — сперматоцити II порядку), ранні чи пізні сперматиди — три шари. Всі клітини у шарах розташовані окремими чіткими концентричними рядами, достатньо щільно (табл.). Дещо численнішими були клітини Лейдіга, серед яких переважали активні клітини.

У яєчках нащадків репродуктивно молодих самок з ФПН діаметр звивистих сім'яних каналців на 19,63%

зменшений порівняно з нащадками відповідного інтактного контролю. Розташування каналців менш щільне, просвіт чіткий, товщина сперматогенного епітелію стоншена на 35,3% (табл., рис. 2а). Сперматогенний пул клітинних популяцій у більшості каналців не перевищував 2 шари (у поодиноких видно лише декілька рядів сперматогоній), процес сперматогенезу закінчено на стадії сперматоцитів I порядку. Герміногенні клітини не завжди чітко розташовані концентричними рядами, виразно збільшена пухкість у їхньому розташуванні, що проявлялось своєрідним «ефектом розмитості» шару. У частині каналців перевагу серед представлених статевих клітин мали сперматогонії, в інших — сперматоцити I порядку (рис. 2б).

Іноді в окремих звивистих сім'яних каналцях виявлено злушення статевих клітин у просвіт каналців, дегенерацію клітин (рис. 2в). Серед клітин Лейдіга виявлено як активні, так і малоактивні у функціональному аспекті клітини.

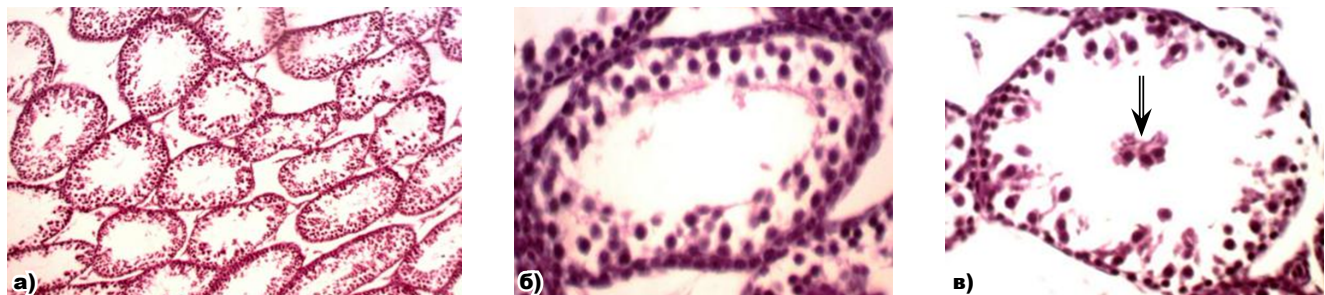


**Рис. 1.** Яєчко щура, народженого від інтактної самиці молодого репродуктивного віку:

- а) рівномірне щільне розташування звивистих сім'яних каналців з чітким просвітом, широким шаром сперматогенного епітелію. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$ ;  
 б) у стрічці сперматогенного епітелію, що утворює стінку звивистого сім'яного каналця, видно сперматогонії (1), сперматоцити I порядку (2), ранні (3) сперматиди. Гематоксилін-еозин,  $\times 250$ ;  
 в) різні за морфофункціональним станом клітини Лейдіга у між-канальцевому локусі: активні (1), мало- і неактивні (2). Гематоксилін-еозин,  $\times 400$ .

**Fig. 1.** The testicle of a rat born from an intact female of young reproductive age:

- а) uniform dense arrangement of tortuous seminal tubules with a clear lumen, a wide epitheliospermatogenic layer. Hematoxylin-eosin.  $\times 200$ ;  
 б) in the strip of spermatogenic epithelium, which forms the wall of the tortuous seminal tubule, spermatogonia (1), spermatocytes of the first order (2), early (3) spermatids are visible. Hematoxylin-eosin,  $\times 250$ ;  
 в) different in morphofunctional state of Leydig cells in the interchannel locus: active (1), low and inactive (2). Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ .



**Рис. 2.** Яєчко щура народженого від самиці молодого репродуктивного віку з ФПН:

- а) стоншення стрічки статевих клітин у стінці звивистих сім'яних каналців, виразне пухке розташування статевих клітин у рядах. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$ ;  
 б) сперматогенний епітелій сперматоцитами I порядку, сперматогоніями. Гематоксилін-еозин,  $\times 250$ ;  
 в) злушення статевих клітин у просвіт каналця. Гематоксилін-еозин,  $\times 250$ .

**Fig. 2.** The testicle of a rat born to a female of young reproductive age with FPI:

- а) thinning of the ribbon of germ cells in the wall of the tortuous seminal tubules, a distinct loose arrangement of germ cells in the rows. Hematoxylin-eosin,  $\times 200$ ;  
 б) predominance in the strip of spermatogenic epithelium of spermatocytes of the first order, spermatogonia. Hematoxylin-eosin,  $\times 250$ ;  
 в) exfoliation of germ cells in the lumen of the tubule. Hematoxylin-eosin,  $\times 250$ .



**Таблиця.** Морфометричні показники сім'яників пубертатних щурів (n=7)  
**Table.** Morphometric parameters of the testes of pubertal rats (n=7)

Група нащадків Offspring group		Статистики Statistics	Діаметр сім'яних канальців, мкм Diameter of seminal tubules, μm	Ширина сперматогенного шару, мкм Width of spermatogenic layer, μm	Кількість шарів статевих клітин у каналці The number of layers of germ cells in the tubule
Народжені від репродуктивно молодих самиць / Born to reproductively young females					
I	Від інтактних матерів From intact mothers	Me	157,30	50,08	3,00
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[153,12–160,05]	[48,17–50,99]	[3,00–3,00]
II	Від матерів з ФПН From mothers with FPI	Me	124,16	31,20	2,00
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[120,10–129,92]	[28,97–35,18]	[2,00–2,00]
		P <sub>I–II</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
III	Від матерів з ФПН+Дип. From mothers with FPI+Dip.	Me	150,35	50,11	3,00
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[149,18–152,31]	[49,14–51,13]	[3,00–3,00]
		P <sub>I–III</sub>	<0,05	–	–
		P <sub>II–III</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
IV	Від матерів з ФПН+ФК From mothers with FPI+FC	Me	160,22	59,34	3,50
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[159,24–162,14]	[57,33–61,09]	[3,00–4,00]
		P <sub>I–IV</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
		P <sub>II–IV</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
		P <sub>III–IV</sub>	<0,05	<0,05	–
Народжені від репродуктивно зрілих самиць / Born to reproductively mature females					
V	Від інтактних матерів From intact mothers	Me	150,41	50,29	3,00
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[149,22–153,17]	[49,17–52,31]	[3,00–3,00]
		P <sub>I–V</sub>	<0,05	–	–
VI	Від матерів з ФПН From mothers with FPI	Me	150,46	50,18	3,00
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[149,27–151,33]	[49,65–52,22]	[3,00–3,00]
		P <sub>V–VI</sub>	–	–	–
VII	Від матерів з ФПН+Дип. From mothers with FPI+Dip.	Me	150,24	50,21	3,00
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[149,10–151,80]	[49,14–51,08]	[3,00–3,00]
		P <sub>V–VII</sub>	–	–	–
		P <sub>VI–VII</sub>	–	–	–
VIII	Від матерів з ФПН+ФК From mothers with FPI+FC	Me	159,39	59,36	3,00
		[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	[158,39–160,33]	[57,27–60,37]	[3,00–3,50]
		P <sub>V–VIII</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
		P <sub>VI–VIII</sub>	<0,05	<0,05	–
		P <sub>VII–VIII</sub>	<0,05	<0,05	–

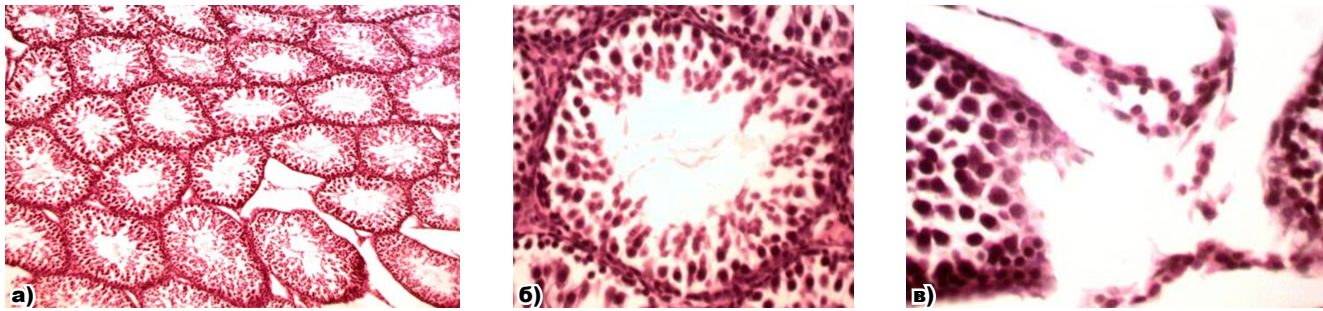
У яєчках 50-добових нащадків, народжених від репродуктивно зрілих самиць з ФПН, процес сперматогенезу, як і структурна організація звивистих сім'яних канальців, практично відповідали показникам інтактних нащадків: діаметр канальців був 150,46 мкм, ширина сперматогенного шару — 50,18 мкм, в ньому було не менше 3 шарів (табл.). Статеві клітини розташовані компактніше (хоча в частині канальців зберігалось певне пухке розташування частини статевих клітин), процес сперматогенезу досягав стадії сперматид, як і у відповідного інтактного контролю (рис. 3а, 3б). Серед клітин, які утворюють гормони, виявлялися різні за функціональною активністю (рис. 3в).

Після введення ФК репродуктивно молодим вагітним самицям щурів на тлі змодельованої ФПН в яєчках їхніх 50-добових нащадків звивисті сім'яні канальці виразно збільшені майже на 29%. Ширина сперматогенного шару становила 59,34 мкм, що удвічі переви-

щувало аналогічний контроль, в ній чітко простежені 3–4 шари статевих клітин — в середньому для групи 3,50 шару (табл., рис. 4а). У більшості канальців статеві клітини були на пізніх стадіях диференціювання, в частині з них видно і зрілі сперматозоїди (рис. 4б). Активніші і гормонопродукувальні клітини Лейдіга у міжканальцевих локусах, їхня кількість збільшена, самі клітини з крупними ядрами і великим об'ємом цитоплазми (рис. 4в).

У нащадків аналогічного періоду життя, народжених від зрілих самиць з ФПН, сперматогенез у більшості звивистих сім'яних канальцях з діаметром 159,39 мкм також був на пізніших стадіях розвитку, ніж у контрольних до них нащадків. Ширина сперматогенного епітелію — 59,36 мкм, сама смужка містила переважно 3 шари клітин, а в деяких всі 4 — в середньому 3,25 для групи (табл., рис. 5а, 5б). Клітини Лейдіга були у значно активнішому стані (рис. 5в).



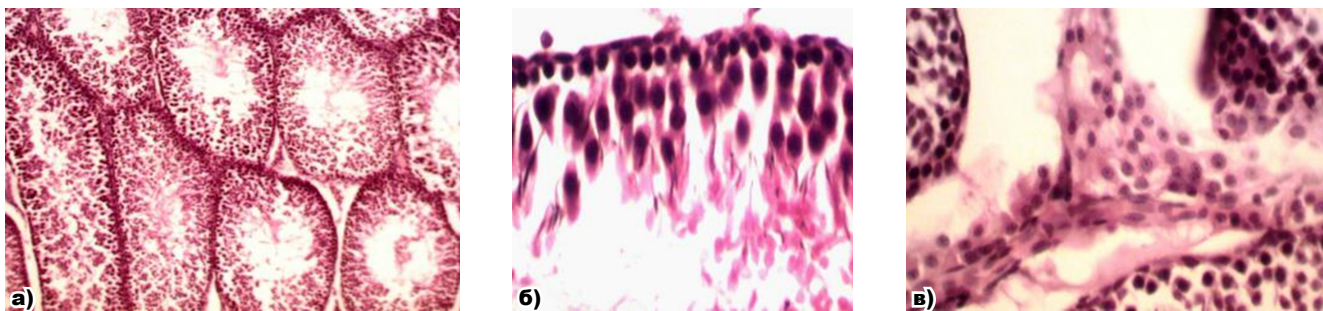


**Рис. 3.** Яєчко щура, народженого від самиці зрілого репродуктивного віку з ФПН:

- а) ширша стрічка сперматогенного епітелію, компактніше розташування статевих клітин. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$ ;  
 б) закінчення процесу сперматогенезу на стадії ранніх сперматид. Гематоксилін-еозин,  $\times 250$ ;  
 в) у міжканальцевому локусі видно різні за функціональним станом клітини Лейдига. Гематоксилін-еозин,  $\times 400$ .

**Fig. 3.** The testicle of a rat born to a female of mature reproductive age with FPI:

- a) a wider strip of spermatogenic epithelium, a more compact arrangement of germ cells. Hematoxylin-eosin,  $\times 200$ ;  
 б) the end of the process of spermatogenesis at the stage of early spermatids. Hematoxylin-eosin,  $\times 250$ ;  
 в) in the interchannel locus different functional states of Leydig cells are visible. Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ .

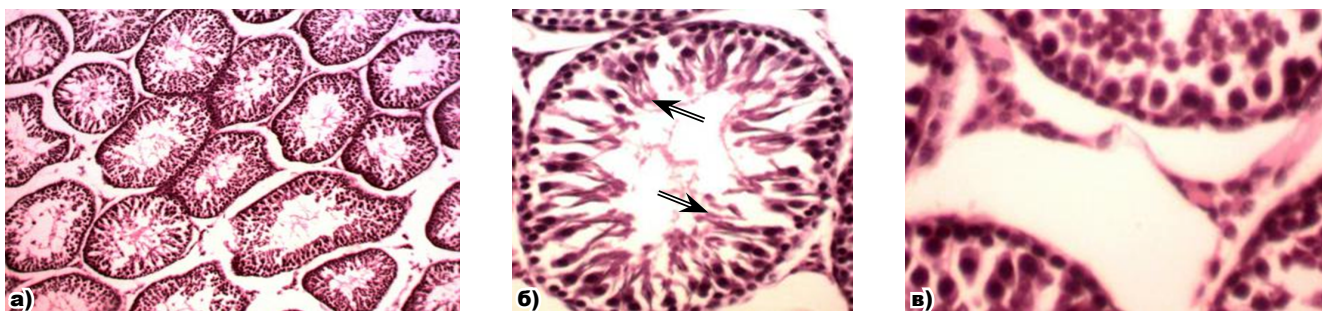


**Рис. 4.** Яєчко щура, народженого від самиці молодого репродуктивного віку з ФПН+ФК:

- а) збільшення розміру звивистих сім'яних каналців, ширини стрічки статевих клітин, щільності розташування клітин у рядах. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$ ;  
 б) завершений процес сперматогенезу у сім'яному каналці, у просвіті видно сперматозоїди. Гематоксилін-еозин,  $\times 400$ ;  
 в) перевага функціонально активних клітин Лейдига у міжканальцевому локусі. Гематоксилін-еозин,  $\times 400$ .

**Fig. 4.** Testicles of the rat born to a female of young reproductive age with FPI+FC:

- a) increase in the size of tortuous seminal tubules, width of a tape of germ cells, density of an arrangement of cells in rows. Hematoxylin-eosin,  $\times 200$ ;  
 б) the process of spermatogenesis in the seminal tubule is completed, spermatozoa are visible in the lumen. Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ ;  
 в) the predominance of functionally active Leydig cells in the interchannel locus. Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ .



**Рис. 5.** Яєчко щура, народженого від самиці зрілого репродуктивного віку з ФПН+ФК:

- а) у звивистих сім'яних каналцях збільшена ширина стрічки статевих клітин і щільність розташування клітин у рядах. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$ ;  
 б) сперматозоїди у просвіті каналця. Гематоксилін-еозин,  $\times 250$ ;  
 в) більшість функціонально активних клітин Лейдига. Гематоксилін-еозин,  $\times 400$ .

**Fig. 5.** The testicle of the rat born to a female of mature reproductive age with FPI+FC:

- a) in tortuous seminal tubules the width of a tape of germ cells and density of an arrangement of cells in numbers is increased. Hematoxylin-eosin,  $\times 200$ .  
 б) sperm in the lumen of the tubule. Hematoxylin-eosin,  $\times 250$ .  
 в) most functionally active Leydig cells. Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ .

Аналогічний позитивний вплив на процес сперматогенезу у нащадків молодих і репродуктивно зрілих самиць з ФПН здійснював і препарат порівняння «Дипіридамомол»: звивисті сім'яні каналці були крупнішими, їхній діаметр становив 150,35 і 150,24 мкм, ширина сперматогенного епітелію — 50,11 і 50,21 мкм із 3–4 шарами клітин. Статеві клітини у рядах розташовані упорядкованіше порівняно з нащадками із груп з відповідними контрольними патологіями (табл.). У більшості сім'яних каналцях у всіх нащадків процес сперматогенезу закінчувався на стадії сперматид (ранніх/пізніх), у деяких нечисленних каналцях видно і сперматозоїди. Клітини Лейдига характеризувалися здебільшого достатньо активним станом.

## Висновки

1. Гістологічна структура яєчок нащадків щурів, народжених від інтактних репродуктивно молодих та зрілих самиць, відповідала притаманній для органу цього періоду розвитку.

2. У нащадків, народжених від репродуктивно молодих самиць з фетоплацентарною недостатністю, виявлено гальмування диференціювання статевих клітин, тоді як у нащадків, народжених від репродуктивно зрілих самиць з фетоплацентарною недостатністю негативні наслідки цього впливу були нівельовані і темпи становлення сперматогенезу наближалися до рівня інтактною групи.

3. Введення фармацевтичної композиції як молодим, так і зрілим вагітним самицям на тлі фетоплацентарної недостатності активувало процеси проліферації і диференціювання сперматогенного епітелію у їхніх нащадків, що призводило до появи у частині сім'яних каналців зрілих сперматозоїдів.

4. Препарат порівняння «Дипіридамомол», введений молодим і зрілим вагітним самицям з фетоплацентарною недостатністю, сприяв відновленню у нащадків темпів становлення сперматогенезу практично на рівні фармацевтичної композиції.

## Перспективи подальших досліджень

Дослідження гістоструктури сім'яників та функціонування репродуктивної системи статевозрілих нащадків, народжених від матерів різного віку на тлі фетоплацентарної недостатності.

1. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharkeev T, Kravtsova N, Utesheva Z, Tusupkaliev A., Ryzhkova S, Darzhanova K, Bekzhanova M. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 76 (4): 299–306. DOI: 10.1111/aji.12544.
2. Botting KJ, McMillen IC, Forbes H, Nyengaard JR, Morrison JL. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-respon-

sive genes. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014; 3 (4): e000531. DOI: 10.1161/JAHA.113.000531.

3. Burren CP, Caswell R, Castle B, Welch CR, Hilliard TN, Smithson SF, Ellard S. TRPV6 compound heterozygous variants result in impaired placental calcium transport and severe undermineralization and dysplasia of the fetal skeleton. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176 (9): 1950–1955. DOI: 10.1002/ajmg.a.40484.
4. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol. Rev.* 2016; 96 (4): 1509–1565. DOI: 10.1152/physrev.00029.2015.
5. European Convention for the protection of vertebrate animals used for research or other scientific purposes. The Verkhovna Rada of Ukraine. 18.03.1986. Available at: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text) (in Ukrainian)
6. Guarner-Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz ME, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Pérez-Torres I. Early programming of adult systemic essential hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1203. DOI: 10.3390/ijms21041203.
7. Kryvetsky VV, Moskalenko RA, Karpenko LI, Zakorko IMS. Features of morphofunctional study of the testis' endocrine component in experimental conditions. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2013; 1 (2): 149–153. Available at: [https://ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampled/2013/2/149\\_153%20\(%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B5%D1%86%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9\).pdf](https://ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampled/2013/2/149_153%20(%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B5%D1%86%D1%8C%D0%BA%D0%B8%D0%B9).pdf) (in Ukrainian)
8. Kupriyana LS. Pathomorphological features of the structure of the ovaries of fetuses from mothers whose pregnancy proceeded against the background of placental dysfunction. *Zaporozhye Med. J.* 2014; 5 (86): 78–81. DOI: 10.14739/2310-1210.2014.5.29129. (in Russian)
9. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes — a global concern. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11 (3): 135–149. DOI: 10.1038/nrneph.2014.251.
10. Merkulov GA. *Course of pathohistological technique.* Leningrad, Medicine, 1969: 424 p. (in Russian)
11. Regulations on the Ethics Committee (Bioethics). Order no. 1287 dated 19.11.2012. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1287736-12#Text> (in Ukrainian)
12. Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, López de Pablo AL, González MC, Arribas SM. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. *Front. Physiol.* 2018; 9: 602. DOI: 10.3389/fphys.2018.00602.
13. Savelyeva GM, Fedorova MV, Klimenko PA, Sichinava LG. *Placental insufficiency.* Moscow, Medicine, 1991: 272 p. (in Russian)
14. Shallie PD, Naicker T. The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2019; 73 (1): 41–49. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003.
15. Simmons RA. Developmental origins of diabetes: The role of oxidative stress. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 26 (5): 701–708. DOI: 10.1016/j.beem.2012.03.012.
16. Yakovleva LV, Zaichenko GV, Tsykun AG, Laryanovska YB., Butenko IG, Deeva TV, Kudina OV, Pavlenko NY. *Preclinical study of drugs intended for the treatment of placental dysfunction.* Methodical recommendations. Kyiv, DFC of the Ministry of Health of Ukraine, 2009: 59 p. (in Ukrainian)
17. Yalovchuk AV. Long-term results of nervous system disorders in infants born to mothers with complicated pregnancy. *Bukovynian Medical Bulletin.* 2006;10 (2): 83–86. (in Ukrainian)

## Morphofunctional changes in testes of rats born to mothers with simulated fetoplacental insufficiency and its correction

N. Yu. Seliukova<sup>1,2</sup>, Yu. B. Laryanovska<sup>2</sup>, I. V. Volokhov<sup>1,2</sup>, D. V. Morozenko<sup>2</sup>, R. V. Dotsenko<sup>2</sup>, A. O. Zemlianskyi<sup>2</sup>, K. V. Misiura<sup>1</sup>  
selyk3@ukr.net

<sup>1</sup>SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine",  
10 Alchevskikh str., Kharkiv, 61002, Ukraine

<sup>2</sup>National University of Pharmacy,  
53 Pushkinskaya str., Kharkiv, 61002, Ukraine

Nowadays, it is almost unknown how fetoplacental insufficiency of mothers affects the formation of the reproductive system in male offspring during puberty. Therefore, the aim of this work was to study the histological structure of the testes of male offspring born to mothers of different ages with fetoplacental insufficiency and to evaluate the effectiveness of a new pharmaceutical composition for the correction of pathological conditions of pregnancy. The experiment involved healthy mature female *Wistar* rats in young (3–4 months) and mature (8–10 months) reproductive age. Eight groups with 7 pregnant females in each one were formed: groups 1 and 2 — intact animals of young and mature reproductive age, respectively; groups 3 and 4 — females with experimental fetoplacental insufficiency of young and mature reproductive age; groups 5 and 6 — young and mature animals with experimental fetoplacental insufficiency and addition to food depending on the weight of animals from 11 to 19 days of pregnancy pharmaceutical composition. Groups 7 and 8 — young and mature animals with experimental fetoplacental insufficiency with addition a comparison drug *Dipyridamole* to the food. Modeling of fetoplacental insufficiency was performed by daily subcutaneous injection to females from the 12<sup>th</sup> to the 18<sup>th</sup> day of pregnancy 50% oil solution of carbon tetrachloride at a dose of 2 ml/kg body weight. Offspring were decontaminated on the 50<sup>th</sup> day of life (puberty) by rapid decapitation. Samples of male testicles were fixed in 10% formalin solution, performed on alcohols of increasing strength, poured into paraffin. Sections were made from the blocks, which were stained with hematoxylin and eosin. Qualitative assessment of histostructure was performed on sections of the body in rats. Summing up the results of histological analysis and morphometric parameters characterizing the condition of the testicles of rats, we can draw the following conclusions. In the offspring born to reproductively young females with fetoplacental insufficiency, inhibition of the rate of germ cell differentiation was found, while in the offspring born to reproductively mature females with fetoplacental insufficiency, the negative effects of this effect were leveled and the rate of spermatogenesis increased. When the pharmaceutical composition was administered to both young and mature pregnant females on the background of fetoplacental insufficiency, it activated the processes of proliferation and differentiation of spermatogenic epithelium in their offspring, which was reflected in the appearance of mature sperm in the seminal tubules. The comparison drug *Dipyridamole*, administered according to the same regimen to both young and mature pregnant females with fetoplacental insufficiency, also helped the 50-day-old offspring of these females to restore the rate of spermatogenesis at the level of the pharmaceutical composition.

**Key words:** fetoplacental insufficiency, male offspring, mother's age, pharmacological correction

Seliukova NY, Laryanovska YB, Volokhov IV, Morozenko DV, Dotsenko RV, Zemlianskyi AO, Misiura KV. Morphofunctional changes of testes of rats born to mothers with simulated fetoplacental insufficiency and its correction. *Biol. Tvarin.* 2020; 22 (2): 43–49.  
DOI: 10.15407/animbiol22.02.043.