DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-142-145
УДК 612.084+611.6/618.3-06

[1,2]Селюкова Н. Ю., [1]Місюра К. В., [2]Стороженко Г. В., [1,2]Волохов І. В.

СОМАТО-СТАТЕВИЙ РОЗВИТОК НАЩАДКІВ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

[1]ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків)
[2]Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

selyk3@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Роботу виконано в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» у рамках теми: «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на сомато-ендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0117U007187.

Вступ. Внутрішньоутробне розвинення залежить від багатьох зовнішніх та внутрішніх факторів які впливають на плід. До зовнішніх відносять: довкілля, спосіб життя, шкідливі звички жінки та багато іншого. До внутрішніх – насамперед здоров'я матері, особливо на момент вагітності, вік жінки та ін. [1]. При сукупності негативних факторів можуть виникати захворювання вагітності, які негативно віддзеркалюються на стані та здоров'ї плода, а в майбутньому, і на якості життя дитини. Одним з таких захворювань може бути фетоплацентарна недостатність (ФПН). ФПН – це синдром, обумовлений морфофункціональними змінами у плаценті, результат складної реакції плода і плаценти на різні патологічні стани материнського організму. Крім цього, такі процеси можуть приводити до того, що дитина народжується з патологією. Показано, що діти які були народжені від матерів з ФПН страждають на серцево-судинні захворювання [2], мають меншу кількість еластину в артеріях [3], нефронів в нирках [4]. Крім того, підшлункова залоза має меншу кількість β-клітин, що продукують інсулін, та зменшену васкуляризацію [5], а також змінену структуру та дозрівання мозку [6,7], легенів (синдром дихальних розладів) [8,9] та печінки [10], дисплазію суглобів [11], дисбаланс імунної системи [12]. При вивченні віддалених наслідків ФПН спостерігаються різноманітні порушення фізичного й розумового розвитку, а також підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності новонароджених і дітей на першому році життя. Що в майбутньому може бути причиною розвитку таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром та ін. [10].

На сьогодні майже не відомо, як саме впливає ФПН матерів на становлення репродуктивної системи у нащадків жіночої та чоловічої статі. Також відомо, що з багатьох причин в останні декілька десятиліть жінки з розвинених країн почали народжувати своїх дітей після 35 років. А як відомо з багатьох джерел у такому віці виникає багато проблем з виношуванням дитини. Саме тому використовують багато фармацевтичних засобів для корекції патологічного стану вагітності. Нами була розроблена фармацевтична композиція (ФК) на основі декількох загально прийнятих препаратів для лікування ФПН.

Мета роботи. Дослідити сомато-статевий розвиток нащадків двох статей народжених від матерів різного віку з фетоплацентарною недостатністю та оцінити ступінь корекції ускладненої вагітності фармацевтичною композицією.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012.

В експерименті брали участь здорові статевозрілі самиці-матері щури популяції Вістар, молодого (3-4 місяця) і зрілого (8-10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самиць: групи 1 та 2 – інтактні тварини молодого та зрілого репродуктивного віку; групи 3 та 4 – самиці з експериментальною ФПН молодого та зрілого репродуктивного віку, відповідно; групи 5 та 6 – молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН та додаванням до їжі залежно від ваги тварин з 11 до 19 доби вагітності ФК, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме: аміно- (L-аргінін) та дикарбонові кислоти (бурштинова кислота), вітаміни (фолієва кислота) та судинорозширювальні засоби (Диперидамол). Групи 7 та 8 – молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння – Дипиридамол. Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самицям з 12-го по 18-й день вагітності 50% олійного розчину тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла [13]. Після народження нащадків, у них досліджували соматичний та статевий розвиток до завершення пубертату (60 день).

Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Статистичний аналіз результатів проводили параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв t Ст'юдента, U Вілкоксона-Манна-Вітні, P – статистична значущість відмінностей між групами в межах однієї статі за критерієм. Перевірку статистичної гіпотези проводили на рівні значущості ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Спостереження за вагітними тваринами виявило, що в інтактних самок, тривалість вагітності не відрізнялась від такої у самок, з ФПН, а її перебіг був без особливостей. Пологи наставали вчасно – на 22-23 добу вагітності. Але були самиці з експериментальною ФПН, які не змогли взагалі народити та помирали вагітними.

Серед інтактних самиць які народжували, мертвих дітей знайдено не було, при спостереженні за пологами та сомато-статевим розвитком нащадків були знайдені мертві щури у репродуктивно молодих самиць з ФПН у кількості 12,5%, у зрілих – 11,4%. Додавання молодим самицям ФК в останньому періоді вагітності на тлі ФПН призвело до зниження кількості мертвих нащадків до 3,3%.

При дослідженні кількості нащадків народжених від самиць всіх досліджуваних груп змін майже не було, тому що ФПН розвивається у другому та третьому триместрі вагітності, і ні яким чином не впливає на запліднення **(таблиця 1)**.

Таблиця 1 – Кількість нащадків народжених від матерів з фетоплацентарною недостатністю

Група нащадків, n=10	Молоді самиці			Зрілі самиці		
	Загальна кількість	Самиці	Самці	Загальна кількість	Самиці	Самці
Інтактні	10,8±0,5	7,6±0,9	3,2±0,7	8,2±1,2	3,8±0,7 **p=0,01	4,3±0,7
ФПН	9,6±1,0	3,4±0,7 *p=0,0062	5,2±0,2 *p=0,025	8,8±1,4	2,8±1,0	5,0±0,6
ФПН + Дип.	11,8±1,1	4,8±0,5 *p=0,026	7,0±1,4 *p=0,041	5,8±1,5 **p=0,012	1,5±0,6 *p=0,037 **p=0,002	4,0±1,2
ФПН + ФК	10,0±0,7	5,3±0,6	4,3±0,8	9,7±1,9	5,0±1,7	4,7±0,7

Примітки: * вірогідність розбіжностей між показниками інтактної групи, $p < 0,05$. ** вірогідність розбіжностей між показниками однакової групи, але народжених від матерів різного віку, $p < 0,05$.

Якщо порівнювати співвідношення народжених самиць та самців нащадків, то спостерігається народження більшої кількості самців у всіх групах з ФПН. Можливо, це пов'язано з високим вмістом тестостерону у вагітних щурів на тлі ФПН.

Життєздатність у перший місяць життя вважають одним з головних показників, який характеризує здатність організму до пристосування до різних умов життя. Загибель переважно відбувалася між 1 та 14 добою післянатального життя. Кількість нащадків у групі інтактні двох вікових груп, які дожили до 30 доби, складала 100%, у групі ФПН/мол.+ФК – 98%, ФПН/мол.+Дип. – 95%, ФПН/мол. – 100%. Дещо інша картина у нащадків народжених від репродуктивно зрілих самиць, так у групі ФПН/зр.+ФК – 82%, ФПН/зр.+Дип. – 100%, ФПН/зр. – 88%, що було статистично достовірно більше ($p < 0,01$).

Таблиця 2 – Соматичний розвиток нащадків щурів обох статей народжених від матерів з ФПН

Група нащадків	Показники соматичного розвитку, доба				
	Відлипання вух	Первинний волосяний покрив	Вторинний волосяний покрив	Прорізання зубів	Відкриття очей
Молоді самиці					
Інтактні	3,4±0,5	4,2±0,5	9,4±0,4	11,8±0,9	17,2±0,2
ФПН	4,8±0,4	4,8±0,4	10,2±0,2	14,6±0,4 *p=0,022	18,2±0,5
ФПН + Дип.	5,0±0,0 *p=0,013	6,0±0,0 *p=0,009 **p=0,015	11,3±0,8	14,0±0,0 *p=0,045	19,0±0,0 *p=0,002
ФПН + ФК	3,0±0,4 **p=0,001	4,3±0,3	10,7±0,6	11,2±0,4	17,2±0,4
Зрілі самиці					
Інтактні	3,7±0,4	3,7±0,4	8,3±0,2	10,7±0,5	17,0±0,7
ФПН	5,0±0,0 *p=0,012	5,2±0,2 *p=0,0085	10,6±1,0 *p=0,0506	10,8±0,9 **p=0,0048	17,4±0,7
ФПН + Дип.	3,3±0,5 **p=0,009	4,3±0,5	10,0±0,9	11,0±0,6 **p=0,001	17,8±1,2
ФПН + ФК	5,0±0,0 *p=0,012	5,0±0,0 *p=0,014	9,0±0,0 **p=0,025	11,7±1,3	18,0±1,0

Примітки: * вірогідність розбіжностей між показниками інтактної групи, $p < 0,05$. ** вірогідність розбіжностей між показниками однакової групи, але народжених від матерів різного віку, $p < 0,05$.

При дослідженні щурят аналізували також фізіологічні показники соматичного розвинення, які є ознаками нормального фізичного розвитку у відповідності до притаманного даному виду тварин терміну. Тому аналіз часу появи ознак, перелічених у **таблиці 2,** давав можливість оцінити темп настання чергових змін соматичного розвитку. Так можна бачити, що ФПН майже не вплинула на соматичний розвиток нащадків які народилися від матерів молодого репродуктивного віку. Навпаки у нащадків народжених від зрілих матерів спостерігали затримку соматичного розвинення нащадків.

Після пологів у нащадків вимірювали ано-генітальну відстань, а пізніше відслідковували час опущення яєчок у мошонку (у самців) та терміни відкриття піхви (у самиць) для оцінки перебігу статевого розвитку тварин. При вимірюванні ано-генітальної відстані у щурів двох статей, відмінностей між групами знайдено не було.

При дослідженні строків опущення яєчок у мошонку у самців народжених від матерів двох вікових груп з ФПН спостерігали затримку статевого розвитку у вигляді більш пізніх термінів опущення сім'яників. У нащадків групи ФПН/зр.+ФК спостерігали нормальні терміни статевого розвитку у самців **(таблиця 3).**

Навпаки, у нащадків жіночої статі, які були народжені матерями двох вікових груп з ФПН, спостерігали прискорене статеве дозрівання у вигляді більш ранніх строків відкриття піхви. Тільки у самиць народжених від молодих матерів, ФК та препарат порівняння Дипіридамол сприяли нормальному статевому розвитку нащадків жіночої статі **(див. табл. 3).**

Інтегральним показником фізичного стану тварини прийнято вважати масу тіла нащадків, зміни якої досліджувалися впродовж 60 діб. При дослідженні самиць нащадків народжених від репродуктивно молодих матерів з ФПН маса тіла майже не змінювалася впродовж двох місяців постнатального життя. ФПН у матерів репродуктивно зрілого віку знижує масу тіла самиць нащадків починаючи з першого дня життя 5,46±0,20 г, проти 6,54±0,14 г ($p=0,0022$), до статевої зрілості нащадків – 55,86±2,39 г, проти 68,54±4,19 г ($p=0,03$). ФК та препарат порівняння Дипіридамол не сприяють нормалізації маси тіла впродовж всього дослідження, самиці нащадки менші за вагу від інтактної групи.

При порівнянні двох інтактних груп самців нащадків спостерігали більшу масу тіла при народженні та

Таблиця 3 – Статевий розвиток нащадків, народжених від матерів різного репродуктивного віку, доба

Група нащадків	Строки опущення сім'яників самців щурів		Відкриття піхви у самиць щурів	
	Молоді самиці	**Зрілі самиці**	**Молоді самиці**	**Зрілі самиці**
Інтактні	n=16 21,0±0,3	n=26 21,5±0,3	n=19 68,3±2,2	n=17 73,9±2,7
ФПН	n=26 26,8±0,7*	n=19 25,8±0,8*	n=12 63,1±1,1*	n=12 55,7±0,8*
ФПН + Дип.	n=27 25,0±1,0*	n=18 24,5±1,0*	n=12 74,3±2,9	n=12 52,4±0,7*
ФПН + ФК	n=24 22,7±0,2*	n=14 23,7±1,5	n=19 64,3±1,8	n=12 61,5±0,5*

Примітки: * вірогідність розбіжностей між показниками інтактної групи, р < 0,05. ** вірогідність розбіжностей між показниками однакової групи, але народжених від матерів різного віку, р < 0,05.

впродовж всього життя у тварин народжених від матерів зрілого репродуктивного віку порівняно з іншою інтактною групою **(таблиця 4).**

ФПН призводить до народження нащадків чоловічої статі з меншою масою тіла, на жаль, ФК та препарат порівняння Дипіридамол не чинять коригуючої дії на вагу тварин чоловічої статі.

Деякі вагітні самиці з експериментальною ФПН двох вікових груп не змогли народити дітей вчасно, пологи відбувалися матковим крововиливом матері, в підсумку, самиці помирали. Але за даними інших авторів, саме у матерів репродуктивно зрілого віку мало місце маткового крововиливу відразу після пологів [14]. ФПН призводить до народження більшої кількості мертвих нащадків, тобто фетоплацентарний комплекс не в змозі нормально адаптуватися до патологічних змін плаценти впродовж вагітності [15].

Висновки

1. Фетоплацентарна недостатність впливає на соматичний розвиток нащадків чоловічої та жіночої статі, а саме у тварин народжених від репродуктивно зрілих самиць соматичний розвиток відбувається с запізненням на відміну від нащадків молодих матерів.
2. При народженні від матерів різного віку з фетоплацентарною недостатністю у самиць нащадків спостерігається прискорене статеве дозрівання, навпаки, у самців затримка розвитку.
3. Виявлена позитивна корекція фармацевтичної композиції на сомато-статевий розвиток нащадків чоловічої та жіночої статі, які були народжені від матерів з фетоплацентарною недостатністю.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити репродуктивну функцію статевозрілих нащадків чоловічої та жіночої статі, які були народжені матерями з фетоплацентарною недостатністю.

Таблиця 4 – Динаміка маси тіла самців нащадків народжених від матерів різного віку, г

Група нащадків	Доба життя				
	1	7	14	21	60
Інтактні молоді	6,2±0,08	11,4±0,23	17,2±0,35	26,1±0,79	56,7±1,40
ФПН/ молоді	6,0±0,13	10,5±0,19 * p=0,016	15,8±0,52 *p=0,056	24,8±1,23	64,3±2,22
ФПН/ молоді+Дип.	5,1±0,12 * p=0,00005 ** p=0,0007	8,7±0,16 * p=0,00005	14,1±0,23 * p=0,00005	22,1±0,29 * p=0,0014	59,1±1,75
ФПН/ молоді+ФК	5,4±0,13 * p=0,0008	9,3±0,55 * p=0,0078	14,7±0,86 * p=0,027	22,1±1,30 * p=0,03	51,6±2,91
Інтактні зрілі	6,91±0,15 ** p=0,0031	12,80±0,55 ** p=0,047	20,35±0,88 ** p=0,01	32,07±1,72 ** p=0,0135	67,83±4,47 ** p=0,0448
ФПН/зрілі	6,29±0,15 * p=0,0065	11,29±0,43 * p=0,0036	19,25±0,81 ** p=0,0071	29,44±1,86	71,66±4,49
ФПН/ зрілі+Дип.	6,31±0,19 * p=0,019	13,72±0,90 ** p=0,0006	23,60±1,86 ** p=0,001	36,38±3,52 ** p=0,0037	77,71±3,39 **p=0,0012
ФПН/ зрілі+ФК	5,57±0,11 * p=0,00008	9,46±0,35 *p=0,00006	15,69±0,93 *p=0,0008	25,31±1,42 *p=0,005	62,19±2,58

Примітки: * вірогідність розбіжностей між показниками інтактної групи, р < 0,05. ** вірогідність розбіжностей між показниками однакової групи, але народжених від матерів різного віку, р < 0,05.

Література

1. Tsiborovskyy OM. Zdorov'ya naselennya i faktory ryzyku, shcho vplyvayut na yogo stan, yak ob'yekt upravlinnya (oglyad literatury). Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi. 2015;2(34):13-9. [in Ukrainian].
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-responsive genes. J Am Heart Assoc. 2014 Jul 28;3(4). DOI: 10.1161/JAHA.113.000531
3. Dodson RB, Rozance PJ, Fleenor BS, Petrash CC, Shoemaker LG, Hunter KS. Increased arterial stiffness and extracellular matrix reorganization in intrauterine growth-restricted fetal sheep. Ferguson VL Pediatr Res. 2013 Feb;73(2):147-54.
4. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes a global concern. Nat Rev Nephrol. 2015 Mar;11(3):135-49.
5. Rozance PJ, Anderson M, Martinez M, Fahy A, Macko AR, Kailey J, et al. Placental insufficiency decreases pancreatic vascularity and disrupts hepatocyte growth factor signaling in the pancreatic is let endothelial cell in fetal sheep. Diabetes. 2015 Feb;64(2):555-64.
6. de Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Sep 28;107(39):16881-6.
7. Yalovchuk AV. Viddaleni rezultaty porushen nervovoyi systemy u nemovlyat, narodzhenykh vid materiv z uskladnenym perebigom vagitnosti. Bukovynskyy medychnyy visnyk. 2006;10(2):83-6. [in Ukrainian].
8. Rexhaj E, Bloch J, Jayet PY, Rimoldi SF, Dessen P, Mathieu C, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 Jul;301(1):H247-52.
9. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. J Physiol. 2016;594:1215-30. DOI: 10.1113/JP271099 9
10. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. Physiol Rev. 2016 Oct;96(4):1509-65. DOI: 10.1152/physrev.00029.2015
11. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 7;10:55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055
12. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharkenov T, Kravtsova N, Utesheva Z, Tusupkaliev A, et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. Am J Reprod Immunol. 2016 Oct;76(4):299-306. DOI: 10.1111/aji.12544. 11

13. Yakovlyeva LV, Zaychenko GV, Tsypkun AG. Doklinichne vyvchennya likarskykh zasobiv, pryznachenykh dlya likuvannya platsentarnoyi dysfunktsiyi: metod. Rekomendatsiyi. DFTs MOZ Ukrayiny. K.: 2009. 61 s. [in Ukrainian].
14. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. Am J Obstet Gynecol. 2010;558:e551-e557. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.039
15. Staud F, Karahoda R. Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and programming. Int J Biochem Cell Biol. 2018;105:35-40. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.09.016

СОМАТО-СТАТЕВИЙ РОЗВИТОК НАЩАДКІВ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Селюкова Н. Ю., Місюра К. В., Стороженко Г. В., Волохов І. В.

Резюме. На сьогодні майже не відомо, як саме впливає фетоплацентарна недостатність матерів на становлення репродуктивної системи у нащадків жіночої та чоловічої статі. Саме тому, метою нашої роботи було дослідження сомато-статевого розвитку нащадків двох статей народжених від матерів різного віку з фетоплацентарною недостатністю та оцінка ступеня корекції ускладненої вагітності фармацевтичною композицією. Було виявлено, що фетоплацентарна недостатність затримує соматичний розвиток тварин чоловічої та жіночої статі народжених від репродуктивно зрілих матерів. У нащадків народжених від молодих, змін у соматичному розвитку знайдено не було. При дослідженні статевого розвитку тварин народжених від матерів різного віку з фетоплацентарною недостатністю у самиць спостерігали прискорене статеве дозрівання, навпаки, у самців затримку розвитку. Виявлена позитивна корекція фармацевтичної композиції на сомато-статевий розвиток нащадків чоловічої та жіночої статі, які були народжені від матерів з фетоплацентарною недостатністю.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, вік матері, сомато-статевий розвиток, Дипіридамол, фармацевтична композиція.

СОМАТО-ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМКОВ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Селюкова Н. Ю., Мисюра К. В., Стороженко Г. В., Волохов И. В.

Резюме. На сегодня почти не известно, как влияет фетоплацентарная недостаточность матерей на становление репродуктивной системы у потомков женского и мужского пола. Именно поэтому, целью нашей работы было исследование сомато-полового развития потомков двух полов рожденных от матерей разного возраста с фетоплацентарной недостаточностью и оценка степени коррекции осложнённой беременности фармацевтической композицией. Было обнаружено, что фетоплацентарная недостаточность задерживает соматическое развитие животных мужского и женского пола рожденных от репродуктивно зрелых матерей. У потомков родившихся от молодых, изменений в соматическом развитии найдено не было. При исследовании полового развития животных рожденных от матерей разного возраста с фетоплацентарной недостаточностью у самок наблюдали ускоренное половое созревание, наоборот, у самцов задержку развития. Выявлена положительная коррекция фармацевтической композиции на сомато-половое развитие потомков мужского и женского пола, которые были рождены от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, возраст матери, сомато-половое развитие, Дипиридамол, фармацевтическая композиция.

SOMATO-SEXUAL DEVELOPMENT OF DESCENDANTS BORN FROM MOTHERS WITH FETOPLACENTARY INSUFFICIENCY

Seliukova N. Yu., Misyura K. V., Storozhenko G. V., Volokhov I. V.

Abstract. Today, it is almost unknown exactly how fetoplacental insufficiency of mothers affects the formation of the reproductive system in female and male offspring. Therefore, the aim of our work was to study the somato-sexual development of offspring of two sexes born to mothers of different ages with fetoplacental insufficiency and to assess the degree of correction of complicated pregnancy by a pharmaceutical composition.

The experiment involved healthy sexually mature female mothers of Wistar rats, young (3-4 months) and mature (8-10 months) of reproductive age, with a normal four to five day estrous cycle. The first day of pregnancy was considered the day of sperm in the morning vaginal swabs. 8 groups of 7 pregnant females were formed: groups 1 and 2 – intact animals of young and mature reproductive age; groups 3 and 4 – females with experimental fetoplacental insufficiency of young and mature reproductive age, respectively; 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, which contains non-fetotoxic active pharmaceutical ingredients from the groups of basic therapy of fetoplacental insufficiency, namely: amino- (L-arginine) and dicarboxylic acids (succinic acid), vitamins (folic acid) and vasodilators (Dipyridamole). Groups 7 and 8 – young and mature animals with experimental fetoplacental insufficiency, to which was added to the food comparison drug – Dipyridamole. Modeling of fetoplacental insufficiency was performed by daily subcutaneous injection to females from the 12^{th} to the 18th day of pregnancy 50% oil solution of carbon tetrachloride at a dose of 2 ml/kg body weight. After the birth of offspring, they studied somatic and sexual development until puberty (60 days).

It was found that fetoplacental insufficiency delays the somatic development of male and female animals born to reproductively mature mothers. No changes in somatic development were found in the offspring born to the young. In the study of sexual development of animals born to mothers of different ages with fetoplacental insufficiency in females observed accelerated puberty, on the contrary, in males developmental delay. A positive correction of the pharmaceutical composition for somato-sexual development of male and female offspring born to mothers with fetoplacental insufficiency was revealed.

Key words: fetoplacental insufficiency, mother's age, somato-sexual development, Dipyridamole, pharmaceutical composition.

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.
Стаття надійшла 26.06.2020 року