

REDUCTION OF THE DEGREE OF EMBRYOTOXICITY OF CADMIUM CHLORIDE IN COMBINED INTRODUCTION WITH COPPER SUCCINATE IN EXPERIMENT IN RATS

Rudenko K. M.

**Abstract.** Interest in studying the impact of habitat quality on the growth of so-called diseases of civilization or non-communicable diseases has increased significantly around the world, especially in countries with developed economies. The growth of urbanization inevitably leads to a complication of the environmental situation in the areas occupied by industrial enterprises, highways, as well as in adjacent areas. Cadmium – a heavy metal, classified in the second class of danger, with a pronounced tendency to accumulate in the body. Cd poisoning occurs when it enters the stomach or by inhalation.

*Aim of the study.* To determine the effect of copper succinate on embryotoxicity of cadmium in combination with cadmium chloride throughout pregnancy in rats. *Object and methods of research.* The study was performed on 48 female rats of the Wistar line, weighing 180-300 g. The presence of all four phases of the cycle and the rhythm of their alternation in each female, at the stage of proestrus and estrus were paired with intact males according to the scheme 2:1. Determination of the first day of pregnancy in females was determined by the presence of sperm in vaginal swabs. Females were weighed to calculate the required amount of cadmium chloride. The solutions were administered to females intragastrically, through a tube once a day, daily from the first day of pregnancy: the first group – control, the second group – the introduction of a solution of cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg – the group of isolated cadmium and the third group of combined chloride cadmium at a dose of 2.0 mg/kg and copper succinate at a dose of 0.1 mg/kg. During the experiment, the condition and behavior of female rats, rectal temperature, body weight dynamics, and duration of pregnancy were recorded. On the 13th and 19th day of pregnancy, females underwent surgery. Rats were removed from the uterus, in the ovaries of females counted the number of corpora lutea of pregnancy and their correspondence to the number of embryos in both horns of the uterus.

*Conclusions.* Comparison of the results of embryotropic action of cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg with the control group revealed its embryotoxicity: with almost the same number of corpora lutea of pregnancy there is a significant ( $p \leq 0.05$ ) decrease in the number of live fetuses on the 13th day and on the 19th day of embryogenesis in cadmium exposure groups, which occurs due to an increase in all types of embryonic mortality and the number of embryos. In the groups of combined administration of cadmium chloride in combination with copper succinate (0.1 mg/kg) in comparison with the group of isolated administration of cadmium, the compensatory effect of copper on embryotoxic parameters of cadmium is determined, which proves inhibition of copper absorption and embryotoxic effects of animals.

**Key words:** cadmium, copper, embryotoxicity, rat embryos.

Рецензент – проф. Небесна З. М.

Стаття надійшла 12.11.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-73-78

УДК 591.463+612.613+618.3-06

<sup>1,2</sup>Селюкова Н. Ю., <sup>1</sup>Місюра К. В., <sup>2</sup>Морозенко Д. В., <sup>2</sup>Доценко Р. В., <sup>2</sup>Землянський А. О.

СТАТЕВА ПОВЕДІНКА САМЦІВ НАЩАДКІВ НАРОДЖЕНИХ  
ВІД МАТЕРІВ РІЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ  
НЕДОСТАТНІСТЮ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології

ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків)

<sup>2</sup>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.** Статева поведінка є невід'ємною частиною функціонування репродуктивної функції, що забезпечує синхронізацію поведінкових реакцій статевих партнерів для передачі генетичної інформації. Регуляція статевої поведінки здійснюється нейроендокринною системою шляхом поєднаної дії статевих стероїдів, їх метаболітів, нейропептидів та нейромедіаторів. Чоловіча репродуктивна система потерпає від багатьох факторів які впливають на її становлення та функціонування. Відомо, що існує

багато критичних періодів розвитку особини, одним із таких періодів є ембріональний. Багатьма дослідженнями доведено, що стрес, несприятливі чинники довкілля, погане харчування, вживання ліків, згубні звички, хронічні та гострі хвороби матері, вік матері [1,2,3] можуть призвести до порушення взаємодії між плодом та матір'ю та викликати симптомкомплекс порушень який має назву фетоплацентарна недостатність (ФПН). При ФПН можливий каскад нейрогормональних змін в організмі матері і плоду, які із залученням імпринтингових механізмів програмують порушення нейроендокринної регуляції багатьох фізіологічних функцій, включаючи поведінку, процеси репродукції та адаптації у дорослих нащадків. За результатами багатьох досліджень ФПН спостерігається у 35-70 % вагітних жінок [4], причому передумовами ФПН можуть бути багато факторів, але у 60 % випадків вона є ідіопатичною.

До теперішнього часу лишається відкритим питання про віддалені наслідки впливу ФПН для функціонування репродуктивної системи нащадків, зокрема для статевої поведінки самців. Відомо, що віддалені наслідки впливу тих чи інших факторів під час вагітності можуть проявитися через багато років після народження [5-9].

На сьогодні середній вік матерів які вперше народжують в розвинених країнах поступово збільшується, причому жінок у віці старше 35 років значно більше з кожним роком [10]. За даними літератури, значна кількість вагітностей цієї категорії, ускладнюється ФПН [11,12]. Звичайно, такі жінки потребують лікування або проведення профілактичних заходів багатьма препаратами. Одночасний прийом великої кількості лікарських препаратів навіть і у терапевтичних дозах має низку недоліків різного характеру. Тому, для лікування ФПН обґрунтованим є використання одного-єдиного препарату, що об'єднує в одній лікарській формі всі необхідні активні фармацевтичні інгредієнти в збалансованій кількості, які можуть впливати на декілька ланок патогенезу та мати мінімальну кількість побічних ефектів.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив фетоплацентарної недостатності матерів на статеву поведінку дорослих нащадків щурів чоловічої статі, та оцінити ступінь корекції ускладненою 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. Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах виварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі ad libitum.

В експерименті брали участь здорові статевозрілі самиці-матері щури популяції Вістар, молодого (3 місяця) і зрілого (10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових вагінальних маз-

ках. 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 (дипіридабол). Групи 7 та 8 – молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння – дипіридабол. 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].

Статеву поведінку в нащадків за чоловічим типом досліджували за методикою Holson і співавт. [14] та описом Hull and Dominguez [15] у темному приміщенні зі слабким червоним освітленням у віці 3 міс. Досліджували 15 хв у парному тесті з оварієктомованою рецептивною самкою у присмерковий час. У тесті з рецептивною самкою визначали кількість наближень самця до самки, кількість садок, інтромісій та еякуляцій. За секундоміром оцінювали часові показники: латентність садки, інтромісії, еякуляції. Кількість садок та інтромісій, розраховували тривалість постеякуляторного інтервалу, коефіцієнт садки/інтромісії.

Оварієктомію самок щурів проводили під ефірним наркозом, після якої впродовж 16 діб вивчали цитологію вагінальних мазків для верифікації стадії спокою [16]. Рецептивність у оварієктомованих самок викликали послідовним введенням олійних розчинів діацетат естрадіолу («Sigma», США) 10 мкг на щура підшкірно за 48 годин до початку тестування та прогестерону («Біофарма», Україна) у дозі 500 мкг на щура підшкірно за 4-5 год до тесту.

Брали зразки сироватки крові для визначення концентрації гормонів естрадіолу (E<sub>2</sub>) та тестостерону (T), які зберігалися до аналізу при мінус 18°C. Рівень статевих гормонів визначали за допомогою тест-наборів «Естрадіол-ІФА» та «Тестостерон-ІФА» (ООО «ХЕМА», Київ).

**Таблиця 1 – Статеву поведінку самців-нащадків народжених від матерів молодого репродуктивного віку, ( $\bar{x} \pm s$ )**

Група нащадків	Латентність, с			Кількість				Кількість інтромісій до першої еякуляції
	Садки	Інтромісії	Еякуляції	Наближень	Садок	Інтромісій	Еякуляцій	
1. Від інтактних матерів	10	10	10	10	10	10	10	10
	30,6±8,6	41,1±15,8	676,7±60,1	3,4±0,3	23,7±2,6	23,3±2,8	1,0±0	21,9±2,7
2. Від матерів з ФПН	11	11	2	11	11	11	11	11
	128,6±21,1	141,8±20,3	815,0±85,0	8,3±1,3	15,5±1,6	14,5±1,5	0,2±0,1	3,6±2,5
Від матерів з ФПН+Дип.	10	10	1	10	10	10	10	10
	119,0±31,1	156,0±33,1	675,0	4,6±1,1	14,7±1,6	13,2±1,4	0,1±0,1	1,5±1,5
Від матерів з ФПН+ФК	10	10	9	10	10	10	10	10
	120,0±33,1	122,0±33,6	637,8±61,2	4,7±0,7	15,5±1,6	15,1±1,7	0,9±0,1	12,6±1,9
	P<0,02	P<0,05			P<0,02	P<0,05		P<0,05

Примітки: вірогідність розбіжностей між показниками інтактної групи, p < 0,05.

**Таблиця 2 – Статеву поведінку самців-нащадків народжених від матерів зрілого репродуктивного віку, ( $\bar{x} \pm s_x$ )**

Група нащадків	Латентність, с			Кількість				Кількість інтромісій до першої еякуляції
	Садки	Інтромісії	Еякуляції	Наближень	Садок	Інтромісій	Еякуляцій	
1. Від інтактних матерів	9 34,4±7,7	9 31,7±8,4	9 633,8±55,1	9 4,3±0,2	9 25,1±1,6	9 23,4±1,4	9 1,0±0	9 23,4±2,3
2. Від матерів з ФПН	10 134,1±20,0 P<0,001	10 148,2±17,9 P<0,002	3 810,0±49,3	10 9,6±1,2 P<0,002	10 17,3±1,2 P<0,02	10 12,7±0,8 P<0,02	10 0,3±0,1	10 4,8±2,6
Від матерів з ФПН+Дип.	10 125,7±29,1 P<0,02	10 164,5±30,4 P<0,01	2 587,5±87,5	10 5,3±1,0	10 15,8±1,3 P<0,01	10 13,1±0,7 P<0,01	10 0,2±0,1	10 2,5±1,7 P<0,05
Від матерів з ФПН+ФК	10 131,0±30,3 P<0,02	10 131,0±30,3 P<0,05	8 598,1±57,6	10 5,8±0,5	10 17,1±1,4 P<0,02	10 13,9±0,9 P<0,05	10 0,8±0,1	10 11,8±2,3 P<0,05

**Примітки:** вірогідність розбіжностей між показниками інтактної групи,  $p < 0,05$ .

Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова.  $P$  – статистична значущість відмінностей між групами в межах однієї статі за критерію Ньюмена-Кейлса та U-Манна-Уїтні. Перевірку статистичної гіпотези проводили на рівні значущості ( $p < 0,05$ ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Статеву поведінку регулюється на гормональному та рефлексорному рівні, а стабільність показників статевої поведінки залежить, зокрема, від наявності статевого досвіду. Для його отримання і формування стереотипних реакцій, кожний самець тричі мав контакт з рецептивною самкою раз на тиждень впродовж 15 хв. У першому тесті статеву активність щурів була низькою, але вона зростала від тесту до тесту. Рівень статевої активності самців оцінювали за результатами четвертого тесту.

У всіх інтактних тварин за 15 хв тесту відмічалися усі елементи статевої поведінки – залицяльної (за яку прийнято вважати наближення до самки з обнюхуванням ано-генітальної області) та саме копулятивної (садки, інтромісії та еякуляції) (**табл. 1**).

При дослідженні статевої поведінки щурів народжених від матерів молодого репродуктивного віку з ФПН спостерігали збільшення часу на відтворення копулятивних реакцій, навпроти зменшення кількості садок на 35 % та інтромісій на 39 %. Еякуляції відбувалися лише у 20 % самців цієї групи за час тесту.

При додаванні до їжі вагітним самицям ФК на тлі ФПН призвело до збільшення кількості тварин (90 %), які за час тесту мали еякуляції, хоча часові та кількісні показники не доходили до рівня інтактної групи (**див. табл. 1**). Показники статевої поведінки групи самців з препаратом порівняння Дипіридамомол не відрізнялась від групи нащадків які були народжені матерями з ФПН.

При дослідженні статевої поведінки нащадків самців народжених від матерів з ФПН зрілого репродуктивного віку спостерігали збільшення часу для відтворення копулятивних реакцій (**табл. 2**), навпроти кількість садок та інтромісій істотно знижувалась. Слід зауважити, що тільки 30 % самців завершили свій статевий акт еякуляцією за відведений час. Кількість наближень самця до самиці збільшилась вдвічі.

ФК яка додавалась до їжі вагітним самицям, як профілактичний засіб проти ФПН, призвела до збільшення кількості самців (80 %) нащадків які змогли завершити свій статевий акт еякуляцією (**див. табл. 2**). Латентні та кількісні показники статевої поведінки цих тварин залишалися на рівні патології. Препарат порівняння Дипіридамомол не виявив будь-якого коригуючого ефекту на статеву поведінку самців нащадків народжених від репродуктивно зрілих матерів з ФПН.

Згідно до отриманих даних (**табл. 3, 4**) ФПН призводить до зниження рівня загального тестостерону у всіх нащадків народжених від матерів різного репродуктивного віку. Навпроти, загальний рівень естрадіолу залишався майже без змін, але все ж таки, у всіх піддослідних тварин відбувався зсув співвідношення статевих гормонів у біг відносної гіперестрогенізації.

Таким чином, можна стверджувати, що ФПН призводить до порушення гормонального балансу в перинатальному періоді індивідуального розвитку організму та спричинює істотний модифікувальний вплив на становлення нейроендокринних механізмів регуляції поведінки. Відомо, що статеву диференціацію мозку самців щурів відбувається на 16-18-ту добу

**Таблиця 3 – Показники концентрації статевих гормонів нащадків народжених від репродуктивно молодих матерів**

Група нащадків (n = 10)	Статистики	Показник		
		Естрадіол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Співвідношення T/E <sub>2</sub> , ум. од.
1. Інтактні	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	0,30 [0,30-0,40]	13,00 [9,00-14,90]	37,25 [30,00-37,50]
2. Від матерів з ФПН	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] P <sub>1-2</sub>	0,60 [0,20-0,60] –	8,00 [8,00-8,00] < 0,05	13,33 [13,33-35,00] < 0,05
3. Від матерів з ФПН + Дип.	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] P <sub>1-3</sub> P <sub>2-3</sub>	0,40 [0,40-0,50] – –	7,00 [7,00-7,00] < 0,05 < 0,05	17,50 [14,00-17,50] < 0,05 –
4. Від матерів з ФПН + ФК	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] P <sub>1-4</sub> P <sub>2-4</sub> P <sub>3-4</sub>	0,60 [0,30-0,60] – – –	8,00 [7,00-8,00] < 0,05 – –	13,33 [13,33-23,33] < 0,05 – –

**Примітки:** вірогідність розбіжностей між показниками вказаної групи,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 4 – Показники концентрації статевих гормонів нащадків народжених від репродуктивно зрілих матерів**

Група нащадків	Статистики	Естрадіол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Співвідношення Т/Е <sub>2</sub> , ум. од.
1. Інтактні	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	0,30 [0,30-0,60]	10,00 [9,35-10,00]	26,67 [20,00-31,17]
2. Від матерів з ФПН	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] P <sub>1-2</sub>	0,50 [0,40-0,50] –	8,00 [8,00-9,00] < 0,05	18,00 [17,50-18,00] < 0,05
3. Від матерів з ФПН + Дип.	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] P <sub>1-3</sub> P <sub>2-3</sub>	0,20 [0,20-0,20] < 0,05 < 0,05	7,00 [7,00-8,00] < 0,05 < 0,05	35,00 [35,00-35,00] < 0,05 < 0,05
4. Від матерів з ФПН + ФК	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] P <sub>1-4</sub> P <sub>2-4</sub> P <sub>3-4</sub>	0,60 [0,50-0,60] – – < 0,05	7,00 [7,00-8,00] < 0,05 < 0,05 –	13,33 [11,67-14,00] < 0,05 < 0,05 < 0,05

**Примітки:** вірогідність розбіжностей між показниками вказаної групи, p < 0,05.

внутрішньоутробного розвитку (у чоловічих плодів на 20 тиждень вагітності) і саме в цей період важливим є пікове зростання секреції тестостерону. Якщо з якоїсь причини андрогенний стимул відсутній, маскулінізація мозку не відбувається. При ФПН відбувається дисбаланс рівнів плацентарних та фетальних гормонів. Так, було показано зниження рівнів естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену у жінок з проявами ФПН [17]. Також може знижуватися рівень ХГЧ (хоріонічний гормон), він сприяє синтезу естрогенів в фетоплацентарному комплексі, а також

бере участь в процесі ароматизації андрогенів плодового походження. Тим самим, ХГЧ впливає на формування функціональної активності гонад і надниркових залоз плода. Наростання рівня ХГЧ, а також синтезованих жовтим тілом і плацентою стероїдних гормонів призводить до гальмування циклічної секреції гіпофізарних гонадотропних гормонів, що проявляється низьким вмістом останніх при вагітності [18].

**Висновки.** Фетоплацентарна недостатність впливає на статеву поведінку нащадків чоловічої статі, а саме, у тварин народжених від репродуктивно зрілих та молодих самиць відбуваються порушення на центральному та периферійному рівнях регуляції, при цьому знижується концентрація тестостерона та виявляється відносна гіперестрогенія.

Виявлена позитивна корекція фармацевтичної композиції на кількість тварин які завершили свій статевий акт еякуляцією, але часові та кількісні показники статевої поведінки і низький рівень тестостерону у самців залишалися на рівні патології.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях планується вивчення впливу фетоплацентарної недостатності на статеву поведінку нащадків жіночої статі які були народжені матерями різного віку.

### Література

1. Tsihorovskyy 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. Serdyuk AM, Tymchenko OI, Lynchak OV. Liky yak dzherelo pidvyshchen nya ryzyku reproduktyvnykh rozladiv. *Zhurnal AMN Ukrayiny*. 2009;15(1):146-55. [in Ukrainian].
3. Gorina OV, Galagan VO, Tymchenko OI, Kryvykh IP. Endokrynni zakhvoryuvannya yak chynnyk ryzyku vynyknennya vrodzhenoyi patologiyi, spontannykh vykydnyv ta neplidyya. *Visnyk organizatsiyi okhorony zdorov'ya*. 2003;3:11-4. [in Ukrainian].
4. Makarenko MV. Mistse ta rol fetoplatsentarnoyi systemy u rozvytku syndromu zatrymky rostu ploda [dysertatsiya]. Kh.: 2015. [in Ukrainian].
5. Loomans EM, Van Dijk AE, Vrijkotte TGM, Van Eijsden M, Stronks K, Gemke RJ, Van DenBergh BR. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community based birth cohort. *European Journal of Public Health*. 2013;23(3):485-7.
6. Vieten C, Astin J. Effects of a mind fullness based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: results of a pilot study. *Arch Womens Ment Health*. 2008;11:67-74.
7. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta*. 2013;34:841-5. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.07.063
8. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of Chronic disease. *Physiol. Rev*. 2016;96:1509-65. DOI: 10.1152/physrev.00029.2015
9. Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health-an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front. Pediatr*. 2017;5:69. DOI: 10.3389/fped.2017.00069
10. Matthews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*. 2014;152:1-8.
11. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;558:551-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.039
12. Patel R, Moffatt JD, Mourmoura E, Demaison L, Seed PT, Poston L, et al. Effect of reproductive ageing on pregnant mouse uterus and cervix. *J Physiol*. 2017;595(6):2065-84. DOI: 10.1113/JP273350
13. Yakovleva LV, Zaichenko GV, Tsypkun AG, Laryanovska YuB, Butenko IG, Deeva TV, et al. Doklinichne vyvchennya likarskykh zasobiv, pryznachenykh dlya likuvannya platsentarnoyi dysfunktsiyi: metod. rekomendatsiyi. DFTs MOZ Ukrayiny; K.: 2009. 14 s. [in Ukrainian].
14. Holson RR, Gough B, Sullivan P, Badger T, Sheehan DM. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1995;17:393-401.
15. Hull EM, Dominguez JM. Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav*. 2007;52(1):45-55. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2007.03.030
16. Stefanov OV, redaktor. Byshovets TF. Eksperymentalne vyvchennya embriotoksychnoyi diyi likarskykh zasobiv. Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv. K.: 2001. s. 115-38. [in Ukrainian].
17. Goshovska AV, Byrchak IV, Goshovskyy VM. Profilyaktyka platsentarnoyi dysfunktsiyi u zhinok grup ryzyku. *Bukovynskyy medychnyy visnyk*. 2016;20(3):49-52. [in Ukrainian].
18. Seliukova NYu, Misyura KV. Osoblyvosti endokrynnoyi funktsiyi platsenty samyts riznogo viku z fetoplatsentarnoyu nedostatnistyu. *Problemy endokrynnoyi patologiyi*. 2019;4:130-42. DOI: 10.21856/j-PEP.2019.4.18 [in Ukrainian].

### СТАТЕВА ПОВЕДІНКА САМЦІВ НАЩАДКІВ НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ РІЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Селюкова Н. Ю., Місюра К. В., Морозенко Д. В., Доценко Р. В., Землянський А. О.

**Резюме.** Статева поведінка є невід'ємною частиною функціонування репродуктивної системи. На даний момент не з'ясовано, яким чином фетоплацентарна недостатність (ФПН) матерів різного репродуктивного

віку впливає на функціонування репродуктивної функції потомства чоловічої статі, зокрема, на статеву поведінку тварин.

Мета дослідження – дослідити вплив ФПН матерів на статеву поведінку дорослих нащадків щурів чоловічої статі, та оцінити ступінь корекції ускладненою вагітності фармацевтичною композицією.

В експерименті брали участь здорові статевозрілі матері щурів лінії Вістар молодого (3 місяці) і зрілого (10 місяців) репродуктивного віку. Сформовано 8 груп по 7 вагітних самиць: 1 і 2 групи – інтактні тварини молодого і зрілого репродуктивного віку; 3-тя і 4-я групи – самиці з експериментальної ФПН молодого і зрілого віку відповідно; 5-та та 6-та групи – молоді і зрілі тварини з експериментальною ФПН із додаванням в корм фармацевтичної композиції починаючи з 11 до 19 дня вагітності. Групи 7 і 8 – молоді і зрілі тварини з експериментальною ФПН, яким додавали в корм препарат порівняння – дипіридабол. Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самицям з 12 по 18 день вагітності 50% масляного розчину тетрахлорметана в дозі 2 мл/кг маси тіла. У статевозрілих самців нащадків вивчали статеву поведінку, при декапітації брали зразки сироватки крові для визначення концентрації естрадіолу та тестостерону.

При дослідженні виявлено, що у тварин народжених від репродуктивно зрілих та молодих самиць з ФПН відбуваються порушення на центральному та периферійному рівнях регуляції, при цьому знижується концентрація тестостерона та виявляється відносна гіперестрогенія. Істотно знижується кількість самців які завершили свій статевий акт еякуляцією, збільшуються часові показники поведінки але кількісні знижуються.

Виявлена позитивна корекція фармацевтичної композиції на кількість тварин які завершили свій статевий акт еякуляцією, але часові та кількісні показники статевої поведінки і низький рівень тестостерону у самців залишалися на рівні патології.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, статеву поведінку, вік матері, фармацевтична композиція.

### ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ ПОТОМКОВ РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ РАЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Селюкова Н. Ю., Мисюра К. В., Морозенко Д. В., Доценко Р. В., Землянский А. А.

**Резюме.** Половое поведение является неотъемлемой частью функционирования репродуктивной системы. На данный момент не ясно, каким образом фетоплацентарная недостаточность (ФПН) матерей разного репродуктивного возраста будет влиять на функционирование репродуктивной функции потомства мужского пола, в частности, на половое поведение животных.

Цель исследования – исследовать влияние ФПН матерей на половое поведение взрослых потомков крыс мужского пола, и оценить степень коррекции осложненной беременности фармацевтической композицией.

В эксперименте участвовали здоровые половозрелые матери крыс линии Вистар молодого (3 месяца) и зрелого (10 месяцев) репродуктивного возраста. Сформировано 8 групп по 7 беременных самок: 1 и 2 группы – интактные животные молодого и зрелого репродуктивного возраста; 3-я и 4-я группы – самки с экспериментальной ФПН молодого и зрелого репродуктивного возраста соответственно; 5-я и 6-я группы – молодые и зрелые животные с экспериментальной ФПН с добавлением в корм фармацевтической композиции начиная с 11 до 19 дня беременности. Группы 7 и 8 – молодые и зрелые животные с экспериментальной ФПН, которым добавляли в корм препарат сравнения – дипиридабол. Моделирование ФПН проводили путем ежедневного подкожного введения самкам с 12 по 18 день беременности 50% масляного раствора тетрахлорметана в дозе 2 мл/кг массы тела. У половозрелых самцов потомков изучали половое поведение, при декаптации брали образцы сыворотки крови для определения концентрации эстрадиола и тестостерона.

При исследовании обнаружено, что у животных рожденных от репродуктивно зрелых и молодых самок с ФПН происходят нарушения на центральном и периферическом уровнях регуляции, при этом снижается концентрация тестостерона и обнаруживается относительная гиперэстрогенія. Существенно снижается количество самцов которые завершили свой половой акт эякуляцией, увеличиваются временные показатели поведения, но количественные – снижаются.

Виявлена позитивна корекція фармацевтичної композиції на кількість животных завершивших свой половой акт эякуляцией, но временные и количественные показатели полового поведения и низкий уровень тестостерона у самцов оставались на уровне патологии.

**Ключевые слова:** фетоплацентарная недостаточность, половое поведение, возраст матери, фармацевтическая композиция.

### SEXUAL BEHAVIOR OF MALE POSTERITY BORN FROM MOTHERS OF DIFFERENT REPRODUCTIVE AGE WITH FETOPLAZENTARY INSUFFICIENCY

Seliukova N. Yu., Misyura K. V., Morozenko D. V., Dotsenko R. V., Zemlianskyi A. O.

**Abstract.** Sexual behavior is an integral part of the functioning of reproductive function, and the question of the long-term effects of fetoplacental insufficiency (FPI) on the functioning of the reproductive system of male offspring remains open. It is known that the long-term effects of certain factors during pregnancy can occur many years after birth.

The aim of the study was to investigate the effect of maternal FPI on the sexual behavior of adult offspring of male rats, and to assess the degree of correction of complicated pregnancy with a pharmaceutical composition.

The experiment involved healthy mature female mothers of Wistar rats, young (3 months) and mature (10 months) of reproductive age. 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 FPI of young and mature reproductive age, respectively; groups 5 and 6 – young and mature animals with experimental FPI 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 FPI, to which was added to the food comparison drug – dipyridamole. Modeling of FPI 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.

Sexual behavior was studied in adult male offspring, and serum samples were taken during decapitation to determine estradiol and testosterone concentrations.

FPI leads to hormonal imbalance in the perinatal period of individual development of the organism and causes a significant modifying effect on the formation of neuroendocrine mechanisms of behavior regulation. The study found that animals born to reproductively mature and young females with FPI have disorders at the central and peripheral levels of regulation, while the concentration of testosterone is reduced and relative hyperestrogenism is detected. Significantly reduces the number of males who completed their sexual intercourse with ejaculation, increases the temporal behavior but decreases in quantity.

A positive correction of the pharmaceutical composition on the number of animals that completed their sexual intercourse by ejaculation, but the temporal and quantitative indicators of sexual behavior and low testosterone levels in males remained at the level of pathology.

**Key words:** fetoplacental insufficiency, sexual behavior, mother's age, pharmaceutical composition.

*Рецензент – проф. Небесна З. М.*

*Стаття надійшла 29.09.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-78-83

УДК 615.361:615.451.1:611.12]:57.086.13:616.12-005.8-092.9

*Чиж М. О., Бабаєва Г. Г., Рогоза Л. А., Гальченко С. Є.*

## **ЕКСТРАКТ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ СЕРЦЯ ПОРОСЯТ ЯК РЕГУЛЯТОР СТАНУ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ЩУРІВ НА МОДЕЛІ НЕКРОЗУ МІОКАРДА**

**Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків)**

**n.chizh@ukr.net**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках наукової роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України «Визначення пептидного складу сироватки крові при ішемії і некрозі міокарда та під час ремодуляції серця», державний реєстраційний номер роботи 0117U000851.

**Вступ.** За даними Національної статистики ЄС у 2017 р в 54 країнах-членах ЄС 108,7 мільйонів людей хворіють на серцево-судинні захворювання. Середня стандартизована за віком поширеність цих захворювань на 100 тис. жителів кожної країни становить 6595 чоловік [1]. Однією з найважливіших проблем сучасної кардіології є ішемічна хвороба серця (ІХС). Поширюваність цієї патології швидко збільшується, а висока летальність обумовлена одним з її грізних ускладнень – інфаркту міокарда (ІМ).

Лікування та вторинна профілактика ІМ включає в себе комплекс заходів, в тому числі медикаментозну терапію, зокрема, застосування антиангінальних, кардіопротекторних, а при необхідності також протиаритмічних засобів та ін. [2]. Тривале застосування такого роду препаратів призводить до звикання та можливих побічних реакцій, що погіршує стан пацієнтів. Крім того, при ІХС в серцевому м'язі відмічається низька здатність до проліферації кардіоміоцитів, що сприяє прогресуванню захворювання. Тому в теперішній час здійснюються спроби відновлення пошкодженого міокарда шляхом застосування препаратів біологічного походження, які здатні стимулювати репаративну регенерацію [3,4]. З літературних даних відомо, що в навіть у дорослому серці є власні стовбурові клітини і клітини-попередники серцевих міоцитів. Їх кількість може зростати при гострому і, в меншій мірі, при хронічному пошкодженні серця [5]. Отже, проблема стимуляції репаративної регенерації міокарда після

перенесеного ІМ актуальна і вимагає поглиблених експериментальних і клінічних досліджень.

В останні десятиліття значно зріс інтерес до використання регуляторних пептидів при лікуванні різних захворювань, в тому числі і при ІМ [6]. Нами було показано, що використання кріобіологічних технологій дозволяє отримати екстракти фрагментів органів свиней і поросят з високою біологічною активністю. Їх дія проявляється в стимуляції процесів репаративної регенерації при експериментальних патологіях відповідних органів, яка пов'язана з наявністю в екстрактах регуляторних пептидів. До властивостей екстрактів, отриманих з кріоконсервованих фрагментів органів слід зазначити їх органоспецифічність та видонеспецифічність [7].

**Мета досліджень.** Охарактеризувати вплив екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕСцП) на електрокардіографічні показники, ВСР та на пептидний склад сироватки крові щурів з експериментальним некрозом міокарда (НМ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження було проведено на 63 безпородних білих щурах, віком 9 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики ІПКіК НАН України, який було розроблено відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2007) і узгоджених з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Некроз міокарда відтворювали шляхом локального кровопливу на передньо-бокову поверхню серця під час торакотомії в 3-4 міжребір'ї зліва. Діаметр аплікатора складав 3 мм, експозиція – 15 с [8].

Експериментальні тварини були розподілені на дві групи. Тваринам дослідної групи (НМ+ ЕСцП), яка