

# ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПРИМОРДІАЛЬНИХ ФОЛІКУЛІВ У ЯЄЧНИКАХ ПОТОМСТВА ЩУРІВ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВПЛИВУ ПРОГЕСТЕРОНУ

**Григор'єва Олена Анатоліївна**

д.мед.н., професор

Запорізький державний медичний університет

**Тополенко Тетяна Анатоліївна**

к.мед.н., доцент

Запорізький державний медичний університет

**Ковальчук Катерина Сергіївна**

доктор філософії, асистент

Запорізький державний медичний університет

Приймання гормональних препаратів, ксенобіотиків із гормональноподібною активністю під час вагітності може сприяти порушенню повноцінного функціонування репродуктивної системи як материнського організму, так і плода [1; 2]. Порушення, які виникають у критичні періоди розвитку статевої системи можуть призвести до стійких порушень функціонування яєчників, включаючи передчасну недостатність яєчників та інші порушення фертильності [3; 4]. Ключову роль у процесі репродуктивного старіння жінки відіграє виснаження фолікулярного запасу яєчників, зменшення кількості та якості овоцитів та фолікулів [5; 6]. В кінцевому підсумку все це призводить до клімактеричного періоду та менопаузи у організмі жінки. Формування примордіальних фолікулів у щурів відбувається протягом перших трьох днів після народження [7; 8; 9]. Доведена роль жіночих статевих гормонів у період вагітності на процес руйнування попередників фолікулів (зародкових кіст) та їх наступної збірки у примордіальні. Однак є недостатньо даних щодо впливу прогестерону, який часто застосовується при вагітності у акушерській практиці, на процес формування оваріального резерву яєчників. Тому метою дослідження було визначити особливості формування примордіальних фолікулів у потомства тварин протягом перших трьох днів після народження у нормі та після введення прогестерону під час вагітності. Потомство тварин було розподілено на три групи по 50 щурів. Перша група – інтактні тварини. Друга – експериментальна група: потомство щурів було отримане від самок, яким із 15-ої по 18-ту добу датованої вагітності внутрішньом'язово вводили 2,5 % масляний розчин прогестерону у дозуванні 0,33 мл. У якості розчину гормону використовували препарат «Інжеста» (ПАТ «Фармак»). Введення препарату здійснювали у стегнову групу м'язів тварини. Третя група – контрольні щури, народжені від самок, які отримували фізіологічний розчин NaCl 0,9 % із 15-ої

по 18-ту добу датованої вагітності шляхом внутрішньом'язового введення препарату у еквівалентному дозуванні. Потомство тварин виводили із експерименту на першу та третю добу після народження. Гістологічні зрізи зафарбовували гематоксиліном та еозіном, альціановим синім із критичною концентрацією  $MgCl_2-0,2M$  (для підрахунку зародкових кіст та примордіальних фолікулів) на першу та третю добу постнатального життя.

Отже, на першу добу після народження у яєчниках не диференціюється мозкова речовина. У інтактних та контрольних тварин на першу добу після народження паренхіма яєчника представлена численними кишенькоподібними структурами циліндричної форми, які мають радіальний напрям – від центру яєчника до периферії. Вмістом «кишень» є так звані гнізда або кластери – утворення, що містять декілька яйцеклітин, оточених попередниками фолікулярних клітин. Протягом першої доби починається процес формування примордіальних фолікулів внаслідок руйнування кластерів. Відносна площа, яку займають примордіальні фолікули, у інтактних та контрольних тварин становить  $37,2 \pm 1,57\%$  та  $36,5 \pm 0,67\%$ , відповідно (рис.1). Значно більший відсоток площі займають кластери – на них припадає  $51,2 \pm 2,43\%$  у інтактних та  $50,4 \pm 2,75\%$  площі у контрольних щурів. У потомства тварин, народжених від самиць, що отримували розчин прогестерону у період вагітності, для показника відносної площі, що займається примордіальними фолікулами, характерним є вірогідне відставання від контрольних значень –  $34,3 \pm 1,14\%$  відповідно (рис.1). Достовірної різниці між показниками відносної площі, що припадає на незруйновані кластери, при порівнянні із контрольними тваринами виявлено не було.

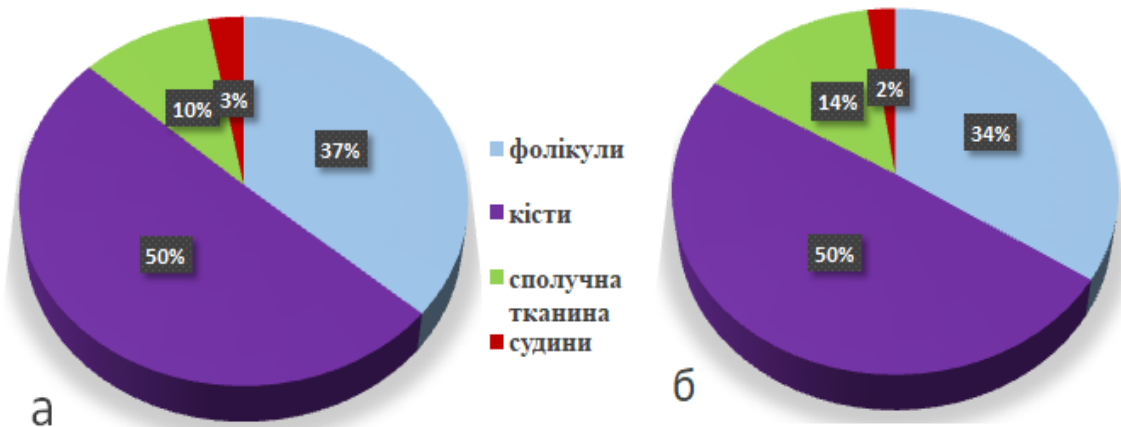


Рис. 1. Співвідношення структур яєчника у тварин контрольної (а) та експериментальної (б) групи тварин на першу добу після народження, (%)

Для третьої доби постнатального життя в інтактній та контрольній групі характерною є відсутність кластерів. Найбільший відсоток площі яєчника займають сформовані примордіальні фолікули (рис.2). У інтактних тварин цей показник становить  $74,5 \pm 0,73\%$ , у контрольних –  $73,7 \pm 1,41\%$  відповідно. У експериментальних тварин, на відміну від контрольних, на третю добу

постнатального життя присутні кластери, на них припадає  $4,3 \pm 0,22$  % площі яєчника (рис.2). Щодо примордіальних фолікулів, то показник їх відносної площі є вірогідно меншим –  $65,8 \pm 2,21$  % у порівнянні з контролем.

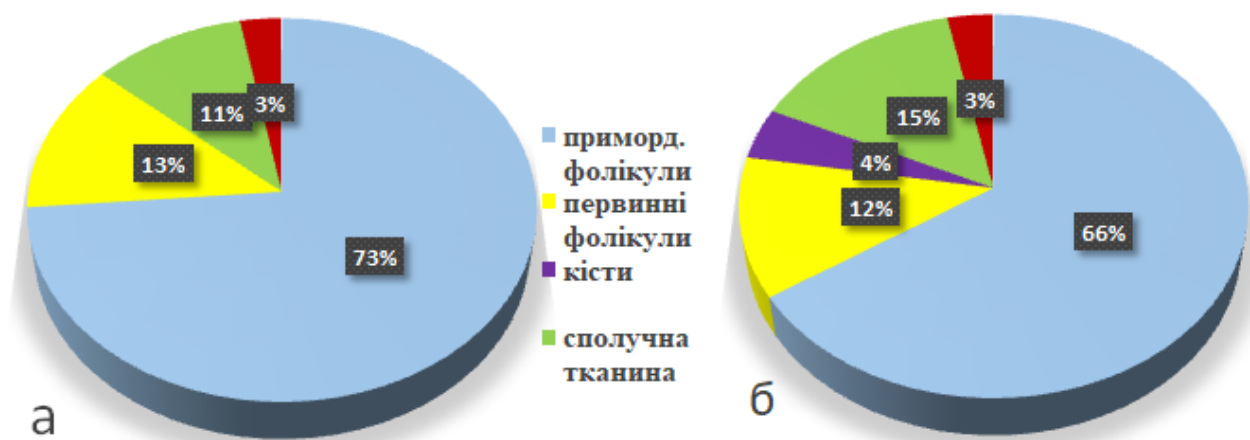


Рис. 2. Співвідношення структур яєчника у тварин контрольної (а) та експериментальної (б) групи тварин на третю добу після народження, (%)

Таким чином, у потомства тварин, які отримували розчин гормону прогестерону під час вагітності простежувалось порушення процесу формування примордіальних фолікулів – порівняно із контрольними тваринами на третю добу дослідження відсоток площі, який займали сформовані примордіальні фолікули був вірогідно меншим. Також, на відміну від контрольних, у експериментальних щурів на третю добу спостереження певний відсоток площі яєчника займали незруйновані кластери, що не є характерним для цього періоду життя тварини [10]. Тож, початкове порушення процесу збірки та формування примордіальних фолікулів у потомства тварин після пренатального впливу прогестерону у подальшому призводить до більш інтенсивних темпів виснаження фолікулярного басейну. Екстраполюючи отримані дані, можна припустити, що використання жіночих статевих гормонів у період вагітності може мати негативні наслідки, порушуючи гормональний статус вагітної та повноцінного функціонування системи «мати – плацента – плід». Наявність меншої кількості фолікулів при народженні та вичерпування його з моменту настання регулярних менструальних циклів – ці фактори разом у майбутньому можуть бути причиною раннього репродуктивного старіння або ж передчасної недостатності яєчників.

#### Список літератури

1. Chervov O, Artymuk NV, Danilova LN. Gormonopodobnye ksenobiotiki i ginekologicheskie problemy. Obzor literatury. MiD; 2018; № 2: 20 – 26.
2. Toriola AT, Väärasmäki M, Lehtinen M, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Rodgers KG, Pukkala E. Determinants of maternal sex steroids during the first half of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2011; 118(5): p. 1029.
3. Fuller EA, Sominsky L, Sutherland JM, Redgrove KA, Harms L, McLaughlin EA, Hodgson DM. Neonatal immune activation depletes the ovarian follicle reserve

and alters ovarian acute inflammatory mediators in neonatal rats. *Biology of reproduction*. 2017; 97(5): 719-730.

4. Hern´andez-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: a hazard to a woman’s health. *Indian J Med Res*. 2016; 143: 420–427.

5. Lopatina OV, Balan VE, Tkacheva ON, Sharashkina NV, Zhuravel AS. Osobennosti kletochnogo stareniya u zhenshin v razlichnyie periodyi zhizni. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 15(2): 62-67

6. Amanvermez R, Tosun M. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests. *International journal of fertility & sterility*. 2016; 9(4): 411.

7. Hummitzsch K., Anderson RA, Wilhelm D, Wu J, Telfer EE, Russell DL, Robertson SA, Rodgers R J. Stem cells, progenitor cells, and lineage decisions in the ovary. *Endocrine Reviews*. 2015; 36(1): 65-91.

8. Kezele P, Nilsson EE, Skinner MK. Cell-cell interactions in primordial follicle assembly and development. *Front Biosci*. 2002; 7: d1990–d1996

9. Nakamura T, Otsuka S, Ichii O, Sakata Y, Nagasaki KI, Hashimoto Y, Kon Y. Relationship between numerous mast cells and early follicular development in neonatal MRL/MpJ mouse ovaries. *PloS one*. 2013; 8(10): e77246

10. Rajah R, Glaser EM, Hirshfield AN. The changing architecture of the neonatal rat ovary during histogenesis. *Developmental dynamics*. 1992; 194(3):177-192.