

Пренатальне застосування порогової дози ендокринного дизраптора дибутилфталату викликає передчасну вікову інволюцію органів репродуктивної системи самців щурів

О.Г. Резніков,
О.В. Сачинська,
О.А. Фалюш

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Мета — виявити морфологічні кореляти гіперандрогенного стану молодих статевозрілих самців щурів, матері яких зазнали експозиції до порогової дози дибутилфталату протягом останнього тижня вагітності, а також дослідити морфофункціональний стан органів репродуктивної системи цих тварин у процесі старіння. **Матеріал і методи.** Дибутилфталат (ДБФ) вводили самицям щурів Вістар перорально в щоденній дозі 100 мг/кг м.т. упродовж 15-21-го днів вагітності. У 6- та 18-місячних нащадків чоловічої статі визначали масу та гістологічну будову органів репродуктивної системи, кількість сперматозоїдів в епідидимісах і вміст тестостерону в плазмі крові. **Результати.** У 6-місячних тварин дослідної групи маса органів статеві системи та гістологічна будова простати й сперматогенного епітелію сім'яників не відрізнялись від контролю. Морфологічні ознаки клітин Лейдіга в сім'яниках цих тварин свідчили про їх функціональне напруження, що корелювало з підвищеним удвічі рівнем тестостерону. Натомість у 18-місячних дослідних тварин порівняно з контролем відповідного віку маса додаткових статевих залоз, епідидимісів і кількість сперматозоїдів вірогідно зменшувались, більше ніж дворазове зниження вмісту тестостерону було на межі вірогідності. Морфологічна будова простати та сім'яників свідчила про посилення вікових інволютивних змін цих органів, кількість мікролейдігом в інтерстиціальному просторі збільшувалась удвічі. **Висновок.** Гіперандрогенний стан у молодих самців щурів, які зазнали пренатального впливу низьких доз ДБФ протягом критичного періоду статеві диференціації мозку, характеризується морфологічними

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

ознаками функціональної активації клітин Лейдіга. У старіючих піддослідних щурів відбувається передчасна інволюція гормональної та генеративної функцій гонад.

Ключові слова: дибутилфталат, пренатальна дія, репродуктивна система, тестостерон, сім'яники, старіння, щури.

Стероїдні гормони відіграють значну роль у регуляції критичних фаз індивідуального розвитку людини та тварин і підтримці основних фізіологічних функцій організму. Зокрема, становлення дорослого чоловічого фенотипу поведінки та нейроендокринної регуляції репродуктивних функцій визначається андрогеніндукованими процесами під час так званого «вікна маскулізації», яке збігається з піком секреції тестостерону (Т) фетальними гонадами [1]. У щурів цей період припадає на 16-18-й дні гестації, що вписується в критичний період статевої диференціації мозку, в людини, імовірно, на 13-18-й тижні вагітності. Зміна продукції, метаболізму або рецепції Т у цей період проявляється репродуктивними розладами в постнатальному житті [2].

У нормальних умовах після настання статевої зрілості в осіб чоловічої статі вміст Т підтримується на рівні, який забезпечує сперматогенез і здатність до запліднення. У процесі старіння вміст Т поступово зменшується, репродуктивні параметри погіршуються. Ці процеси зумовлено багатфакторними змінами на молекулярному, клітинному та регуляторному рівнях, а також індивідуальними особливостями, тісно пов'язаними зі способом життя та чинниками довкілля, одним з яких є так звані ендокринні дизраптори (ЕД) [3].

У побуті широко поширеними ЕД з антиандрогенною активністю є фталати. За фізико-хімічними властивостями їх поділяють на низько-, перехідні та високомолекулярні [4]. Переважно саме з перехідними фталатами, до яких належать дибутил-, бензилбутил- і ди(2-етилгексил) фталати, що використовуються як пластифікатори та розчинники, пов'язані дані про репродуктивну токсичність для осіб чоловічої статі, що полягала в зниженні фертильності та змінах у статевих залозах. Фталати здатні долати плацентарний бар'єр, підтвердженням чому є несприятливі наслідки материнської експозиції до

них для розвитку чоловічого плода [5]. Причому вміст метаболітів деяких фталатів у пуповинній крові може перевищувати такий у материнській [6].

На сьогодні загальноприйнятою є концепція, згідно з якою пренатальна антиандрогенна дія фталатів реалізується шляхом порушення стероїдогенезу сім'яниками плода, починаючи вже з етапу транспорту холестеролу [7]. Пренатальна дія фталатів спричиняє в плодів чоловічої статі прояви після народження так званого фталатного синдрому, що полягає в гіпоспадії, крипторхізмі, зменшенні аногенітальної відстані тощо [8]. Проте такі значні вади розвитку виявляються лише під дією високих доз фталатів, які зазвичай застосовують у ході токсикологічних досліджень. Значно більшу зацікавленість із точки зору функціональної тератології викликають умовно низькі дози, які, не спричиняючи видимих аномалій, можуть призвести до функціональних змін у майбутньому. Надто актуальними такі дослідження є через характерну для ЕД відсутність прямої залежності «доза-ефект». Деякі з репродуктивних порушень, спричинених у критичні періоди розвитку, проявляються лише після настання статевої зрілості та навіть у наступних поколіннях [9].

Одним із широко застосовуваних перехідних фталатів є ДБФ. Дослідження підтверджують пошкодження фетальних сім'яників під час гестаційного застосування ДБФ. Натомість питання про збереження цих порушень упродовж наступних етапів розвитку чоловічого організму лишається відкритим.

Раніше нами було виявлено гіперандрогенний стан і гіперактивну сексуальну поведінку молодих статевозрілих самців щурів, матері яких протягом останнього тижня вагітності зазнали впливу умовно низької дози ДБФ — 100 мг/кг маси тіла (порогової стосовно видимих анатомічних порушень у нащадків) [10]. Зростання рівня Т у плазмі крові могло відбуватись уна-

слідок або сповільнення метаболізму, або посилення продукції гормону клітинами Лейдіга. Для з'ясування цього необхідно дослідити морфологічну будову сім'яників. Крім того, майже немає праць, в яких досліджувались ефекти пренатального впливу фталатів на стан чоловічої репродуктивної системи від народження до старіння.

Мета роботи — виявити морфологічні кореляти гіперандрогенного стану молодих статевозрілих самців щурів, матері яких зазнали експозиції до порогової дози ДБФ протягом останнього тижня вагітності, а також дослідити морфофункціональний стан органів репродуктивної системи цих тварин у процесі старіння.

Матеріал і методи

Досліди проведено на щурах лінії Вістар із датованим народженням, яких отримано внаслідок планового осіменіння тварин. Для осіменіння відбирали самиць із регулярними естральними циклами, яких у стадії еструсу підсаджували до статевозрілих самців. По виявленні сперматозоїдів у вагінальних мазках робили висновок про настання вагітності, і цей день вважали першим днем гестації. День народження вважали за першу добу життя. Тварин утримували в однакових умовах віварію, на стандартному раціоні та з вільним доступом до питної води. Усі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986 р.). Враховуючи значні сезонні коливання показників морфофункціонального стану чоловічої статеві системи, експерименти на дорослих і старіючих тваринах проводили в один сезон.

ДБФ (НВП «Альфарус», Україна) вводили самицям перорально в дозі 100 мг/кг м.т. упродовж 15-21-го днів вагітності. Контрольні самиці отримували розчинник препарату. У дорослих (6-місячних) і старіючих (18-місячних) нащадків чоловічої статі визначали масу органів репродуктивної системи, кількість сперматозоїдів у придатках сім'яників, досліджували гістологічну будову сім'яників і вентральної простати (ВП). Вміст Т у плазмі крові визначали імуноферментним методом із використанням комерційних наборів (DRG, Німеччина).

Результати опрацьовували з використанням критерію t Стьюдента. Різницю між показниками вважали вірогідною за $p \leq 0,05$.

Результати та обговорення

У 6-місячних самців, що зазнали пренатального впливу ДБФ, не виявлено зміни маси органів статеві системи та морфологічної будови ВП і сперматогенного шару сім'яників (**рис. 1, 2**). У щурів контрольної та дослідної груп ВП мала типову гістологічну будову: ацинуси округлої й овальної форми з призматичним із чіткою зональністю епітелієм, міоїдні клітини розтягнуті та майже непомітні під базальними мембранами епітелію. Ядра епітеліальних клітин розташовувались у базальній частині клітин, були великими, округлими, чітко контурованими, містили одне-два ядерця, що свідчить про нормальне функціонування залози.

У гонадах сім'яні каналці були звичайного розміру, досить щільно розташованими, з широкими просвітами. У сперматогенному епітелії простежувалось 3-4 генерації статевих клітин, які розташовувались упорядковано, концентричними шарами згідно зі стадіями сперматогенного циклу. Стадії сперматогенезу представлено в повному обсязі. Натомість у тварин дослідної групи морфологічна будова більшості клітин Лейдіга свідчила про їх функціональне напруження. Це були великі за розміром клітини зі збільшеним об'ємом цитоплазми, яка мала інтенсивне оксифільне забарвлення, велике світле ядро з декількома ядерцями, що свідчить про фазу активного синтезу (**рис. 2-Г**). Кількість клітин Лейдіга на зрізі візуально не різнилась між групами.

Такі морфологічні відмінності клітин Лейдіга 6-місячних щурів дослідної групи корелювали з концентрацією Т у плазмі крові, яка вдвічі перевищувала показник контролю відповідного віку (**рис. 3**). Тобто, підвищення вмісту Т у 6-місячних щурів, що зазнали пренатального впливу ДБФ, відбулося внаслідок посилення стероїдогенезу в наявних клітинах, а не за рахунок їх проліферації.

Відзначено тенденцію до збільшення кількості сперматозоїдів у епідидимісах дослідних щурів ($31,9 \pm 2,9$ млн/мл проти $38,2 \pm 1,6$ млн/мл у контролі, $0,1 > p > 0,05$).

У 18-місячних контрольних тварин порівняно з 6-місячними вірогідно зменшувалась маса

Оригінальні дослідження

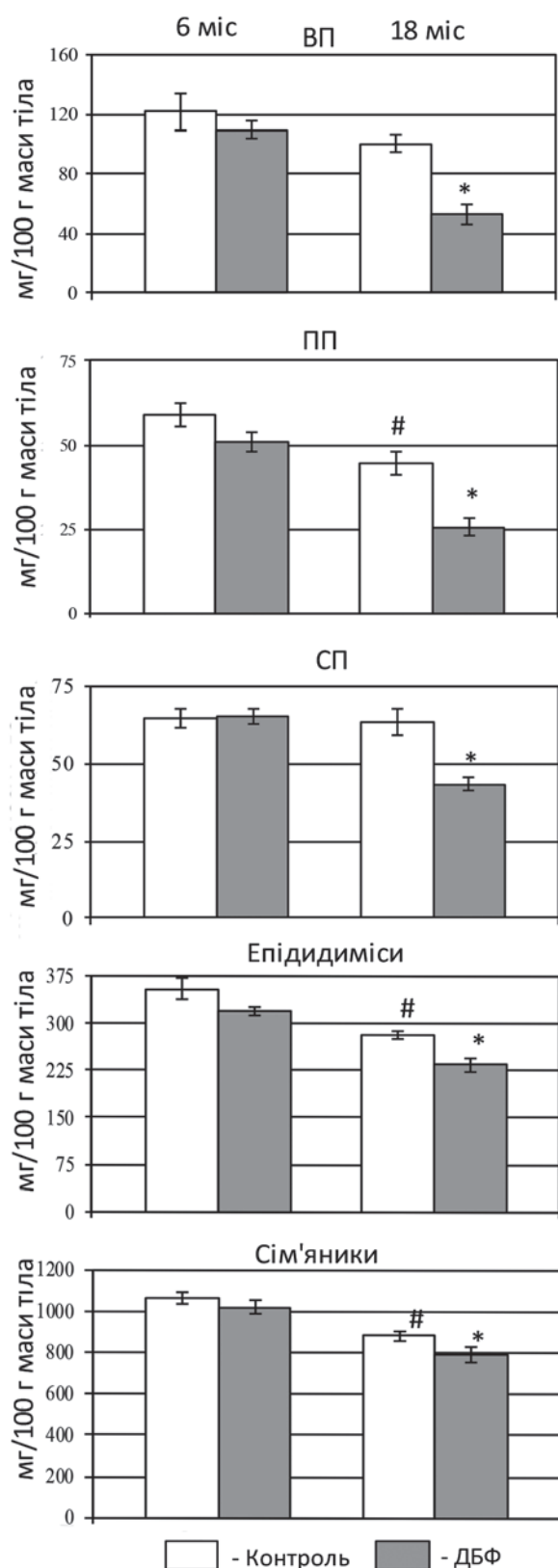


Рис. 1. Відносна маса органів репродуктивної системи дорослих (6 міс.) і старіючих (18 міс.) самців щурів: * — $p < 0,05$ порівняно з контролем відповідного віку; # — $p < 0,05$ порівняно з 6-місячним контролем.

коагулюючої залози, сім'яників та їх придатків, що свідчить про фізіологічні інволютивні зміни в органах репродуктивної системи цих тварин (рис. 1). У ВП більшість ацинусів були невеликого розміру та мали звивисту форму. Центральну частину залози було вистелено переважно кубічними або плоскими епітеліальними клітинами, лише в кінцевих відділах залози зберігався високий циліндричний епітелій. У сполучній тканині збільшувалась кількість тканинних базофілів (ТБ) і лейкоцитів порівняно з 6-місячними тваринами (рис. 4-А).

У 18-місячних контрольних тварин у частині сім'яних каналців порушувався сперматогенез — злущувався сперматогенний епітелій (рис. 4-Д), структурні елементи хаотично переміщувались у просвіт каналця. Пул клітини Лейдіга був представлений переважно дрібними клітинами, що свідчить про зниження їх функціональної активності.

У старіючих тварин в інтерстиціальному просторі були присутні мікролейдігоми (рис. 4-В, Д), що може бути наслідком вікового дисбалансу гормонів.

Рівень Т у плазмі 18-місячних контрольних самців був у 1,5 раза нижчим, ніж у 6-місячних, хоча таке зниження і не досягло рівня вірогідності ($8,62 \pm 2,47$ нмоль/л проти $13,03 \pm 2,96$ нмоль/л, $p > 0,05$).

У 18-місячних самців дослідної групи маса

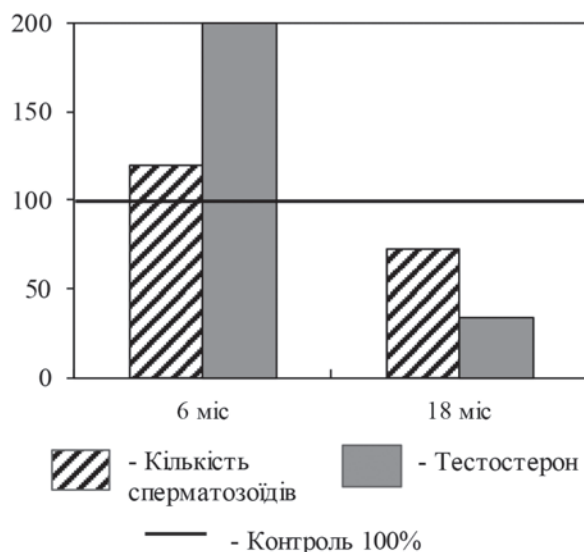


Рис. 3. Кількість сперматозоїдів у змивах з епідидимісів і вміст тестостерону в плазмі крові дорослих (6 міс.) і старіючих (18 міс.) самців щурів (% від показників у контрольних тварин відповідного віку).

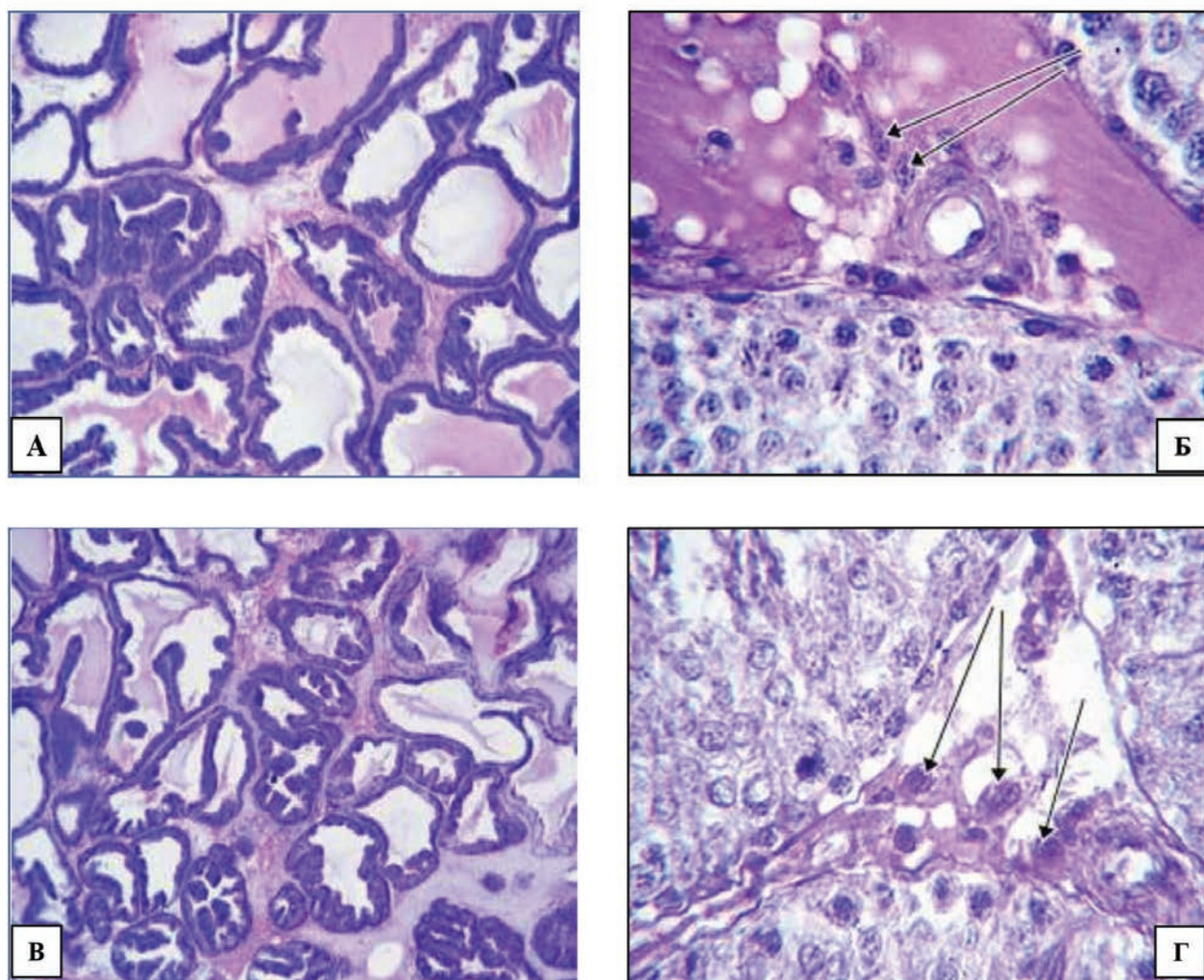


Рис. 2. Мікрофотографії препаратів вентральної простати (А, В) і сім'яників (Б, Г) дорослих щурів (6 міс.): А, Б — контрольної групи; В, Г — які зазнали пренатального впливу ДБФ у дозі 100 мг/кг; стрілками показано клітини Лейдіга; гематоксилін-еозин; А, В $\times 100$; Б, Г $\times 400$.

додаткових статевих залоз була вірогідно нижчою (в 1,7-2 рази) порівняно з показником контрольних тварин такого ж віку, також вірогідно зменшувалася маса придатків сім'яників (рис. 1). У ВП цих тварин збільшувалася кількість десквамованих епітеліальних клітин у просвітах ацинусів і ТБ і лейкоцитів у сполучній тканині (рис. 4-Б). Секреторна активність залози була нижчою, ніж у контролі. Порушення сперматогенезу в сім'яниках цих тварин проявлялися сильніше — збільшувалася кількість сім'яних каналців із частковою відсутністю сперматогенних клітин на базальній мембрані (рис. 4-Е) та нижчою висотою сперматогенного епітелію. Кількість мікролейдігом в інтерстиціальному просторі збільшувалась удвічі (4-7 мікролейдігом в дослідній групі проти 1-3 у контролі, рис. 4-Г, Е). Кількість

сперматозоїдів в епідидимісах старіючих дослідних щурів знижувалась у середньому на 27,5% ($p < 0,05$), а концентрація Т у плазмі крові — у 2,4 рази порівняно з контролем відповідного віку (рис. 3).

Питання про вплив фталатів на репродуктивну систему під час критичного вікна маскулінізації чоловічих плодів самців щурів залишається досить суперечливим. Антиандрогенну дію фталатів на плоди чоловічої статі відзначають переважна більшість дослідників, але стосовно транзиторності спричинених ними порушень думки не є одностайними. В одних працях відзначається погіршення чоловічих репродуктивних параметрів [11, 12], в інших — відсутність змін стероїдо- та сперматогенезу в гонадах статевозрілих самців, що зазнали пренатального впливу ДБФ [13], або навіть підвищення рів-

Оригінальні дослідження

ня Т у крові [14]. В останній праці, як і в даному дослідженні, автори не спостерігали зміни маси простати на тлі вдвічі підвищеного рівня Т у статевозрілих самців. Такі ж розбіжності відзначено й на тлі застосування різних доз ди(2-етилгексил)фталату протягом вагітності та

лактації [15]. Проте відомо, що простата є класичним органом-мішенню для дії андрогенів. У препубертатний період індивідуального розвитку передміхурова залоза реагує на андрогени збільшенням маси, проліферацією ацинарного епітелію. Після набуття статевої зрілості андро-

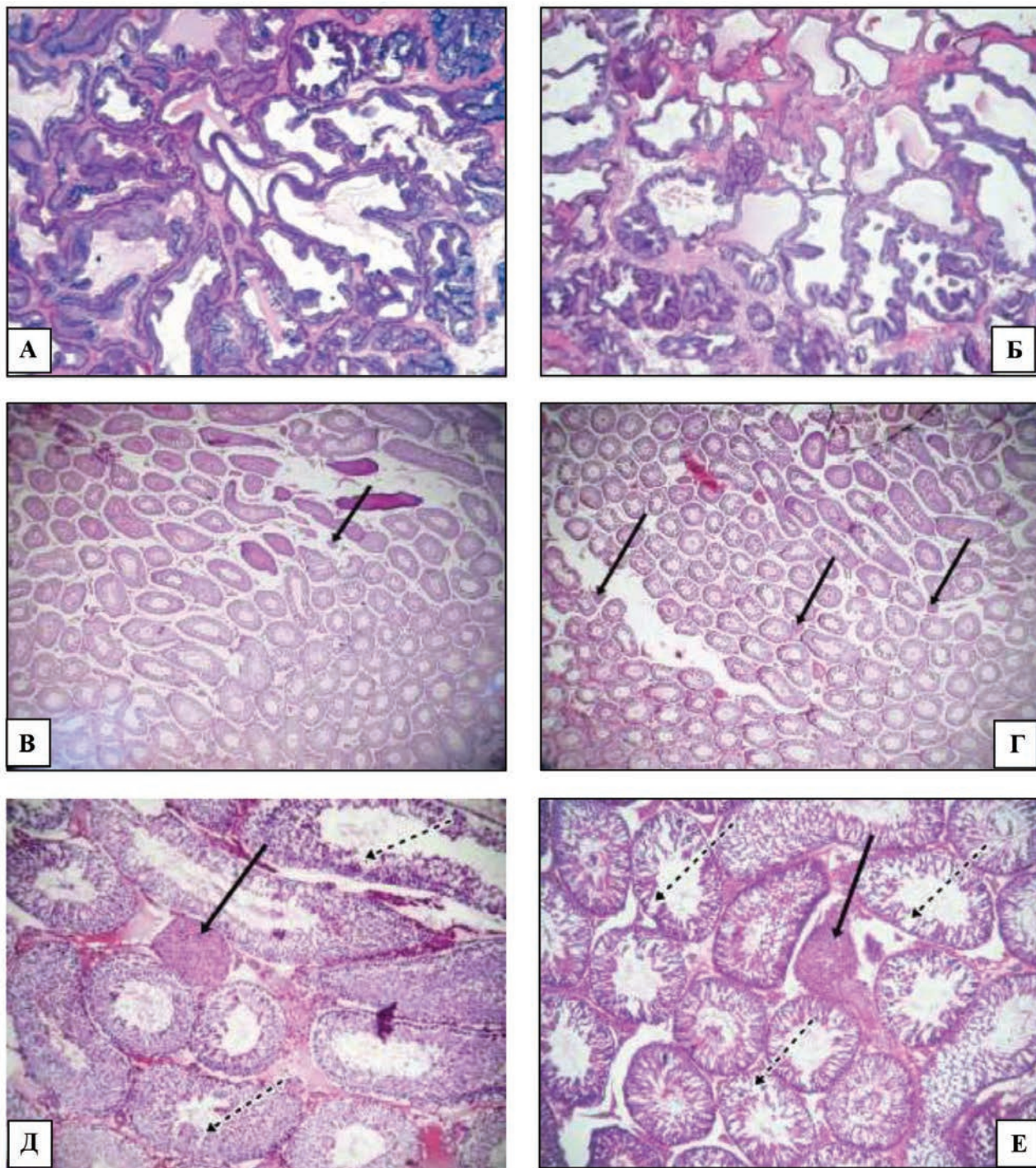


Рис. 4. Мікрофотографії препаратів вентральної простати (А, Б) і сім'яників (В-Е) старіючих щурів (18 міс.): А, В, Д — контрольної групи; Б, Г, Е — які зазнали пренатального впливу ДБФ у дозі 100 мг/кг; суцільними стрілками показано мікролейдігами, пунктирними — відсутність сперматогенного епітелію на базальній мембрані; гематоксилін-еозин; А, Б $\times 100$; В, Г $\times 40$, Д, Е $\times 200$.

гени є необхідними для підтримання її структури та секреторної функції. Механізм часткової втрати чутливості простатоцитів до андрогенів наразі не з'ясовано. Можливо, він реалізується шляхом зменшення кількості рецепторів андрогенів, певним підтвердженням чого можуть бути праці про аналогічні зміни в інших органах або за інших умов експерименту [16, 17], або зміна метаболізму Т [18].

Із високим рівнем Т у молодих дорослих тварин у даному дослідженні корелював і підвищений вміст сперматозоїдів в епідидимісах. Такі зміни, крім андрогенної стимуляції, знаходять підтвердження і в праці Ма Т. і співавт., які показали, що попри пригнічення проліферації та посилення апоптозу в сім'яних каналцях за умов внутрішньоутробної експозиції до ДБФ у дозах 50 мг/кг і 250 мг/кг у чоловічого потомства на ранніх етапах розвитку, після настання статевої зрілості баланс між проліферацією клітин та апоптозом поступово відновлюється [19]. Про це свідчило значне зростання співвідношення білків-регуляторів апоптозу Bcl-2/Bax та активація MAPK/ERK сигнального шляху в гонадах статевозрілих пренатально експонованих до ДБФ самців щурів порівняно з препубертатними.

Посилення вікових інволютивних змін репродуктивної системи відзначено й після пренатальної експозиції до ди(2-етилгексил)фталату [20]. Цікаво, що в цьому дослідженні жодна з тварин, які зазнали внутрішньоутробної дії найнижчої дози ди(2-етилгексил)фталату (20 мкг/кг), не дожила до кінця експерименту. Це свідчить про потенційну небезпеку навіть низьких доз ендокринних дизрапторів. Як і в даному дослідженні, автори виявили значне зниження вмісту циркулюючого Т і сперматозоїдів у старіючих самців, що супроводжувалось посиленням апоптозу клітин гермінативного епітелію в гонадах.

Про наявність аденом із клітин Лейдіга в сім'яниках 18-місячних щурів Вістар повідомляли й Barlow N.J. і співавт., проте в цій праці групи контролю і ДБФ різнились не кількістю, а розміром аденом [21].

Відповідно до літературних джерел і на тлі застосування фталатів, і в процесі старіння в клітинах Лейдіга зростає продукція активних форм кисню, які пошкоджують ключові компоненти стероїдогенезу [22]. Імовірно, в старіючих тварин дослідної групи мав місце адитивний ефект

ДБФ і вікового чинника стосовно посилення оксидативного стресу, який проявляється в прискореному старінні репродуктивної системи.

Висновок

Гіперандрогенний стан у молодих самців щурів, які зазнали пренатального впливу низьких доз ДБФ протягом критичного періоду статевої диференціації мозку, характеризується морфологічними ознаками функціональної активації клітин Лейдіга. У старіючих піддослідних щурів відбувається передчасна інволюція гормональної та генеративної функцій гонад.

Список використаної літератури

1. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. The masculinization programming window. *Endocr Dev*. 2014 Sep;27:17-27.
2. Van den Driesche S, Kolovos P, Platts S, Drake AJ, Sharpe RM. Inter-relationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat. *PLoS One*. 2012 Jan;7(1): e30111.
3. Sampson N, Untergasser G, Plas E, Berger P. The ageing male reproductive tract. *J Pathol*. 2007 Jan;211(2):206-18.
4. Sedha S, Kumar S, Shukla S. Role of oxidative stress in male reproductive dysfunctions with reference to phthalate compounds. *Urol J*. 2015 Nov;12(5):2304-16.
5. Barakat R, Seymore T, Lin PP, Park CJ, Ko CJ. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice. *Environ Res*. 2019 May;172:194-201.
6. Kolatorova L, Vitku J, Vavrou A, Hampl R, Adamcova K, Simkova M, et al. Phthalate metabolites in maternal and cord plasma and their relations to other selected endocrine disruptors and steroids. *Physiol Res*. 2018 Nov;67(3): S473-87.
7. Sekaran S, Jagadeesan A. In utero exposure to phthalate downregulates critical genes in Leydig cells of F1 male progeny. *J Cell Biochem*. 2015 Jul;116(7):1466-77.
8. Коренева ЕМ, Карпенко НА, Казак ВА. Экзогенные факторы гипопертильности. Компоненты пластмасс — фталаты. *Репродуктивная Эндокринология*. 2011;2:62-8. (Koreneva EM, Karpenko NA, Kazak VA. Exogenous factors of hypofertility. Components of plastics — phthalates. *Reproduktyvnaya endokrynolohiya*. 2011;2:62-8.)
9. Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-Ethylhexyl) phthalate exposure during prenatal development causes adverse transgenerational effects on female fertility in mice. *Toxicol Sci*. 2018 Jun;163(2):420-9.
10. Резніков ОГ, Сачинська ОВ, Лимарева АА, Фалюш ОА, Перчик ІГ. Гіперсексуальна поведінка та гіперандрогенізм у самців щурів F1, спричинені введенням дибутилфталату вагітним самцями. *Фізіол журн*. 2017;63(5):13-9. (Reznikov AG, Sachynska OV, Limareva AA, Falyush OA, Perchik IG. Hypersexual behavior and hyperandrogenism in F1 male rats caused by dibutylphthalate treatment of pregnant females. *Fiziolohichnyy zhurnal*. 2017;63(5):13-9.)
11. Ahmad R, Gautam AK, Verma Y, Sedha S, Kumar S. Effects of in utero di-butyl phthalate and butylbenzyl phthalate exposure on offspring development and male reproduction of rat. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014 Feb;21(4):3156-65.
12. Motohashi M, Wempe MF, Mutou T, Okayama Y, Kansaku N, Takahashi H, et al. In utero-exposed di(n-butyl) phthalate induce dose dependent, age-related changes of morphology and testosterone-biosynthesis enzymes/associated proteins of Leydig cell mitochondria in rats. *J Toxicol Sci*. 2016 Apr;41(2):195-206.
13. Scarano WR, Toledo FC, Guerra MT, Pinheiro PF, Domeniconi RF, Felisbino SL, et al. Functional and morphological reproductive aspects in male rats exposed to di-n-butyl phthalate (DBP) in utero and during lactation. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(13-14):972-84.

Оригінальні дослідження

14. Drake AJ, Van den Driesche S, Scott HM, Hutchison GR, Seckl JR, Sharpe RM. Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. *Endocrinology*. 2009 Nov;150(11):5055-64.
15. Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Gericke C, Grote K, Golombiewski A, et al. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicol*. 2006 Nov;228(1):85-97.
16. Wakui S, Shirai M, Motohashi M, Mutou T, Oyama N, Wempe MF, et al. Effects of in utero exposure to di(n-butyl) phthalate for estrogen receptors α , β , and androgen receptor of Leydig cell on rats. *Toxicol Pathol*. 2014 Jul;42(5):877-87.
17. De Mello Santos T, Da Silveira LTR, Rinaldi JC, Scarano WR, Domeniconi RF. Alterations in prostate morphogenesis in male rat offspring after maternal exposure to Di-n-butyl-phthalate (DBP). *Reprod Toxicol*. 2017 Apr;69:254-64.
18. Kim TS, Jung KK, Kim SS, Kang IH, Baek JH, Nam HS, et al. Effects of in utero exposure to DI(n-Butyl) phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(21-22):1544-59.
19. Ma T, Yin X, Han R, Ding J, Zhang H, Han X, et al. Effects of in utero exposure to di-n-butyl phthalate on testicular development in rat. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct;14(10):1284.
20. Barakat R, Lin PP, Rattan S, Brehm E, Canisso IF, Abosalum ME, et al. Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicol Sci*. 2017 Mar;156(1):96-108.
21. Barlow NJ, McIntyre BS, Foster PM. Male reproductive tract lesions at 6, 12, and 18 months of age following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Pathol*. 2004 Jan-Feb;32(1):79-90.
22. Wang Y, Chen F, Ye L, Zirklin B, Chen H. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors. *Reproduction*. 2017 Oct;154(4): R111-R122.

(Надійшла до редакції 12.11.2019 р.)

Пренатальное применение пороговой дозы эндокринного дизраптора дибутилфталата вызывает преждевременную возрастную инволюцию органов репродуктивной системы самцов крыс

А.Г. Резников, О.В. Сачинская, О.А. Фалюш

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Резюме. Цель — выявить морфологические корреляты гиперандрогенного состояния молодых половозрелых самцов крыс, матерям которых вводили дибутилфталат в пороговой дозе в течение последней недели беременности, а также исследовать морфофункциональное состояние органов репродуктивной системы этих животных при старении. **Материал и методы.** Дибутилфталат вводили самкам крыс Вистар перорально в ежедневной дозе 100 мг/кг м.т. в течение 15-21-го дней беременности. У 6- и 18-месячных потомков мужского пола определяли массу и гистологическое строение органов репродуктивной системы, количество сперматозоидов в эпидидимисах и содержание тестостерона в плазме крови. **Результаты.** У 6-месячных животных опытной группы масса органов половой системы и гистологическое строение простаты и сперматогенного эпителия семенников не отличались от контроля. Морфологические признаки клеток Лейдига в семенниках этих животных свидетельствовали об их функциональном напряжении, которое коррелировало с повышенным в два раза уровнем тестостерона. В то же время у 18-месячных опытных животных по сравнению с контролем соответствующего возраста масса добавоч-

ных половых желез, эпидидимисов и количество сперматозоидов достоверно уменьшались, более чем двукратное снижение содержания тестостерона было на грани достоверности. Морфологическое строение простаты и семенников свидетельствовало об усилении возрастных инволютивных изменений этих органов, количество микролейдигом в интерстициальном пространстве увеличивалась вдвое. **Вывод.** Гиперандрогенное состояние у молодых самцов крыс, подвергшихся пренатальному воздействию низких доз ДБФ в течение критического периода половой дифференциации мозга, характеризуется морфологическими признаками функциональной активации клеток Лейдига. У стареющих подопытных крыс происходит преждевременная инволюция гормональной и генеративной функций гонад.

Ключевые слова: дибутилфталат, пренатальное действие, репродуктивная система, тестостерон, семенники, старение, крысы.

Prenatal application of threshold dose of endocrine disruptor dibutylphthalate causes preterm age involution of the organs of the rat reproductive system

A.G. Reznikov, O.V. Sachynska, O.A. Faliush

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism. NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. The purpose. To reveal morphological correlates of the hyperandrogenic condition of young mature male rats whose mothers were exposed to the threshold dose of dibutylphthalate during the last week of pregnancy, as well as to investigate the morpho-functional state of the reproductive organs of these animals over aging. **Material and methods.** Dibutylphthalate was administered to Wistar female rats intragastrically at a daily dose of 100 mg/kg b.w. during the 15th-21st days of pregnancy. In 6- and 18-month-old male offsprings, the weight and histology of the reproductive organs, the number of spermatozoa in the epididymis and the blood plasma testosterone level were studied. **Results.** In 6-month-old animals of the experimental group, the weights of the reproductive organs and the histology of the prostate and spermatogenic layer of testes did not differ from the control. Morphological features of Leydig cells in the testes of those animals demonstrated functional activation that correlated with a two-fold increase of testosterone level. Instead, in 18-month-old experimental animals, the weights of the accessory sex glands, epididymis and the number of spermatozoa significantly reduced compared with the control of corresponding age. More than two-fold decrease in testosterone level was very close to statistical significance. Morphology of the ventral prostate and testes showed acceleration of age-related involutional changes in these organs. The number of Leydig cell microadenomas in the interstitial space of the testes increased twice. **Conclusion.** Hyperandrogenic status in young male rats have been exposed to prenatal low dose DBP during the critical period of sexual brain differentiation is characterized by morphological features of functional activation of Leydig cells. In aging experimental rats, premature involution of the hormonal and generative functions of the gonads occurs.

Keywords: dibutylphthalate, prenatal effect, reproductive system, testosterone, testes, aging, rat.



Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю – **XXII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Профілактична гастроентерологія і дієтологія з позицій доказової медицини»**, який відбудеться **2 – 3 квітня 2020 р.** в м. Києві. Початок о 09:00

4 квітня буде проведено **тренінг** в симуляційному класі НМАПО імені П.Л. Шупика.

Продовжить роботу секція з ендоскопії, секція «Академія здорового харчування».

У роботі симпозиуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Більшість доповідей присвячено проблемним питанням та не містять рекламної інформації.

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, член-кор. НАМН України, професор **Н.В.Харченко**.

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика за адресою: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Актова зала.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти.

Телефон для довідок: (044)432-04-73

Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Online реєстрація <https://gastroukr.org>

Реєстрація перед початком заходу 02 квітня з 8:00

Організаційний комітет