

DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2020-29-6

УДК 611-013,612.018.2+612.613

Селюкова Н. Ю.

**СТАТЕВА ПОВЕДІНКА НАЩАДКІВ САМИЦЬ ЩУРІВ  
НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ РІЗНОГО ВІКУ З  
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
Харків, Україна; Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна  
e-mail: selyk3@ukr.net

*Метою даної роботи було вивчення впливу фетоплацентарної недостатності матерів різного віку на сексуальну поведінку нащадків самиць.*

*В експерименті брали участь здорові статеві зрілі самки-матері щурів лінії Вістар, молоді (3 місяці) та зрілі (10 місяців) репродуктивного віку з нормальним естральним циклом від чотирьох до п'яти днів. Сформовано 4 групи з 7 вагітних самок: 1 група, молоді тварини; група 2, інтактні самки зрілого репродуктивного віку; група 3, молоді самиці з експериментальною фетоплацентарною недостатністю; 4 - самиці з експериментальною фетоплацентарною недостатністю зрілого репродуктивного віку. Моделювання фетоплацентарної недостатності проводили шляхом щоденного підшкірного введення самицям з 12 по 18 день вагітності 50% -го масляного розчину тетраклориду вуглецю в дозі 2 мл/кг маси тіла. Статеву поведінку самок вивчали за загальноприйнятими методами. Після дослідження статевої поведінки у віці 3 місяців, потомство самиць було вилучено з експерименту. Матку та яєчники зважували, підраховували кількість фолікулів у яєчнику. Вивчався еструсний цикл самок. Для визначення концентрації гормонів естрадіолу та тестостерону брали зразки сироватки.*

*При дослідженні статевої поведінки нащадків самиць, народжених від матерів зрілого репродуктивного віку з фетоплацентарною недостатністю, відзначено зменшення кількості реакцій лордозу на 50% у цілісній групі та посилення рецептивної поведінки. Крім того, у цієї групи нащадків зменшилася кількість самок, що кружляють, але кількість фолікулів у яєчниках залишалось в межах інтактної групи. Такі репродуктивні зміни відбувалися на тлі підвищеного рівня тестостерону без змін концентрації естрадіолу, що призвело до відносної андрогенізації самок.*

*Перспектива подальшого розвитку полягає у вивченні впливу фетоплацентарної недостатності на фертильність зрілого потомства обох статей, народжених у самок щурів різного репродуктивного віку з фетоплацентарною недостатністю.*

*Ключові слова:* фетоплацентарна недостатність, репродуктивна система, статеву поведінку потомства самиць.

**N. Yu. Seliukova**

**SEXUAL BEHAVIOUR OF OFFSPRINGS OF FEMALES RATS BORN TO  
MOTHERS OF DIFFERENT AGE WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY**

*Sexual behaviour is an integral part of reproduction and is considered as a neuroendocrine function of the body. It is the result of sexual differentiation of the brain in the*

early stages of development of the body and is regulated by steroids of the gonads, which is confirmed by the presence of receptors for these hormones in the centre of sexual behaviour. Any negative factors during pregnancy can cause a lot of harm to the unborn child. To date, it is almost unknown how fetoplacental insufficiency affects the reproductive function of offspring of both sexes from birth to puberty very little.

*The purpose of this work was to study the effects of fetoplacental insufficiency of mothers of different ages on the sexual behaviour of female offspring.*

*Materials and methods of research. The experiment involved healthy sexually mature female mothers of Wistar rats, young (3 months) and mature (10 months) of reproductive age, with a normal four to five day estrous cycle. 4 groups of 7 pregnant females were formed: 1 group, intact young animals; group 2, intact females of mature reproductive age; group 3, young females with experimental fetoplacental insufficiency; 4 - females with experimental fetoplacental insufficiency of mature reproductive age. Modelling of fetoplacental insufficiency was performed by daily subcutaneous injection to females from the 12th to the 18th day of pregnancy 50% oil solution of carbon tetrachloride at a dose of 2 ml/kg body weight. The sexual behaviour of females was studied according to generally accepted methods. After a study of sexual behaviour at the age of 3 months, female offspring were removed from the experiment. The uterus and ovaries were weighed, and the number of follicles in the ovary was counted. The estrous cycle of females was studied. Serum samples were taken to determine the concentration of the hormones estradiol and testosterone.*

*Conclusions and prospects for further development. Fetoplacental insufficiency in young mothers of reproductive age affects the sexual behaviour of female offspring, reduces the number of lordosis reactions by almost 20% and increasing the receptive indicators of sexual behaviour. Such changes occur against the background of elevated levels of sex hormones while reducing the number of cycling females and the number of follicles in the ovary. Due to the fact that the rupture of the follicle and the release of the egg require sequential activation of the secretion of hypothalamic gonadotropin and luteinizing hormone, and against the background of fetoplacental insufficiency, there may be no preovulatory growth of their levels in the blood due to refractoriness of the ovaries.*

*In the study of sexual behaviour of offspring of females born to mothers of mature reproductive age with fetoplacental insufficiency, a decrease in the number of lordosis reactions by 50% of the intact group and increased receptive behaviour were noted. Also, this group of offspring had a reduced number of cycling females but the number of follicles in the ovaries remained within the intact group. Such reproductive changes occurred against the background of elevated testosterone levels, without changes in estradiol concentrations, which led to the relative androgenization of females.*

*The prospect of further development is to study the effects of fetoplacental insufficiency on the fertility of mature offspring of both sexes born to female rats of different reproductive ages with fetoplacental insufficiency.*

**Key words:** *fetoplacental insufficiency, reproductive system, sexual behaviour, female offspring.*

Цілісність репродуктивної системи та повноцінне її функціонування - необхідні умови для збереження виду. Статева поведінка є складовою частиною репродукції та розглядається як нейроендокринна функція організму. Вона є результатом статевої диференціації мозку на ранніх стадіях розвитку організму та регулюється стероїдами гонад, що підтверджується наявністю рецепторів до цих гормонів в області центра статевої поведінки. Будь які негативні чинники впродовж вагітності спроможні заподіяти

ще ненародженій дитині багато шкоди. Це можуть бути як зовнішні фактори (погане харчування матері, згубні звички, стрес, навколишнє середовище та ін.), так і внутрішні - вік матері, хронічні та гострі хвороби, інфекції, стан фетоплацентарного комплексу впродовж вагітності та інші [1-4].

При сукупності багатьох негативних факторів у вагітної жінки може виявитися таке захворювання як фетоплацентарна недостатність (ФПН) - симптомокомплекс порушень як зі сторони матері, так і зі сторони плода. Відомо, що ФПН впливає на стан та якість вагітності та пологів. На сьогодні за результатами багатьох досліджень ФПН спостерігається у 35-70 % вагітних жінок [5], причому антецеденти можуть включати в себе багато факторів, але у 60 % випадків ФПН є ідіопатичною. У сучасній літературі є повідомлення стосовно віддалених наслідків впливу ФПН у матерів на стан та функціонування багатьох органів та систем як у молодому віці, так і протягом життя [6-15]. Але стосовно впливу ФПН на репродуктивну функцію нащадків обох статей, починаючи з народження до статевої зрілості, дуже мало. На сьогодні багато жінок, які з різних причин народжують свою першу дитину в більш пізньому репродуктивному віці після 35 років. Це, в свою чергу, призводить до більшої кількості патологічних станів впродовж вагітності та пологів, що надалі може віддзеркалитися на стані та здоров'ї майбутньої дитини.

Саме тому, метою даної роботи було дослідження наслідків фетоплацентарної недостатності матерів різного віку на статеву поведінку нащадків жіночої статі.

### МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі *ad libitum*. 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 місяця) і зрілого (10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у ранкових вагінальних мазках. Було сформовано 4 групи по 7 вагітних самиць: 1 група, інтактні тварини молодого віку; група 2, інтактні самиці зрілого репродуктивного віку; 3 група, молоді самиці з експериментальною ФПН; 4 – самиці з експериментальною ФПН зрілого репродуктивного віку. 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 [16].

Статеву поведінку самиць вивчали в стадії проєструс-єструс за показниками процептивності та рецептивності. Дослідження проводилось в сутінковий час, враховуючи циркадний ритм статевої активності у щурів, при червоному освітленні в спеціальній скляній прямокутній тест-клітці. Для нейтралізації орієнтувального рефлексу перед початком дослідження кожній тварині надали можливість двічі по 15 хвилин ознайомитись з тест-кліткою. Через дві хвилини після початку досліду, нащадків-самиць у стадії проєструс-єструс підсаджували до самця. До сумарного показника процептивної поведінки входили: знайомство (наближення самки до самця, обнюхування, грумінг), залицання (штовхання самця лапою, пробіг під або над самцем, *follow*), реагування на

самця (тремтіння вух, *hop, dart*) [17]. У якості показника рецептивності самки використовували коефіцієнт лордозу (відношення кількості лордозних поз самки до суми садок та інтромісії самця). Тестування продовжувалось 15 хвилин.

Після дослідження статевої поведінки у віці 3 місяців, нащадків-самиць виводили з експерименту. Зважували матку та яєчники, підраховували кількість фолікулів у яєчнику. Досліджували естральний цикл самиць. Брالی 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).

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

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні статевих гормонів інтактних груп нащадків які були народжені від матерів двох вікових груп ми спостерігали різний вихідний рівень E<sub>2</sub>. У самиць, народжених від матерів зрілого репродуктивного віку, рівень цього статевих гормону був нижчим на 62 %, ніж у нащадків матерів молодого віку (таблиця 1). Рівень T та співвідношення T/E<sub>2</sub> залишалися без змін у двох групах. Можливо, це можна пояснити тим, що загальний рівень статевих гормонів у жінок, які вагітніють у зрілому репродуктивному віці знижений з причини поступового угасання репродуктивної функції з віком порівняно з молодими жінками [18, 19].

При дослідженні статевих гормонів у самиць нащадків народжених від матерів з ФПН молодого репродуктивного віку спостерігали вірогідне підвищення рівня E<sub>2</sub> майже на 25 %, та рівня T на 122 %. Співвідношення статевих гормонів не відрізнялися від інтактної групи відповідного віку. У нащадків зрілих матерів з ФПН спостерігали достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення показників у співвідношенні T/E<sub>2</sub> при незмінному рівні E<sub>2</sub> та дещо вищому рівні T ( $p < 0,05$ ).

*Таблиця 1*

**Показники концентрації статевих гормонів у 120-денних нащадків жіночої статі інтактних та піддослідних матерів, Me ± s**

Група нащадків (n = 7)	Показник		
	Естрадіол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Співвідношення T/E <sub>2</sub> , ум.од.
1. Інтактні нащадки від молодих матерів	0,70±0,03	0,90±0,25	1,80±1,27
2. Нащадки від молодих матерів з ФПН	0,90±0,04 <sup>a</sup>	2,00±0,26 <sup>a</sup>	2,22±0,72
3. Інтактні нащадки від зрілих матерів	0,20±0,03 <sup>a,b</sup>	0,90±0,09	4,50±0,71
4. Нащадки від зрілих матерів з ФПН	0,20±0,11 <sup>a,b</sup>	2,70±0,64 <sup>a</sup>	7,00±2,89 <sup>a, b, c</sup>

Примітки:

<sup>a</sup> вірогідність розбіжностей між показниками у групах 1 та 2, 3, 4,  $p < 0,05$ ;

<sup>b</sup> вірогідність розбіжностей між показниками у групах 2 та 3, 4,  $p < 0,05$ ;

<sup>c</sup> вірогідність розбіжностей між показниками у групах 3 та 4 ;  $p < 0,05$ .

Під час автопсії зважували масу яєчників, матки та підраховували кількість зрілих фолікулів у яєчниках всіх самиць. При підрахунку була виявлена зменшена кількість фолікулів у нащадків народжених від молодих самиць з ФПН ( $3,00 \pm 1,17$  проти  $5,00 \pm 1,52$ ,  $p < 0,05$ ) у інтактних тварин, відносно нащадків зрілих самиць різниці у кількості фолікулів не знайдено. При незмінній масі тіла маса яєчників знижувалася майже на 40 % у самиць народжених від репродуктивно молодих тварин з ФПН ( $p < 0,05$ ). При незмінній масі яєчників спостерігали зменшену масу матки у 2 рази в самок народжених від зрілих матерів з ФПН ( $p < 0,05$ ). Це можна пояснити тим, що матка є органом-мішенню для естрогенів. І як можна бачити з таблиці 1, у самиць двох експериментальних груп (інтактні та народжені від матерів з ФПН) спостерігали знижений рівень  $E_2$  майже в два рази порівняно з самицями, які були народжені матерями молодого репродуктивного віку.

Особливістю функціонування жіночої репродуктивної системи є її циклічність. Естральний цикл у статевозрілих нащадків жіночої статі двох інтактних груп був зареєстрований у 100 % випадків. У піддослідних групах спостерігали зниження кількості циклюючих самок, а саме: із 100 % нащадків народжених від матерів з ФПН молодого репродуктивного віку – 30 % не мали регулярного естрального циклу ( $p > 0,001$ ); у групі з ФПН зрілого репродуктивного віку – 28 % ( $p > 0,05$ ). Але тривалість та фазова структура естрального циклу самиць всіх досліджуваних груп майже не змінювалась на тлі ФПН.

Прививченні статевої поведінки треба мати на увазі, що експериментальні дані, отримані на самицях щурів, не можуть бути повністю екстрапольовані на людину, через різні механізми стимуляції статевої активності. У щурів-самиць основним індуктором процептивної та спарювальної поведінки є  $E_2$  та прогестерон, що діють послідовно, тоді як у жінок основний діючий гормон – андроген [20]. Але такий андроген як 5 $\alpha$ -дегідротестостерон у самиць щурів пригнічують статевий потяг [21].

Показники статевої поведінки оцінювали за такими параметрами як процептивна та копулятивна поведінка. Процептивна поведінка має такі складові: знайомство, залицання та реагування на самця. Копулятивна - кількість лордозів та їх коефіцієнт. Дані таблиці 2 показують, що копулятивна поведінка інтактних самиць двох вікових груп дорівнювала 100 %, тобто, кожна садка або інтромісія самця викликала у самиць реакцію лордозу. Процептивна поведінка інтактних самиць щурів включає усі її складові, при цьому за кількісною характеристикою переважає реагування на самця.

У самиць, народжених від матерів молодого репродуктивного віку з ФПН, спостерігали підвищення сумарного показника процептивної поведінки до ( $43,3 \pm 5,5$ ) проти ( $30,5 \pm 5,0$ ) раз у інтактній групі ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2). Це підвищення проходило за рахунок показників, які характеризують реагування самиці на самця, а саме: тремтіння вухами, стрибки (hop) та специфічні пробіжки (dart). Підвищення показників процептивної поведінки самиць може вказувати на достатньо високий рівень естрогенів, на що ми звертали увагу вище. Але у цих нащадків спостерігали зниження копулятивної поведінки, відсоток лордозів дорівнював 83 % проти 100 % у інтактних тварин.

При дослідженні статевої поведінки щурів нащадків жіночої статі, які були народжені матерями зрілого репродуктивного віку з ФПН, виявили істотне зниження коефіцієнту лордозу зі 100 % у інтактних тварин відповідного віку до 50 % у піддослідних самиць. У зв'язку з високим рівнем  $T$  відбувалося підвищення усіх показників процептивної поведінки (див. табл. 2), що співвідноситься з пригніченням функціонування парувального компоненту статевої поведінки.

Таким чином, ФПН призводить до порушення гормонального балансу в перинатальному періоді індивідуального розвитку організму, спричинює істотний модифікувальний вплив на становлення нейроендокринних механізмів регуляції статевої

поведінки [22]. ФПН обумовлена зривом компенсаторно-приспосувальних механізмів на тканинному рівні. В її патогенезі вирішальна роль належить молекулярним і клітинним змінам з порушенням адаптаційних гомеостатичних реакцій клітин плаценти [23]. При порушенні гормональної функції фетоплацентарного комплексу відбувається дисбаланс плацентарних (прогестерон, пролактин, хоріонічний гонадотропін та ін.) та фетальних (естрогени та ін.) гормонів, підвищення рівня альфа-фетопротеїну (АФП) [24], такі гормональні зміни матері впливають на статеву диференціацію головного мозку нащадків жіночої статі.

Таблиця 2

**Показники статевої поведінки 3-місячних самок,  $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$**

Група нащадків (n = 7)	Копулятивна поведінка		Процептивна поведінка, кількість			
	Лордозів, кількість	Коефіцієнт лордозу, %	Знайомство	Залицяння	Реагування на самця	Сумарний показник
Інтакtnі нащадки від молодих матерів	13,4 ± 0,7	100 ± 0,0	8,7 ± 1,6	8,5 ± 1,8	13,3 ± 3,2	30,5 ± 5,0
Нащадки від молодих матерів з ФПН	6,6 ± 0,4*	83 ± 5,3*	10,1 ± 0,4	11,1 ± 0,4	22,1 ± 0,8*	43,3 ± 0,8*
Інтакtnі нащадки від зрілих матерів	10,4 ± 0,6**	100 ± 0,0	9,0 ± 0,3	9,1 ± 0,3	12,0 ± 0,6	30,1 ± 0,4
Нащадки від зрілих матерів з ФПН	5,3 ± 0,4**/**	50 ± 2,4**/**	13,7 ± 0,6**/**	14,6 ± 0,7**/**	18,1 ± 1,0**/**	46,4 ± 1,9*

Примітки:

\* вірогідність розбіжностей між показниками інтактної групи,  $p < 0,05$ ;

\*\* вірогідність розбіжностей між показниками однакової групи, але народжених від самиць різного віку,  $p > 0,05$ .

Незрілий мозок плода, незалежно від генетичної приналежності, спочатку запрограмований на розвиток за жіночим або нейтральним фенотипом. Якщо це плід чоловічої статі (в наявності у-хромосома), тоді під впливом тестикулярного тестостерону його мозок програмується за чоловічим типом, тобто відбувається маскулінізація. Але за відсутності у-хромосоми незрілий мозок розвивається за жіночим типом. Будь яке зовнішнє або внутрішнє гормональне втручання у критичному періоді розвитку статевої диференціації мозку може призвести до непоправних негативних змін у функціонуванні репродуктивної системи.

Відомо, що концентрація дегідроепіандростерон сульфату (ДГЕА-С) в крові матері під час нормальної вагітності знижується, незважаючи на збільшення його продукції в крові плоду. Найбільше зниження відбувається на початку другого триместру, коли метаболічний кліренс ДГЕА-С різко зростає. У вагітних жінок ДГЕА-С метаболізується в печінці, шляхом перетворення в 16-альфа-гідрокси-ДЕА, і в плаценті, шляхом перетворення в естрогени. Але при патологічній вагітності, а саме на тлі ФПН відбувається підвищення концентрації ДГЕА-С, і як наслідок - надлишковий синтез андрогенів [25].

Концентрація прогестерону збільшується під час вагітності в 10 разів, і може досягати 250 мг/день. У той час як спорідненість прогестерону з рецепторами до андрогенів низька, збільшення продукції прогестерону настільки велике, що він може пригнічувати зв'язування андрогенів з їх рецепторами на тканинах-мішенях. При ФПН знижується рівень прогестерону, це в свою чергу веде до підвищення загального тестостерону у плода [25].

Відомо, що андрогени матері, проникаючи крізь плаценту до системи кровообігу плоду жіночої статі, можуть впливати на нейроендокринні та інші структури головного мозку, порушуючи його статеву диференціацію [22]. Можливо, при патологічній вагітності, ускладненою ФПН, відбувається збільшення концентрації материнських та фетальних андрогенів, які в свою чергу впливають на нейроендокринний центр регуляції циклічної секреції гонадотропних гормонів. А саме, нейрони медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса є рефрактерними до стимулювання дії естрогенів.

Таким чином, у статевозрілих самиць народжених від матерів різного віку з ФПН виявили істотне зниження коефіцієнту лордозу, посилення процептивної поведінки при контакті з самцем, що співвідноситься з пригніченням функціонування парувального компоненту статевої поведінки, особливо у самиць нащадків народжених від репродуктивно зрілих матерів. Через те, що для розриву фолікула і виходу з нього яйцеклітини потрібна послідовна активація секреції гіпоталамічного гонадоліберину і лютеїнізуючого гормону, а на тлі ФПН, можливо, відсутнє преовуляторне зростання їх рівнів у крові внаслідок рефрактерності гіпоталамуса до стимулювальної дії естрадіолу, розвивається ановуляторна неплідність, полікістоз яєчників. У щурів нащадків народжених від молодих самиць з ФПН зменшена кількість фолікулів, що істотно зменшує розміри гонад, ці зміни відбуваються на тлі підвищеного рівня тестостерону.

### **ВИСНОВКИ**

Фетоплацентарна недостатність у матерів молодого репродуктивного віку впливає на статеву поведінку нащадків жіночої статі, зменшується кількість лордозних реакцій майже на 20 % та підвищуючи процептивні показники статевої поведінки. Такі зміни відбуваються на тлі підвищеного рівня статевих гормонів, при цьому знижується кількість циклюючих самиць та кількість фолікулів у яєчнику.

При дослідженні статевої поведінки нащадків самиць народжених від матерів зрілого репродуктивного віку з фетоплацентарною недостатністю відмітили зниження кількості лордозних реакцій на 50 % від інтактної групи та підвищення процептивної поведінки. Також, ця група нащадків мала знижену кількість циклюючих самиць але кількість фолікулів в яєчниках залишалась у межах інтактної групи. Такі репродуктивні зміни відбувалися на тлі підвищеного рівня тестостерону, без змін концентрації естрадіолу, що призвело до відносної андрогенізації самиць.

Перспективною подальших розробок є вивчення наслідків фетоплацентарної недостатності на фертильність статевозрілих нащадків обох статей, народжених від самиць щурів різного репродуктивного віку з ФПН.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Сергієнко ЛЮ, Яковцова ІІ, Соколова СС, Селюкова НЮ. Зміни у системі «плацента—плід» при тютюнопалінні вагітних як передумова тиропатій у нащадків. Проблеми ендокринної патології. 2015;3:119-125.

2. Yano K, Matsuzaki T, Iwasa T, Mayila Y, Yanagihara R, Tungalagsuvd A, et al. The influence of psychological stress in early life on sexual maturation and sexual behavior in male and female rats. *Reprod Med Biol.* 2019;19(2):135-141. DOI:10.1002/rmb2.12313.
3. Walker KF, Bugg G, Macpherson M, McCormick C, Wildsmith C, Smith G, et al. Induction of labour versus expectant management for nulliparous women over 35 years of age: a multi-centre prospective, randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:145-148. DOI:10.1186/1471-2393-12-145
4. Erickson AC, Arbour L. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J Environ Public Health.* 2014;2014:901017. DOI:10.1155/2014/901017.
5. Кузьміна ІЮ, Кузьміна ОА. Роль системи гемостазу в патогенезі розвитку плацентарної дисфункції. *Міжнародний медичний журнал.* 2016;3;29-31. (Kuzmina IYu, Kuzmina OA. Rol systemy gemostazu v patogenezi rozvytku platsentarnoyi dysfunktsiyi. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal.* 2016;3;29-31).
6. Loomans EM, Van Dijk AE, Vrijkotte TGM, Van Eijsden M, Stronks K, Gemke RJ, et al. 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. Vieten C, Astin J. Effects of a mindfulnessbased intervention during pregnancy on prenatal stress and mood:Results of a pilot study. *Arch Womens Ment Health.* 2008;11;67-74.
8. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta.* 2013;34:841-845. DOI:10.1016/j.placenta.2013.07.063.
9. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1509-65. DOI:10.1152/physrev.00029.2015
10. 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.
11. 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;3(4):120-125. DOI: 10.1161/JAHA.113.000531.
12. Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta.* 2010; 31: S54-S59.
13. Dodson RB, Rozance PJ, Fleenor BS, Petrash CC, Shoemaker LG, Hunter KS, Ferguson VL. Increased arterial stiffness and extracellular matrix reorganization in intrauterine growth-restricted fetal sheep. *Pediatr Res.* 2013 Feb; 73(2):147-54.
14. de Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 28; 107(39):16881-6.
15. Яловчук АВ. Віддалені результати порушень нервової системи у немовлят, народжених від матерів з ускладненим перебігом вагітності. *Буковинський медичний вісник.* 2006;10(2);83-86.
16. Яковлева ЛВ, Зайченко ГВ, Ципкун АГ, Лар'яновська ЮБ, Бутенко ІГ, Дєсва ТВ та ін. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції [Текст]: метод. рекомендації / ДФЦ МОЗ України; К., 2009, 62 с.
17. Гладкова АИ. Влияние пролактина на половое поведение крыс-самцов. *Физиол. журн.* 1986;32(3):309-314.
18. O'Brien Y, Wingfield MB. Reproductive ageing-turning back the clock? *Ir J Med Sci.* 2019;188(1):161-167. DOI:10.1007/s11845-018-1769-2.



19. Селюкова НЮ, Місюра КВ. Особливості ендокринної функції плаценти самиць різного віку з фетоплацентарною недостатністю (огляд літератури та власні дослідження). Пробл. ендокрин. патології. 2019;4:128–39.
20. Чичинадзе К. Механізми регуляції поведінки. Проблеми ендокринології. 2004;50(1);47-48.
21. Літвінова ЛБ. Фертильність щурів та стан нащадків андрогенізованих у препубертаті самок. Біол. вестн. 2001;5(1-2):108-112.
22. Резніков ОГ. Перинатальне програмування розладів ендокринних функцій і поведінки Монографія/ НВП «Видавництво «Наукова думка» НАН України, 2019, 270 с.
23. Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, López de Pablo AL, González MC, Arribas SM. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Front Physiol.* 2018;9:602.
24. Ліхачов ВК. Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу в умовах плацентарної недостатності (огляд літератури). Проблеми, досягнення и перспективи медико-біологічних наук и практичного здравоохранения. 2009;145(III):151-155.
25. Veiga-Lopez A, Steckler TL, Abbott DH, Welch KB, MohanKumar PS, Phillips DJ, et al. Developmental programming: impact of excess prenatal testosterone on intrauterine fetal endocrine milieu and growth in sheep. *Biol Reprod.* 2011;84(1):87-96. DOI: 10.1095/biolreprod.110.086686.

#### REFERENCES

1. Sergiyenko LYu, Yakovtsova II, Sokolova SS, Selyukova NYu. Zminy u systemi «platsenta—plid» pry tyutyunopalinni vagitnykh yak peredumova tyropatyy u nashchadkiv. *Problemy endokrynnoi patologiyi.* 2015;3:119-125. [in Ukrainian]
2. Yano K, Matsuzaki T, Iwasa T, Mayila Y, Yanagihara R, Tungalagsuvd A, et al. The influence of psychological stress in early life on sexual maturation and sexual behavior in male and female rats. *Reprod Med Biol.* 2019;19(2):135-141. DOI:10.1002/rmb2.12313.
3. Walker KF, Bugg G, Macpherson M, McCormick C, Wildsmith C, Smith G, et al. Induction of labour versus expectant management for nulliparous women over 35 years of age: a multi-centre prospective, randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:145-148. DOI:10.1186/1471-2393-12-145
4. Erickson AC, Arbour L. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J Environ Public Health.* 2014;2014:901017. DOI:10.1155/2014/901017.
5. Kuzmina IYu, Kuzmina OA. Rol systemy gemostazu v patogenezi rozvytku platsentarnoyi dysfunktsiyi. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal.* 2016;3;29-31. [in Ukrainian]
6. Loomans EM, Van Dijk AE, Vrijkotte TGM, Van Eijsden M, Stronks K, Gemke RJ, et al. 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. Vieten C, Astin J. Effects of a mindfulnessbased intervention during pregnancy on prenatal stress and mood:Results of a pilot study. *Arch Womens Ment Health.* 2008;11;67–74.
8. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta.* 2013;34:841–845. DOI:10.1016/j.placenta.2013.07.063.
9. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1509–65. DOI:10.1152/physrev.00029.2015
10. 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.
11. 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;3(4):120-125. DOI: 10.1161/JAHA.113.000531.
  12. Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta.* 2010; 31: S54-S59.
  13. Dodson RB, Rozance PJ, Fleenor BS, Petrash CC, Shoemaker LG, Hunter KS, Ferguson VL. Increased arterial stiffness and extracellular matrix reorganization in intrauterine growth-restricted fetal sheep. *Pediatr Res.* 2013 Feb; 73(2):147-54.
  14. de Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 28; 107(39):16881-6.
  15. Yalovchuk AV. Viddaleni rezultaty porushen nervovoyi systemy u nemovlyat, narodzhenykh vid materiv z uskladnenym perebigom vagitnosti. *Bukovynskyy medychnyy visnyk.* 2006;10(2);83-86. [in Ukrainian]
  16. Yakovlyeva LV, Zaychenko GV, Tsyapkun AG, Lar'yanovska YuB, Butenko IG, Deyeva TV et al. Doklinichne vyvchennya likarskykh zasobiv, pryznachenykh dlya likuvannya platsentarnoyi dysfunktsiyi [Tekst] : metod. rekomendatsiyi / DFTs MOZ Ukrayiny; K., 2009, 62 s. [in Ukrainian]
  17. Gladkova AY. Vlyyanye prolaktyna na polovoe povedenye kryss-samtsov. *Fyziol. zhurn.* 1986;32(3):309-314. [in Russian]
  18. O'Brien Y, Wingfield MB. Reproductive ageing—turning back the clock? *Ir J Med Sci.* 2019;188(1):161-167. DOI:10.1007/s11845-018-1769-2.
  19. Seliukova NYu, Misyura KV. Osoblyvosti endokrynnoi funktsiyi platsenty samyts riznogo viku z fetoplatcentarnoyu nedostatnistyu (oglyad literatury ta vlasni doslidzhennya). *Probl. endokryn. patologiyi.* 2019;4:128–39. [in Ukrainian]
  20. Chychynadze K. Mekhanyzmy regulyatsyy polovogo povedenyya. *Problemy endokrynologyy.* 2004;50(1);47-48. [in Russian]
  21. Litvinova LB. Fertylnist shchuriv ta stan nashchadkiv androgenizovanykh u prepupertati samok. *Byol. vestn.* 2001;5(1-2):108-112. [in Ukrainian]
  22. Reznikov OG. Perynatalne programuvannya rozladiv endokrynnykh funktsiy i povedinky Monografiya/ NVP «Vydavnytstvo «Naukova dumka» NAN Ukrayiny, 2019, 270 s. [in Ukrainian]
  23. Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, López de Pablo AL, González MC, Arribas SM. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Front Physiol.* 2018;9:602.
  24. Likhachov VK. Osoblyvosti funktsionuvannya fetoplatcentarnogo kompleksu v umovakh platsentarnoyi nedostatnosti (oglyad literatury). *Problemy, dostyzhennya y perspektyvy medyko-byologicheskyykh nauk y praktycheskogo zdravookhranennya.* 2009;145(III):151-155. [in Ukrainian]
  25. Veiga-Lopez A, Steckler TL, Abbott DH, Welch KB, MohanKumar PS, Phillips DJ, et al. Developmental programming: impact of excess prenatal testosterone on intrauterine fetal endocrine milieu and growth in sheep. *Biol Reprod.* 2011;84(1):87-96. DOI: 10.1095/biolreprod.110.086686.

*Стаття надійшла до редакції 13.10.2020.  
The article was received 13 October 2020.*