

УДК 618.111+615-08+636.028+636.932-002.2-085+615.256.5+57.084.1

ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕНАТАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ СИНЕСТРОЛА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ ЯИЧНИКОВ ПОТОМСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

© Римма Тагировна Сулайманова^{1,2}, Радик Магзинурович Хайруллин^{2,3}, Светлана Юрьевна Злобина², Антон Сергеевич Выродов², Луиза Изатуллаевна Сулайманова⁴, Светлана Рашитовна Хасанова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет. 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

²Университет РЕАВИЗ. 198099, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корп. 2, лит. А

³Медицинский университет РЕАВИЗ. 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

⁴Поликлиника № 52. 117546, Москва, ул. Медынская, д. 7, к. 1

Контактная информация: Римма Тагировна Сулайманова — доцент кафедры гистологии. E-mail: rimma2006@bk.ru

РЕЗЮМЕ: Научные исследования пренатального влияния эстрогенов свидетельствуют о повышении гормонального фона и формировании морфофункциональных изменений репродуктивных органов у будущего потомства. Цель исследования — изучение трансгенерационного эффекта пренатального действия синестрола на морфофункциональную характеристику яичников потомства лабораторных мышей, с последующим изучением их морфометрических, иммуногистохимических показателей. Экспериментальные животные были поделены на 4 группы. Контрольной группе животных однократно вводили оливковое масло в дозе 0,2 мг/кг внутримышечно, первой экспериментальной группе С25 однократно внутримышечно вводили синестрол в дозе 25 мкг/кг в виде 2% масляного раствора, второй экспериментальной группе С40 однократно внутримышечно вводили синестрол в дозе 40 мкг/кг в виде 2% масляного раствора, третьей экспериментальной группе С50 однократно внутримышечно вводили синестрол в дозе 50 мкг/кг в виде 2% масляного раствора, в стадии развития гестации Е 11.5. При гистологическом исследовании препаратов яичников потомства первой экспериментальной группы С25 мышей отмечается изменение соотношения коркового вещества по отношению к мозговому, уменьшение числа фолликулов по сравнению с контрольной группой. В результате внутримышечного однократного введения синестрола второй экспериментальной группе С40 в яичнике потомства наблюдалось увеличение площадей мозгового и коркового веществ по сравнению с группой контроля. Морфометрический подсчет числа фолликулов яичника демонстрирует уменьшение их количества в отличие от показателей контрольной группы. В третьей экспериментальной группе С50 в яичнике потомства наблюдаются стойкие морфологические изменения в виде увеличения показателей площади коркового и мозгового вещества, значительного увеличения площади желтого тела, снижения количества всех видов фолликулов. Влияние воздействия различных доз синестрола в пренатальный период следует рассматривать как возможные морфофункциональные предикторы нарушений функции репродуктивной системы потомства в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синестрол, яичники, лабораторные мыши, пренатальное введение, потомство.

TRANSGENERATIONAL EFFECT OF PRENATAL ACTION OF SYNESTROL ON MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF OVARIES OF OFFSPRING OF LABORATORY MICE

© Rimma T. Sulaymanova^{1,2}, Radik M. Khayrullin^{2,3}, Svetlana Y. Zlobina², Anton S. Vyrodov², Luiza I. Sulaymanova⁴, Svetlana R. Khasanova¹

¹Bashkir State Medical University. 450008, Russia, Ufa, Lenina str., 3

²Medical University REAVIZ. 198099, Russia, St. Petersburg, Kalinina str., 8 case 2, letter A

³Medical University REAVIZ. 443001, Russia, Samara, Chapayevskaya str., 227

⁴52nd Moscow City Polyclinic. 117546, Russia, Moscow, Medynskaya str., 7/1

Contact information: Rimma T. Sulaymanova — associate professor of the Department of histology.
E-mail: rimma2006@bk.ru

ABSTRACT: Scientific studies of the prenatal effect of estrogens indicate an increase in the hormonal background and the formation of morphofunctional changes in the reproductive organs of future offspring. The aim of the study was to study the transgenerational effect of prenatal action of synestrol on the morphofunctional characteristics of ovaries of laboratory mice offspring, with subsequent study of their morphometric and immunohistochemical parameters. Experimental animals were divided into 4 groups. Control group animals were injected once of olive oil at a dose of 0.2 mg/kg intramuscularly, the first experimental group C25 intramuscularly injected sinestrol in the dose of 25 µg/kg, in 2% oil solution of sinestrol, the second experimental group C40 intramuscularly injected sinestrol at a dose of 40 mg/kg in 2% oil solution of sinestrol, the third experimental group C50 — a single intramuscular sinestrol at a dose of 50 µg/kg, in 2% oil solution of sinestrol, in the stage of gestation E 11.5. Histological study of ovarian preparations of the offspring of the first experimental group of C25 mice showed a change in the ratio of cortical matter to brain matter, a decrease in the number of follicles compared to the control group. As a result of intramuscular single administration of synestrol to the second experimental group C40, an increase in the areas of the brain and cortical substances in the ovary of the offspring was observed in comparison with the control group. Morphometric calculation of the number of ovarian follicles shows a decrease in their number, in contrast to the indicators of the control group. In the third experimental group C50 in the ovary of the offspring, there is a persistent morphological changes in the increase of the area of cortex and medulla, a significant increase in the area of yellow body, decrease of the number of all types of follicles. The effect of exposure to different doses of synestrol in the prenatal period should be considered as possible morphofunctional predictors of disorders of the reproductive system of offspring as a whole.

KEY WORDS: sinestrol, ovaries, laboratory mouse, prenatal introduction, offspring.

ВВЕДЕНИЕ

Экспериментальные и клинические исследования репродуктивного здоровья являются актуальной проблемой репродуктивной биологии [12]. Среди множества факторов, оказывающих влияние на формирование и дальнейший рост развивающегося организма в пренатальный период, все более очевидной становится роль эндокринной системы. Нейроэндокринная регуляция материнского организма в гравидарный период действительно определяет оптимальные или критические условия для будущего поколения. Речь идет об

онтогенетическом пути реализации пренатальной заложенной программы, модулируемой уровнем стероидных гормонов [4, 7, 10]. Известно, что морфогенез различных органов модулируется химическими и физическими факторами [2]. Очевидность этого прослеживается в многочисленных работах, посвященных данной проблеме, получившей все больший размах в исследованиях как за рубежом, так и в нашей стране [1, 3, 8]. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению интимных механизмов развития и функционирования овариальной железы, все детали этого сложного процесса до конца не

выяснены. Различными авторами подчеркивается тот факт, что развивающиеся высокие адаптивные свойства способны скомпенсировать неадекватные условия внутриутробного развития [6, 11]. Однако же искаженное гормональное состояние матери с большей долей вероятности провоцирует закладку патологической структуры или функции органа плода без нарушения жизненно важных систем [5, 13]. Актуальным остается вопрос о развитии яичников потомства лабораторных мышей, которые были подвержены гормональному стрессу при пренатальном введении различных доз эстрогенов, в частности синестрола, в период формирования органов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение трансгенерационного эффекта пренатального действия синестрола на морфофункциональную характеристику яичников потомства лабораторных мышей, с последующим изучением их морфометрических, иммуногистохимических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве экспериментальных животных использовали самок белых лабораторных мышей массой 19–21 г ($n=9$) и самцов ($n=3$), которые были получены в питомнике ГУП ДП ПСХ «Питомник лабораторных животных», (Республика Башкортостан, Чишминский район, с. Горный). Условия вивария и содержания животных соответствуют РД-АПК 3.10.07.02-09 «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» и другим санитарным нормам и требованиям ветеринарного контроля и надзора работ с лабораторными и экспериментальными животными, лицензия № 99-04-000097 от 25.01.2005 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Беременных самок лабораторных мышей разделили на 4 группы (контрольная группа, экспериментальные группы № 1, № 2, № 3), которым на стадии развития гестации Е 11.5 выполнено внутримышечное однократное введение доз масляного раствора синтетического препарата эстрогена синестрола. Расчеты эффективности доз препарата производили в соответствии с коэффициентами для перерасчета доз веществ в мкг/кг для мышей [9]. Контрольная группа ($n=5$) полу-

чала оливковое масло в дозе 0,2 мкг/кг однократно, внутримышечно. Первая экспериментальная группа С25 ($n=5$) получала синестрол однократно в виде 2% масляного раствора в дозе 25 мкг/кг внутримышечно. Вторая экспериментальная группа С40 ($n=5$) получала синестрол однократно в виде 2% масляного раствора в субтоксической дозе 40 мкг/кг массы внутримышечно. Третья экспериментальная группа С50 ($n=5$) получала синестрол однократно в виде 2% масляного раствора в токсической дозе 50 мкг/кг массы внутримышечно. Рожденное потомство животных было разделено на 2 группы: самок и самцов, после чего животных выводили из опыта по окончании сроков (на 90-е сутки, в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных в научных целях и рекомендациями других международных, российских и институциональных правил в области биоэтики). Для исследования извлекали яичник потомства лабораторной мыши. Органы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов, подвергали стандартной гистологической обработке. Готовили срезы 5–6 мкм, после соответствующей гистологической проводки следующим этапом проводилось окрашивание срезов гематоксилином–эозином и иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуно-гистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В работе были использованы в качестве первых антител поликлональные антитела для мыши Santa Cruz Biotechnology (США): к рецептору p53 (клон fl-393-G) использовали антитела в разведении 1:300. Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиную систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Докраску проводили раствором гематоксилина. Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первых антител. Исследование, визуализацию и морфометрию гистологических препаратов проводили с использованием инвертированного биологического микроскопа AxioobserverD1, компания-производитель Carl Zeiss Microscopy GmbH (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения. Проводились следующие замеры морфометрических показателей яичников: площадь поперечного среза, площадь коркового вещества, площадь мозгового вещества, площадь желтого тела. Также были исследованы фолли-

кулы на разных стадиях развития: примордиальные, первичные (униламнарные), вторичные (мультиламнарные), третичные с дальнейшим сравнением полученных результатов с контрольной группой. Всего приготовлен 91 микропрепарат. Полученные переменные величины имели непараметрическое распределение. Для статистической обработки и сравнения показателей двух независимых групп использовался критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из важнейших задач нашего исследования была разработка эффективной экспериментальной модели пренатальных доз синестрола, воздействующих на морфологию яичников потомства. Наши исследования показали, что в результате внутримышечного однократного введения синестрола в дозе 25 мкг/кг беременной мыши было получено потомство количеством 5, у которого отмечалось изменение морфометрических показателей коркового и мозгового вещества яичников. Изменение площади поперечного среза яичника экспериментальной группы С25 увеличилось в 2,6 раза по сравнению с группой контроля. Площадь коркового вещества также подверглась изменениям, которые заметны в виде увеличения ее на 12,5%. Однако пло-



Рис. 1. Микрофотография препарата яичника потомства мыши с введением во время беременности синестрола в дозе 25 мкг/кг (группа С25): 1 — герминативный эпителий; 2 — примордиальный фолликул; 3 — первичный (униламнарный) фолликул; 4 — вторичный (мультиламнарный) фолликул; 5 — третичный фолликул. Окраска гематоксилином–эозином; ув. $\times 100$

щадь мозгового вещества и желтого тела не претерпела закономерного увеличения, а показала снижение показателей на 33,3 и 40,0% соответственно. В корковом веществе яичника фолликулы находятся на разных стадиях развития (рис. 1). Изменения также коснулись и всех видов фолликулов яичника. Исследование выявило их уменьшение в сравнении с контрольной группой: число примордиальных фолликулов снизилось в 7,6 раза по сравнению с контрольной группой, первичные (униламнарные) фолликулы показали убыль на 12,5%, а вторичные (мультиламнарные) и третичные фолликулы снизились на 42,8 и 28,5% соответственно. В иммуногистохимических показателях в фолликулах определяются единичные очаги яркой экспрессии маркера p53 до 9–10%. В строме — яркая экспрессия p53 до 5% (рис. 2).

В результате внутримышечного однократного введения синестрола беременной мыши в субтоксической дозе 40 мкг/кг отмечается значительное увеличение морфометрических показателей коркового и мозгового вещества яичников у потомства, которое было получено в экспериментальной группе С40. Морфологические изменения наблюдаются в увеличении площади поперечного среза яичника по сравнению с контролем в 2,3 раза. Площадь коркового вещества также подверглась изменениям, которые заметны в виде увеличения ее в 2,5 раза. Изменения коснулись и всех видов фолликулов яичника контрольной группы по сравнению с экспериментальной группой С40. Исследование выявило уменьшение числа примордиальных фолликулов, оно снизилось в 7,4 раза по сравнению с контрольной

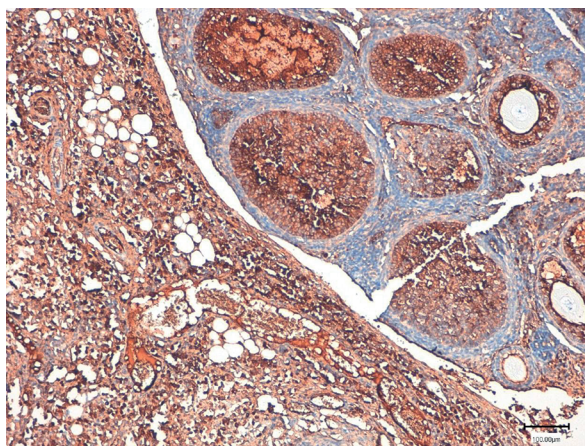


Рис. 2. Микрофотография препарата яичника потомства мыши группы С25. Иммуногистохимическая реакция на маркер p53. Докраска ядер гематоксилином. Ув. $\times 100$

группой, а первичные (униламнарные) фолликулы показали убыль в 6,2 раза. Количество вторичных (мультиламнарных) и третичных фолликулов увеличилось на 71,4 и 57,1% соответственно, в исследуемых гистологических препаратах наблюдается гипертрофия и гиперплазии гранулезных клеток, а также *tesa interna*. В строме коркового вещества наблюдается очаговая лютеинизация, что свидетельствует о реальном гормональном воздействии на орган. Площадь мозгового вещества и желтого тела показали значительный рост: в 1,64 раза и 2,76 соответственно (рис. 3). Яркая экспрессия p53 до 14–15% определяется в созревающих фолликулах, в строме яичника умеренная очаговая экспрессия до 7%, в желтом теле яркий позитив маркера в единичных клетках (рис. 4).

В результате внутримышечного однократного введения синестрола в токсической дозе 50 мкг/кг отмечаются значительные изменения морфометрических показателей яичников потомства экспериментальной группы С50 (рис. 5). Морфологические изменения наблюдались в увеличении площади поперечного среза яичника в 5,5 раз в экспериментальной группе по сравнению с контролем. Площадь коркового вещества, площадь мозгового вещества и желтого тела также подверглись изменениям, которые заметны в виде их увеличения в 6,7 раза, 1,5 раза и 8,8 раза соответ-

ственно. Изменения коснулись всех видов фолликулов яичника экспериментальной группы по сравнению с контрольной. Исследование выявило уменьшение числа примордиальных фолликулов в 9,5 раз, первичных фолликулов в 5 раз по сравнению с контрольной группой. Количество вторичных и третичных фолликулов снизилось на 28,6 и 42,9% соответственно. В желтых телах наблюдался позитив в единичных клетках, в строме яркая экспрессия p53 до 8%, в отдельных

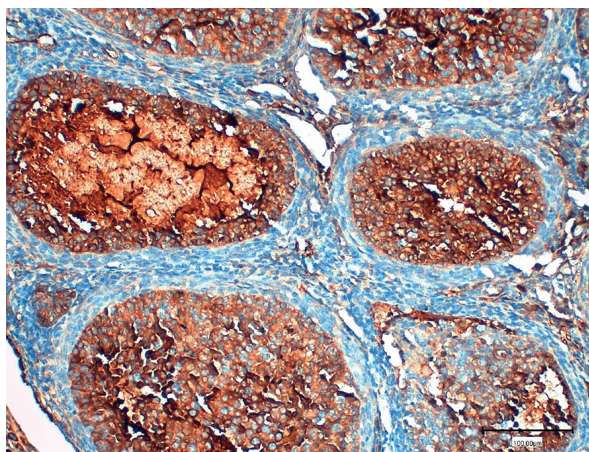


Рис. 4. Микрофотография препарата яичника потомства мыши группы С40. Иммуногистохимическая реакция на маркер p53. Докраска ядер гематоксилином. Ув. $\times 100$

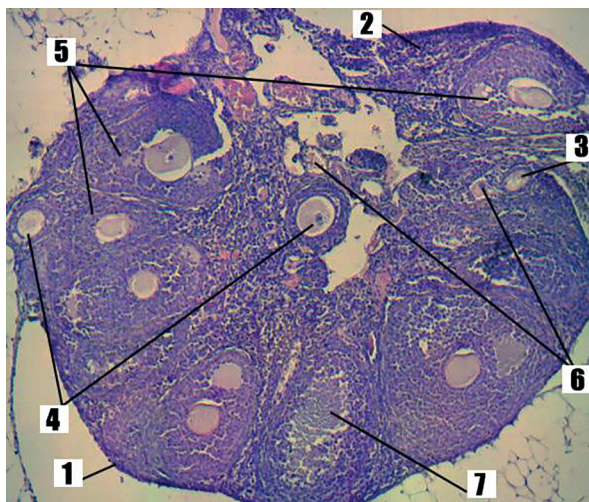


Рис. 3. Микрофотография препарата яичника потомства мыши с введением во время беременности синестрола в дозе 40 мкг/кг (группа С40): 1 — герминативный эпителий; 2 — примордиальный фолликул; 3 — первичный (униламнарный) фолликул; 4 — вторичный (мультиламнарный) фолликул; 5 — третичный фолликул; 6 — атретическое тело; 7 — желтое тело. Окраска гематоксилином-эозином; ув. $\times 100$

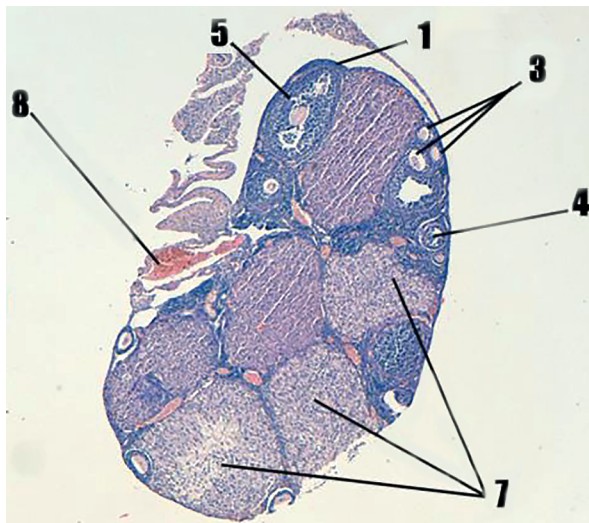


Рис. 5. Микрофотография препарата яичника потомства мыши с введением во время беременности синестрола в дозе 50 мкг/кг (группа С50): 1 — герминативный эпителий; 3 — первичный (униламнарный) фолликул; 4 — вторичный (мультиламнарный) фолликул; 5 — третичный фолликул; 7 — желтое тело; 8 — очаги кровоизлияния. Окраска гематоксилином-эозином; ув. $\times 100$

фолликулах яркая экспрессия p53 составляет до 15–20%, причем отмечается увеличение количества окрашенных элементов соответственно созреванию фолликулов (рис. 6).

ВЫВОДЫ

Исследования показали, что отмечаются существенные структурно-функциональные изменения в яичниках потомства при нарушении гормонального фона в период беременности матерей под воздействием синтетического аналога эстрогена, препарата синестрола. Пренатальный эффект синестрола в дозе 25 мкг/кг на морфологию яичников потомства лабораторных мышей выявил структурно-функциональные изменения показателей коркового и мозгового веществ яичников, уменьшение числа фолликулов, а также снижение показателей желтого тела. Установлено, что введение препарата в субтоксической дозе 40 мкг/кг оказывает, с точки зрения морфологических и иммуногистохимических изменений, эффект на репродуктивную систему потомства лабораторных мышей. Также наблюдались увеличение площади коркового и мозгового веществ яичников, количества желтых тел, расположенных по всему периметру яичника, уменьшение первичных, вторичных и третичных фолликулов, отсутствие которых может привести к бесплодию и является его патоморфологическими критериями. Токсическая доза синестрола 50 мкг/кг вызвала необратимые морфологические иммуногистохимические изменения в яичниках потомства. Наблюдалось накопление значительного числа желтых тел, нарушение соотношения первичных, вторичных, третичных фолликулов, свидетельствующих о проканцерогенных изменениях на молекулярно-генетическом уровне, наиболее отчетливо проявляющихся в выраженном повышении активности белка онкосупрессора p53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансгенерационный эффект препарата синестрола — синтетического аналога эстрогенов — в течение критического периода закладки яичников приводит к стойким морфологическим изменениям у потомства в постнатальной жизни. Эти изменения следует рассматривать как морфологические предикторы нарушений функций яичников, снижения фертильности, а также (косвенно) как предикторы проканцерогенных эффектов нефизиологической гиперэстрогении матерей во

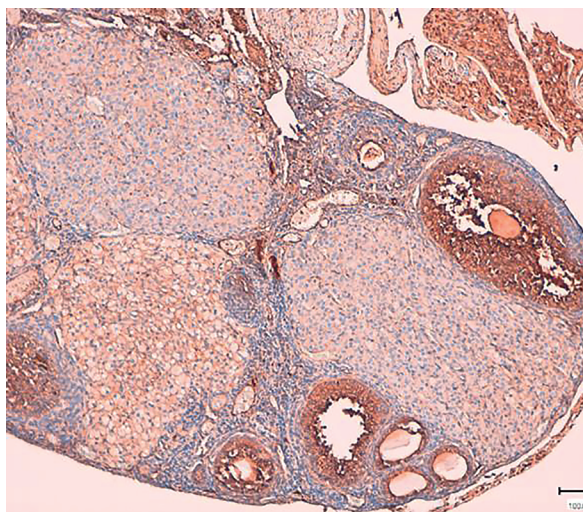


Рис. 6. Микрофотография препарата яичника потомства мыши группы C50. Иммуногистохимическая реакция на маркер p53. Докраска ядер гематоксилином. Ув. $\times 100$

время беременности на яичники потомства. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об актуальности проблемы лимитирования генно-токсического и субтоксического действия эстрогенов в период пренатального развития органов плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dolle M.E., Esterik J.C., Leeuwen S.P. et al. Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by exposure to bisphenol A during gestation and lactation. *Toxicology*. 2014; 321(5): 40–52.
2. Дрождина Е.П., Сыч В.Ф., Хайруллин Р.М., Слесарев С.М. О влиянии длительного потребления диспергированной пищи на морфогенез мышечной оболочки ободочной кишки белых крыс. *Морфологические ведомости*. 2006; 1-2: 21–3.
3. Komada M., Itoh S., Kawachietall K. Newborn mice exposed prenatally to bisphenol A show hyperactivity and defective neocortical development. *Toxicology*. 2014; 323(3): 51–60.
4. Mandrup K.R., Jacobsen P.R., Isling L.K. et al. Effects of perinatal ethinyl estradiol exposure in male and female Wistar rats. *Report Toxicol*. 2013; 42(2): 180–91.
5. Palaza P., Gioiosa L., Saal F.S. et al. Effects of developmental exposure to bisphenol. A on brain and behavior in mice. *Environ Res*. 2008; 108-2(7): 150–7.
6. Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabollini F. et al. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Richter. Reprod Toxicol*. 2007; 24(8): 199–224.
7. Рыжавский Б.Я. Состояние важнейших систем в эмбриогенезе: отдаленные последствия. Хабаровск. 1999; 9.

8. Сулайманова Р.Т. Экспериментальные модели трансгенерационных эффектов влияния эстрогенов на морфологию репродуктивных органов потомства в постнатальном онтогенезе. Морфологические ведомости. Morphological Newsletter. 2019; 27; 1(10): 37.
9. Сулайманова Р.Т., Хайруллин Р.Д., Имаева А.К., Гниятуллина Г.А., Свирская М.В. Способ моделирования проканцерогенного действия синестрола на яичник потомства женского пола у лабораторных мышей. Патент РФ № RU 2676437 от 09.01.2018.
10. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Bakhtiyarov R.I., Yusupova L.R., Fomina A.V. Comparative prenatal effects of sex steroids on anogenital distance of the offspring of laboratory mice. The 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Book of abstracts ISCAA 2015. 2015: 140.
11. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Yusupova L.R. Effect of prenatal exposure of various doses of synestrol on ovarian morphology in adult life of offspring. 112th Annual Meeting Deutsche Anatomische Gesellschaft, September 20-22, 2017. Würzburg, Germany. Würzburg; 2017: 34.
12. Хайруллин Р.М., Тихонов Д.А., Мирин А.А., Свитайло М.П. Анатомо-антропологические показатели физического развития и репродуктивного здоровья юношей. Морфология. 2009; 136(4): 146a.
13. Юсупова Л.Р., Сулайманова Р.Т., Магадеев Т.Р., Гафурова А.Ф., Зарипова Р.И., Хазиев А.Р., Сулайманова Л.И., Кометова В.В., Хайруллин Р.М. О факторе риска развития рака молочной железы, связанном с пренатальным обменом эстрогенов. Фундаментальные исследования. 2013; 10-1: 130–5.
5. Palaza P., Gioiosa L., Saal F.S. et al. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. Environ Res. 2008; 108-2(7): 150–7.
6. Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabollini F. et al. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. Richter. Reprod Toxicol. 2007; 24(8): 199–224.
7. Ryzhavskiy B.YA. Sostoyaniye vazhneyshikh sistem v embriogeneze: ot dalennykh posledstviya. [The state of the most important systems in embryogenesis: long-term consequences]. Khabarovsk. 1999; 9. (in Russian).
8. Sulaymanova R.T. Eksperimental'nyye modeli transgeneratsionnykh effektiv vliyaniya estrogenov na morfologiyu reproduktivnykh organov potomstva v postnatal'nom ontogeneze. [Experimental models of transgenerational effects of estrogen influence on the morphology of reproductive organs of offspring in postnatal ontogenesis]. Morfologicheskiye vedomosti. Morphological Newsletter. 2019; 27; 1(10): 37. (in Russian).
9. Sulaymanova R.T., Khayrullin R.D., Imayeva A.K., Gniyatullina G.A., Svirskaya M.V. Sposob modelirovaniya prokantseregenogo deystviya sinestrola na yaichnik potomstva zhenskogo pola u laboratornykh myshey. [A method for simulating the pro-carcinogenic effect of synestrol on the ovary of female offspring in laboratory mice]. Patent RF № RU 2676437 от 09.01.2018. (in Russian).
10. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Bakhtiyarov R.I., Yusupova L.R., Fomina A.V. Comparative prenatal effects of sex steroids on anogenital distance of the offspring of laboratory mice. The 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Book of abstracts ISCAA 2015. 2015: 140.
11. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Yusupova L.R. Effect of prenatal exposure of various doses of synestrol on ovarian morphology in adult life of offspring. 112th Annual Meeting Deutsche Anatomische Gesellschaft, September 20-22, 2017. Würzburg, Germany. Würzburg; 2017: 34.
12. Khayrullin P.M., Tikhonov D.A., Mirin A.A., Svitaylo M.P. Anatomo-antropologicheskiye pokazateli fizicheskogo razvitiya i reproduktivnogo zdorov'ya yunoshey. [Anatomical and anthropological indicators of physical development and reproductive health of young men]. Morfologiya. 2009; 136(4): 146a. (in Russian).
13. Yusupova L.R., Sulaymanova R.T., Magadeyev T.R., Gafurova A.F., Zaripova R.I., Khaziyev A.R., Sulaymanova L.I., Kometova V.V., Khayrullin R.M. O faktore riska razvitiya raka molochnoy zhelezy, svyazannom s prenatal'nym obmenom estrogenov. [On the risk factor for developing breast cancer associated with prenatal estrogen metabolism]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2013; 10-1: 130–5. (in Russian).

REFERENCES

1. Dolle M.E., Esterik J.C., Leeuwen S.P. et al. Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by exposure to bisphenol A during gestation and lactation. Toxicology. 2014; 321(5): 40–52.
2. Drozhkina Ye.P., Sych V.F., Khayrullin R.M., Slesarev S.M. O vliyaniy dlitel'nogo potrebleniya dispergirovannoy pishchi na morfogenezy myshechnoy obolochki obodochnoy kishki belykh krys. [On the influence of long-term consumption of dispersed food on the morphogenesis of the muscular membrane of the colon of white rats]. Morfologicheskiye vedomosti. 2006; 1-2: 21–3. (in Russian).
3. Komada M., Itoh S., Kawachietall K. Newborn mice exposed prenatally to bisphenol A show hyperactivity and defective neocortical development. Toxicology. 2014; 323(3): 51–60.
4. Mandrup K.R., Jacobsen P.R., Isling L.K. et al. Effects of perinatal ethinyl estradiol exposure in male and female Wistar rats. Report Toxicol. 2013; 42(2): 180–91.
5. Palaza P., Gioiosa L., Saal F.S. et al. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. Environ Res. 2008; 108-2(7): 150–7.
6. Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabollini F. et al. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. Richter. Reprod Toxicol. 2007; 24(8): 199–224.
7. Ryzhavskiy B.YA. Sostoyaniye vazhneyshikh sistem v embriogeneze: ot dalennykh posledstviya. [The state of the most important systems in embryogenesis: long-term consequences]. Khabarovsk. 1999; 9. (in Russian).
8. Sulaymanova R.T. Eksperimental'nyye modeli transgeneratsionnykh effektiv vliyaniya estrogenov na morfologiyu reproduktivnykh organov potomstva v postnatal'nom ontogeneze. [Experimental models of transgenerational effects of estrogen influence on the morphology of reproductive organs of offspring in postnatal ontogenesis]. Morfologicheskiye vedomosti. Morphological Newsletter. 2019; 27; 1(10): 37. (in Russian).
9. Sulaymanova R.T., Khayrullin R.D., Imayeva A.K., Gniyatullina G.A., Svirskaya M.V. Sposob modelirovaniya prokantseregenogo deystviya sinestrola na yaichnik potomstva zhenskogo pola u laboratornykh myshey. [A method for simulating the pro-carcinogenic effect of synestrol on the ovary of female offspring in laboratory mice]. Patent RF № RU 2676437 от 09.01.2018. (in Russian).
10. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Bakhtiyarov R.I., Yusupova L.R., Fomina A.V. Comparative prenatal effects of sex steroids on anogenital distance of the offspring of laboratory mice. The 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Book of abstracts ISCAA 2015. 2015: 140.
11. Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Yusupova L.R. Effect of prenatal exposure of various doses of synestrol on ovarian morphology in adult life of offspring. 112th Annual Meeting Deutsche Anatomische Gesellschaft, September 20-22, 2017. Würzburg, Germany. Würzburg; 2017: 34.
12. Khayrullin P.M., Tikhonov D.A., Mirin A.A., Svitaylo M.P. Anatomo-antropologicheskiye pokazateli fizicheskogo razvitiya i reproduktivnogo zdorov'ya yunoshey. [Anatomical and anthropological indicators of physical development and reproductive health of young men]. Morfologiya. 2009; 136(4): 146a. (in Russian).
13. Yusupova L.R., Sulaymanova R.T., Magadeyev T.R., Gafurova A.F., Zaripova R.I., Khaziyev A.R., Sulaymanova L.I., Kometova V.V., Khayrullin R.M. O faktore riska razvitiya raka molochnoy zhelezy, svyazannom s prenatal'nym obmenom estrogenov. [On the risk factor for developing breast cancer associated with prenatal estrogen metabolism]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2013; 10-1: 130–5. (in Russian).