

Влияние недоношенности на развитие семенников у крыс: морфологическое исследование

В.В. Иванова¹, О.Н. Серебрякова¹, А.Д. Долбня¹, Р.И. Плешко¹, И.В. Мильто^{1,2}

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия;

²Северский биофизический научный центр ФМБА, Северск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. У новорождённых происходит активация гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, известная как минипубертат. У недоношенных мальчиков в период новорождённости отмечен дисбаланс половых гормонов. Однако вопрос о том, влияет ли преждевременное рождение на развитие семенников, изучен недостаточно.

Цель исследования — провести морфологический анализ сперматогенного и стероидогенного компартментов семенников у неполовозрелых крыс, рождённых на 24 часа раньше срока.

Методы. Объектом исследования служили семенники доношенных ($n=10$) и недоношенных ($n=10$) крыс линии Вистар на 14 и 28-е сутки постнатального онтогенеза, по 5 особей в каждой временной точке. Доношенное потомство (продолжительность внутриутробного развития 22 суток) получено в результате естественных родов. Недоношенное потомство (продолжительность внутриутробного развития 21 сутки) получено путём индукции преждевременных родов мифепристоном. Проведено гистологическое, иммуногистохимическое (выявление активированной каспазы-3) и морфометрическое исследования семенников доношенных и недоношенных крыс.

Результаты. Микроструктура семенников у доношенных и недоношенных крыс на 14 и 28-е сутки постнатального онтогенеза не различается. Однако диаметр извитых семенных канальцев у недоношенных животных на 14-е сутки меньше, чем у доношенных ($p=0,000$); эти различия нивелируются к 28-м суткам. Во временной точке 28 суток в семенниках недоношенных крыс количество интерстициальных эндокриноцитов с морфологическими признаками функциональной активности выше, чем у доношенных ($p=0,000$). Недоношенность приводит к увеличению количества каспаза-3-положительных сперматогенных клеток на 28-е сутки ($p=0,000$), а также каспаза-3-положительных интерстициальных эндокриноцитов на 14-е ($p=0,000$) и 28-е сутки ($p=0,000$) постнатального онтогенеза.

Заключение. Недоношенность влияет на строение семенников неполовозрелых крыс. Темпы становления сперматогенеза у недоношенных животных остаются неизменными, однако в семенниках наблюдается большее, чем у доношенных крыс, количество гибнущих по механизму апоптоза сперматогенных и стероидогенных клеток.

Ключевые слова: недоношенность; сперматогенез; интерстициальные эндокриноциты семенника; экспериментальная модель.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Долбня А.Д., Плешко Р.И., И.В. Мильто И.В. Влияние недоношенности на развитие семенников у крыс: морфологическое исследование // Морфология. 2026. Т. 164, № 3. С. XX-XX. DOI: 10.17816/morph.693144 EDN: OLIJEY

© Эко-Вектор, 2026

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Рукопись получена: 14.10.2025

Рукопись одобрена: 27.11.2025

Опубликована online: 25.02.2026

The effect of preterm birth on rat testicular development: a morphological study

Vera V. Ivanova¹, Olga N. Serebryakova¹, Andrey D. Dolbnya¹, Raisa I. Pleshko¹, Ivan V. Milto^{1,2}
¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;
²Seversk Biophysical Research Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Newborns experience activation of the hypothalamic-pituitary-testicular axis, known as minipuberty. Preterm birth in boys has been associated with an imbalance of sex hormones during the neonatal period, but whether preterm birth affects testicular development has not been adequately studied.

AIM: To provide a morphological characterization of spermatogenic and steroidogenic compartments of the testes of immature rats born 24 hours preterm.

METHODS: The object of the study was the testes of full-term and preterm born Wistar rats on the 14th and 28th days of the postnatal period of ontogenesis, 5 rats in each group at each time point. Full-term offspring of rats (duration of intrauterine development period is 22 days) were obtained as a result of natural birth of rats. Preterm born rat offspring (duration of intrauterine development period is 21 days) were obtained as a result of induction of preterm labor in rats with mifepristone. A histological, immunohistochemical (detection of activated caspase 3) and morphometric study of the testes of full-term and preterm rats was carried out.

RESULTS: The microstructure of the testes of preterm and full-term rats on the 14th and 28th days of the postnatal period of ontogenesis is similar. However, the diameter of the convoluted seminiferous tubules of preterm born rats on the 14th day of the postnatal period of ontogenesis is lower than that of full-term rats ($p=0.000$), the differences are leveled out by the 28th day. In preterm born rats, the number of interstitial endocrinocytes of the testis with morphological signs of functional activity on the 28th day of the postnatal period of ontogenesis is higher than in full-term animals ($p=0.000$). Preterm birth leads to an increase in the number of caspase 3-positive spermatogenic cells on the 28th day ($p=0.000$), as well as caspase 3-positive interstitial endocrinocytes of the testis on the 14th ($p=0.000$) and 28th days ($p=0.000$) of the postnatal period of ontogenesis.

CONCLUSION: Preterm birth affects the structure of the testes of immature rats. The rate of spermatogenesis in preterm animals is unchanged, but their testes exhibit a higher rate of apoptotic death of spermatogenic and steroidogenic cells than those of full-term animals.

Keywords: preterm birth; spermatogenesis; Leydig cell; experimental animal model.

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova VV, Serebryakova ON, Dolbnya AD, Pleshko RI, Milto IV. The effect of preterm birth on rat testicular development: a morphological study. *Morphology*. 2026;164(3):XX-XX.
DOI: 10.17816/morph.693144 EDN: OLJIEY

© Eco-Vector, 2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

Received: 14.10.2025

Accepted: 27.11.2025

Published online: 25.02.2026

ОБОСНОВАНИЕ

Преждевременные роды у человека — это роды, наступившие ранее полных 37 недель беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения, их доля составляет от 5 до 18% всех родов. Преждевременные роды ассоциированы с повышенным риском развития заболеваний различных органов и систем, для эффективной профилактики которых необходимо расширение представлений об особенностях постнатального морфогенеза органов у недоношенных детей. Наиболее изученными являются структурные изменения сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевой и нервной систем у людей, рождённых преждевременно [1–4]. Однако вопрос о том, оказывают ли преждевременные роды влияние на развитие семенников, изучен недостаточно.

Установлено, что у недоношенных, а также у маловесных и малых для своего гестационного возраста детей чаще, чем у доношенных, встречается крипторхизм [5].

У новорождённых происходит активация гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, известная как минипубертат. Показано, что в период новорождённости у мальчиков, рождённых на 32–36 неделе беременности, наблюдается дисбаланс половых гормонов: концентрация гонадотропинов и андрогенов (тестостерона и андростендиона) в крови и моче выше, чем у доношенных новорождённых, а уровни эстрогенов (эстрона и эстрадиола) ниже [6, 7]. Выявлена обратная корреляция между концентрацией андрогенов в сыворотке крови и массой ребёнка при рождении, а также положительная корреляция между концентрацией андрогенов и догоняющим ростом в возрасте 10 месяцев, что даёт основания предполагать участие андрогенов в активации пластического метаболизма при догоняющем росте [6]. В частности, усиленная активация гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси у недоношенных мальчиков приводит к более быстрому, чем у доношенных сверстников, увеличению размеров яичек и полового члена в первые 6 месяцев после рождения [8]. Концентрации лютеинизирующего гормона, тестостерона, андростендиона, эстрона и эстрадиола в сыворотке крови в возрасте 2–3 месяца постепенно снижаются, однако у недоношенных детей это происходит медленнее [6]. Минипубертат критически важен для развития яичек, а его нарушение может стать причиной репродуктивной дисфункции [9]. Кроме того, период минипубертата считается «окном возможностей» для коррекции нарушений гипоталамо-гипофизарно-тестикулярных взаимодействий [10].

Гистологические особенности яичек у недоношенных детей не описаны. Представляется важным выяснить, оказывает ли ассоциированный с преждевременным рождением дисбаланс половых гормонов влияние на развитие яичек.

Цель исследования — провести морфологический анализ сперматогенного и стероидогенного компарментов семенников у неполовозрелых крыс, рождённых на 24 часа раньше срока.

МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое проспективное выборочное контролируемое нерандомизированное экспериментальное исследование.

КРИТЕРИИ ОТБОРА

Критерии включения: доношенные и недоношенные на 24 часа самцы крыс линии Вистар.

Критерии невключения: не запланированы.

Критерии исключения: гибель животного до завершения исследования.

СОДЕРЖАНИЕ ЖИВОТНЫХ

Крысы получены из вивария НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» и содержались в стандартных условиях вивария центра доклинических исследований ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, соответствующих ГОСТ 33215-2014 от 07.01.2016 г. и ГОСТ 33216-2014 для данного вида животных

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Недоношенное на 24 часа потомство (продолжительность беременности 21 сутки, $n=10$) и доношенное потомство (продолжительность беременности 22 суток, $n=10$) были получены от интактных крыс линии Вистар. Датирование беременности осуществляли следующим образом: к

самке в стадии проэструса на ночь подсаживали самца, утром следующего дня анализировали вагинальный мазок и при обнаружении в нём сперматозоидов считали этот день первым днём беременности.

Интактные беременные самки рожали в срок — через 22 суток; в результате была сформирована группа доношенных крыс. Преждевременные роды вызывали на 20-е сутки беременности путём подкожного введения 1 мл мифепристона (Sigma-Aldrich, США) в дозе 10 мг/кг, что приводило к началу родовой деятельности через 22–24 часа¹.

Выведение животных из эксперимента проводили методом асфиксии углекислым газом на 14 и 28-е сутки постнатального периода. В каждую группу в каждой временной точке включено по 5 крыс.

~~Описание критериев соответствия~~

~~Ранее нами показано, что масса недоношенных на 24 ч новорождённых крыс, полученных в результате индукции преждевременных родов мифепристоном, ниже, чем у доношенных новорождённых крыс [11].~~

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск, Россия) в период с 2021 по 2025 год. В 2021 году выполнена экспериментальная работа, в 2023 году — гистологическое и иммуногистохимическое исследования, в 2024 году проведён статистический анализ данных, в 2025 году подготовлена рукопись статьи.

ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Конечной точкой исследования стало определение морфофункциональных характеристик семенников у преждевременно рождённых крыс на 14 и 28-е сутки постнатального периода. На основании анализа структуры семенников сделан вывод о состоянии сперматогенной и стероидогенной функций у инфантильных (14-е сутки постнатального развития) и ювенильных (28-е сутки постнатального развития) самцов крыс [11].

Гистологическое исследование

Семенники крыс фиксировали в забуференном формалине (рН 7,4; ООО «Биовитрум», Россия) в течение 24–48 часов, промывали, обезвоживали, пропитывали и заливали в парафиновую смесь Гистомикс (ООО «Биовитрум», Россия) по стандартной методике. Поперечные срезы семенников толщиной 5 мкм изготавливали на автоматическом микротоме HM355S (Thermo Fisher Scientific, США). Срезы после депарафинизации и регидратации окрашивали гематоксилином Джилла и эозином (ООО «Биовитрум», Россия).

Иммуногистохимическое исследование

В качестве маркера апоптоза использовали активированную каспазу-3 (cleaved caspase-3). Срезы депарафинизировали и регидратировали. Для демаскирования антигена срезы инкубировали в цитратном буфере (рН 6,0) при температуре 95–98°C в течение 20 мин. Затем срезы инкубировали с первичными антителами к каспазе-3 (разведение 1:500; #9961, Cell Signalling Technology, США) в течение 45 мин при температуре 25°C. Выявление клеток, экспрессирующих активированную каспазу-3, проводили непрямой иммунопероксидазным методом с использованием набора Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (Abcam, Великобритания); ядра докрашивали гематоксилином Джилла (ООО «Биовитрум», Россия). Параллельно с экспериментальными образцами осуществляли постановку отрицательного и положительного контроля. Постановку отрицательного контроля осуществляли нанесением на срезы вместо первичных антител растворителя антител (Antibody diluent, Abcam, Великобритания). Для постановки положительного контроля использовали срезы лимфатических узлов крыс.

Методы измерения целевых показателей

На световом микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, ФРГ) проведён морфометрический анализ гистологических и иммуногистохимических препаратов семенников недоношенных и рождённых в срок крыс. У каждого животного измеряли диаметр не менее чем 10 извитых семенных канальцев; на 100 извитых канальцев рассчитывали процент канальцев с морфологическими признаками деструкции клеток сперматогенного эпителия, а также процент канальцев со слущенным эпителием. Определяли количество функционально активных интерстициальных эндокриноцитов,

¹ Li Y. and Morgan K., US Patent No. 2005/0014676 A1. Methods for delaying or inducing labor (20 January 2005)

каспаза-3-положительных интерстициальных эндокриноцитов, а также каспаза-3-положительных сперматогенных клеток на площади среза равной 1 мм².

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Исследование проведено на инфантильных (14-е сутки постнатального периода онтогенеза) и ювенильных (28-е сутки постнатального периода онтогенеза) самцах крыс [12].

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Запланированный размер выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистический анализ

Статистическую обработку морфометрических данных проводили с использованием программы SPSS 17.0 (IBM, США). Проверку нормальности распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка, сравнение групп — с использованием критерия Манна–Уитни; уровень статистической значимости $p=0,05$. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — верхний и нижний квартили.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Проведено сравнительное исследование морфологических особенностей сперматогенного и стероидогенного компартментов семенников у недоношенных ($n=10$) и доношенных ($n=10$) крыс на 14 и 28-е сутки постнатального онтогенеза (по 5 животных в каждой временной точке).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 14-е сутки постнатального развития как у недоношенных, так и у родившихся в срок крыс в извитых семенных канальцах просвет не сформирован. В сперматогенном эпителии канальцев определяются суспендоциты, сперматогонии, а также прелептотенные сперматоциты I порядка. Межканальцевые промежутки преимущественно узкие. В межканальцевой соединительной ткани у крыс обеих экспериментальных групп визуализируются фетальные интерстициальные эндокриноциты и интерстициальные эндокриноциты взрослого типа. Для фетальных интерстициальных эндокриноцитов характерны полигональная форма, округлые светлые ядра и обилие липидных включений в цитоплазме. Интерстициальные эндокриноциты взрослого типа имеют вид узких веретеновидных клеток с гиперхромными ядрами и не содержат липидных включений. У недоношенных животных чаще, чем у доношенных, выявлялись скопления фетальных интерстициальных эндокриноцитов, окружённые базальной мембраной (рис. 1).

На 28-е сутки после рождения в извитых семенных канальцах недоношенных и доношенных крыс визуализируется просвет. В отличие от предыдущей контрольной точки, на этом сроке постнатального развития у крыс обеих экспериментальных групп сперматогенный эпителий разделяется на базальный и адлюменальный компартменты, гематотестикулярный барьер сформирован. В сперматогенном эпителии канальцев появляются сперматоциты II порядка и ранние сперматиды. В межканальцевой соединительной ткани, также как на 14-е сутки, выявляются интерстициальные эндокриноциты различной структуры. Размеры интерстициальных эндокриноцитов взрослого типа увеличиваются, а их ядра приобретают характерный вид — в них преобладает эухроматин, а гетерохроматин представлен узким ободком под кариолеммой и немногочисленными глыбками.

Диаметр извитых семенных канальцев у недоношенных крыс на 14-е сутки после рождения меньше, чем у доношенных, однако эти различия нивелируются к 28-м суткам постнатального онтогенеза (табл. 1).

На 28-е сутки постнатального онтогенеза в семенниках доношенных и недоношенных крыс определяются извитые семенные канальцы со слущенным сперматогенным эпителием, однако у недоношенных животных доля таких канальцев выше, чем у доношенных (см. табл. 1, см. рис. 1).

В обеих временных точках в составе сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев у доношенных и недоношенных крыс присутствуют клетки с морфологическими признаками повреждения — это округлые клетки с гиперэозинофильной цитоплазмой и пикнотичным ядром.

На 28-е сутки постнатального развития в семенниках доношенных и недоношенных крыс появляются также единичные многоядерные сперматиды, при этом только в группе недоношенных крыс в извитых семенных канальцах выявлены ранние сперматиды с вакуолизированной цитоплазмой. Доля извитых канальцев, содержащих клетки с морфологическими признаками

повреждения, у доношенных и недоношенных животных на 14 и 28-е сутки постнатального развития не различается (см. табл. 1).

Для оценки доли клеток, гибнущих по механизму апоптоза, проведено иммуногистохимическое выявление активированной каспазы-3 (рис. 2). В семенниках доношенных крыс количество каспаза-3-положительных сперматогенных клеток снижается с 14-х по 28-е сутки постнатального развития, тогда как у недоношенных, напротив, увеличивается. Наиболее часто положительная иммунореактивность к каспазе-3 выявлялась в сперматоцитах I порядка, реже — в сперматогониях. Количество каспаза-3-положительных сперматогенных клеток у недоношенных крыс на 14-е сутки не отличалось от соответствующего показателя в группе доношенных животных, тогда как на 28-е сутки — превышало его (см. табл. 1).

Активные интерстициальные эндокриноциты определяли по следующим морфологическим признакам: крупные размеры, полигональная форма, наличие крупного светлого ядра. На 14-е сутки количество таких клеток на 1 мм² площади среза семенника у недоношенных крыс не отличалось от значения у доношенных животных, а на 28-е сутки — превышало его (табл. 2). Количество каспаза-3-положительных интерстициальных эндокриноцитов в семенниках недоношенных крыс больше, чем у доношенных животных как на 14-е, так и 28-е сутки постнатального онтогенеза (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено морфологическое исследование семенников неполовозрелых крыс, рождённых на 24 часа раньше срока. Установлены морфофункциональные особенности семенников у недоношенных крыс, главным из которых является интенсификация апоптотической гибели сперматогенных клеток и интерстициальных эндокриноцитов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно клиническим наблюдениям, у недоношенных мальчиков в первые 6 месяцев после рождения происходит усиленная активация гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси [8, 12]. Тестостерон является важным индуктором соматического роста у новорождённых. Кроме того, увеличение его продукции в период минипубертата способствует увеличению количества sustentоцитов и гоноцитов, а также удлинению извитых семенных канальцев [9].

Темпы становления сперматогенеза у доношенных и недоношенных крыс не отличаются. На 14-е сутки постнатального развития у животных обеих групп в составе сперматогенного эпителия появляются прелептотенные сперматоциты I порядка, а к 28-м суткам — поздние сперматиды. Вероятно, высокие концентрации андрогенов в плазме крови недоношенных новорождённых способствуют нормальному формированию пула соматических и сперматогенных клеток семенника.

Известно, что после минипубертата концентрация тестостерона снижается и вновь увеличивается только в период полового созревания [13]. У крыс появление в сперматогенном эпителии повреждённых и гибнущих сперматоцитов I порядка в период препубертата является физиологическим и связано со снижением концентрации андрогенов в плазме крови [14, 15]. Появление слущенных сперматогенных клеток, а также многоядерных сперматид может быть обусловлено снижением концентрации тестостерона в плазме крови [16]. Слушивание интактных сперматогенных клеток и гибель сперматоцитов I порядка могут быть обусловлены незрелостью sustentоцитов и нарушением структуры гематотестикулярного барьера, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

О степени функциональной активности интерстициальных эндокриноцитов семенника можно судить по особенностям их структуры: узкие веретеновидные клетки с гиперхромным ядром относятся к функционально неактивной популяции, тогда как крупные полигональные клетки с округлым светлым ядром являются активными продуцентами стероидных гормонов [17]. На фоне снижения концентрации андрогенов в плазме крови происходит компенсаторное увеличение количества активных интерстициальных эндокриноцитов в семенниках. Показано, что у мальчиков, рождённых с очень низкой массой тела, в возрасте 26–28 лет концентрации в сыворотке крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также тестостерона не отличаются от таковых у доношенных сверстников. Однако концентрация эстрадиола и соотношение концентраций эстрадиола и тестостерона у них повышены по сравнению с контрольными значениями [18].

По данным ряда исследователей, апоптоз не характерен для интерстициальных эндокриноцитов семенников крыс в исследуемые сроки [19, 20]. Вместе с тем нами выявлены интерстициальные эндокриноциты, гибнущие по механизму апоптоза, у неполовозрелых доношенных интактных крыс, что согласуется с данными X. Li и соавт. [21]. Известно, что апоптоз является одним из механизмов регуляции численности интерстициальных эндокриноцитов в семенниках [22]. У недоношенных крыс количество гибнущих по механизму апоптоза интерстициальных эндокриноцитов увеличено по сравнению с доношенными животными.

Апоптоз интерстициальных эндокриноцитов семенника может быть индуцирован действием токсических агентов, глюкокортикостероидов, а также развиваться в результате снижения активности антиапоптотических факторов [22]. Одним из таких факторов для интерстициальных эндокриноцитов является IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) [23]. Помимо антиапоптотической активности, IGF-1 участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки и выживания сперматогенных клеток [24]. Показано, что в крови недоношенных новорождённых мальчиков концентрация IGF-1 снижена [6].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе не измеряли концентрации гормонов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, а также отсутствуют сведения о влиянии мифепристона (индуктора преждевременных родов) на постнатальный морфогенез органов, включая семенники.

Кроме того, необходимо учитывать, что развитие семенников различается у крыс и человека. У крыс в постнатальном развитии семенников отсутствует период покоя, характерный для человека в возрасте от 1 месяца до 11 лет. С этим связаны различия во временных паттернах пролиферативной активности sustentоцитов и в распределении различных популяций интерстициальных эндокриноцитов в семенниках неполовозрелых крыс и человека [25]. Известны также структурно-функциональные различия: удельный объём извитых семенных канальцев, а также суточная продукция сперматозоидов на 1 г семенника у крыс превышает соответствующие показатели у человека. Различаются также количество стадий цикла сперматогенеза и стадий спермиогенеза, продолжительность цикла и волны сперматогенеза [26]. R. Nabert и соавт. [27] проанализировали результаты исследований влияния эндокринных дизрапторов на сперматогенез у крыс, мышей и человека. Они выяснили, что примерно треть экспериментальных исследований имеет высокий трансляционный потенциал, треть — умеренный, а в оставшейся трети работ процессы в семенниках грызунов не соответствуют наблюдаемым в семенниках человека [27]. Таким образом, необходимо критически подходить к интерпретации и экстраполяции на человека результатов экспериментальных исследований на животных, направленных на изучение воздействия различных факторов, включая преждевременное рождение, на сперматогенез и стероидогенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроструктура семенников у неполовозрелых крыс, рождённых на 24 часа раньше срока, аналогична таковой у доношенных животных. Тем не менее недоношенность влияет на их структуру: увеличено количество сперматогенных клеток и интерстициальных эндокриноцитов, гибнущих по механизму апоптоза, как на 14-е, так и на 28-е сутки постнатального онтогенеза. Наблюдаемые изменения могут носить временный характер. Интересным представляется изучение строения семенников у половозрелых животных, рождённых недоношенными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.В. Иванова — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; О.Н. Серебрякова — проведение исследования, работа с данными; А.Д. Долбня — работа с данными; Р.И. Плешко — пересмотр и редактирование рукописи; И.В. Мильто — валидация, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование проведено при соблюдении Федерального закона N 498-ФЗ «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 27.12.2018 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8475/1 от 30.11.2020).

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00015).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Авторы сообщают, что все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Рукопись направлена в редакцию журнала в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.V. Ivanova — concept definition, manuscript drafting, manuscript revision and editing; O.N. Serebryakova — study implementation, data management; A.D. Dolbnya — data management; R.I. Pleshko — manuscript revision and editing; I.V. Milto — manuscript validation, revision and editing. All authors approved the manuscript (the version to be published) and agreed to be accountable for all aspects of this work, ensuring that questions related to the accuracy and integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Ethics approval: The study was conducted in compliance with Federal Law No. 498-FZ "On Responsible Treatment of Animals and Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation" dated December 27, 2018. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 8475/1 dated November 30, 2020).

Funding sources: This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-25-00015).

Disclosure of interests: The authors declare no relationships, activities, or interests over the past three years with third parties (commercial or non-commercial organizations) whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: When conducting the research and creating this article, the authors did not use previously obtained and published information (data, text, illustrations).

Data availability statement: The authors declare that all data obtained in this study are presented in the manuscript.

Generative AI use statement: Generative artificial intelligence was not used during the preparation of this manuscript.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the journal's scientific editor participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(7):1095–1103. doi: 10.1007/s00467-011-1840-y EDN: [PRVSVH](#)
2. Lewandowski AJ. The preterm heart: a unique cardiomyopathy? *Pediatr Res.* 2019;85(6):738–739. doi: 10.1038/s41390-019-0301-3 EDN: [GNUAKP](#)
3. Boardman JP, Hall J, Thrippleton MJ, et al. Impact of preterm birth on brain development and long-term outcome: protocol for a cohort study in Scotland. *BMJ Open.* 2020;10(3):e035854. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035854 EDN: [KUUDKC](#)
4. Lundberg B, Merid SK, Um-Bergström P, et al. Lung function in young adulthood in relation to moderate-to-late preterm birth. *ERJ Open Res.* 2024;10(1):00701–2023. doi: 10.1183/23120541.00701-2023 EDN: [ICABWE](#)
5. Liffner S, Bladh M, Nedstrand E, et al. Men born small for gestational age or with low birth weight do not improve their rate of reproduction over time: a Swedish population-based study. *Fertil Steril.* 2021;116(3):721–730. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.078 EDN: [RXBOLH](#)
6. Allvin K, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Longitudinal sex steroid data in relation to birth weight in preterm boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e4212–e4221. doi: 10.1210/clinem/dgac477 EDN: [IHSDHW](#)
7. Boncompagni A, Pietrella E, Passini E, et al. Minipuberty in male full-term neonates appropriate and small for gestational

- age and in preterm babies: data from a single centre. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2024;16(1):50–59. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-4-9 EDN: [BKGLBE](#)
8. Kuri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, et al. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):98–105. doi: 10.1210/jc.2010-1359
 9. Serbis A, Kosmeri C, Atzemoglou N, et al. Decoding mini-puberty and its clinical significance: a narrative review. *Endocrines.* 2025;6(2):28. doi: 10.3390/endocrines6020028 EDN: [OKRHYK](#)
 10. Renault CH, Aksglaede L, Wøjdemann D, et al. Minipuberty of human infancy - A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(2):84–91. doi: 10.6065/apem.2040094.047 EDN: [XONRCI](#)
 11. Ojeda SR, Advis JP, Andrews WW. Neuroendocrine control of the onset of puberty in the rat. *Fed Proc.* 1980;39(7):2365–2371.
 12. Rohayem J, Alexander EC, Heger S, et al. Mini-puberty, physiological and disordered: consequences, and potential for therapeutic replacement. *Endocr Rev.* 2024;45(4):460–492. doi: 10.1210/endrev/bnae003 EDN: [ERKWVQ](#)
 13. Ketelslegers JM, Hetzel WD, Sherins RJ, Catt KJ. Developmental changes in testicular gonadotropin receptors: plasma gonadotropins and plasma testosterone in the rat. *Endocrinology.* 1978;103(1):212–222. doi: 10.1210/endo-103-1-212
 14. Murphy CJ, Richburg JH. Implications of Sertoli cell induced germ cell apoptosis to testicular pathology. *Spermatogenesis.* 2015;4(2):e979110. doi: 10.4161/21565562.2014.979110
 15. Picut CA, Remick AK. Chapter 8 - Male reproductive system. In: Parker GA, Picut CA, editors. *Atlas of histology of the juvenile rat.* Academic Press; 2016. P:227–256. doi: 10.1016/B978-0-12-802682-3.00008-2 ISBN: 9780128026823
 16. Whitney KM, Suttie AW. Chapter 28 - Testis and epididymis. In: Suttie AW, editor. *Boorman's pathology of the rat.* 2nd ed. Academic Press; 2018. P:563–578. doi: [10.1016/B978-0-12-391448-4.00028-9](#) ISBN: 9780123914484
 17. Shevlyuk NN, Stadnikov AA. *Leydig cells of the testis in vertebrata (ontogenesis, ultrastructure, cytophysiology, regulatore factors and mechanisms).* Orenburg: Izdatel'stvo OrGMA, 2010. ISBN: 978-5-91924-011-2 EDN: [TBDZHT](#)
 18. Hammar M, Larsson E, Bladh M, et al. A long-term follow-up study of men born with very low birth weight and their reproductive hormone profile. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64(3):207–215. doi: 10.1080/19396368.2018.1448901
 19. Ariyaratne HB, Chamindrani Mendis-Handagama S. Changes in the testis interstitium of Sprague Dawley rats from birth to sexual maturity. *Biol Reprod.* 2000;62(3):680–690. doi: 10.1095/biolreprod62.3.680
 20. Hazra R, Jimenez M, Desai R, et al. Sertoli cell androgen receptor expression regulates temporal fetal and adult Leydig cell differentiation, function, and population size. *Endocrinology.* 2013;154(9):3410–3422. doi: 10.1210/en.2012-2273
 21. Li X, Tian L, Oiao X, et al. Citrinin inhibits the function of Leydig cells in male rats in prepuberty. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;252:114568. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114568 EDN: [NFOCDR](#)
 22. Del Bravo J, Catizone A, Ricci G, Galdieri M. Hepatocyte growth factor-modulated rat Leydig cell functions. *J Androl.* 2007;28(6):866–874. doi: 10.2164/jandrol.107.002865 EDN: [XTPGRC](#)
 23. Colón E, Zaman F, Axelson M, et al. Insulin-like growth factor-I is an important antiapoptotic factor for rat leydig cells during postnatal development. *Endocrinology.* 2007;148(1):128–139. doi: 10.1210/en.2006-0835 EDN: [XTFLJG](#)
 24. Metallinou C, Staneloudi C, Nikolettos K, Asimakopoulos B. NGF, EPO, and IGF-1 in the male reproductive system. *J Clin Med.* 2024;13(10):2918. doi: 10.3390/jcm13102918 EDN: [DSOIBB](#)
 25. Picut CA, Remick AK, de Rijk EP, et al. Postnatal development of the testis in the rat: morphologic study and correlation of morphology to neuroendocrine parameters. *Toxicol Pathol.* 2015;43(3):326–342. doi: 10.1177/0192623314547279
 26. Hermo L, Pelletier RM, Cyr DG, Smith CE. Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 1: background to spermatogenesis, spermatogonia, and spermatocytes. *Microsc Res Tech.* 2010;73(4):241–278. doi: 10.1002/jemt.20783 EDN: [OFKATV](#)
 27. Habert R, Muczynski V, Grisin T, et al. Concerns about the widespread use of rodent models for human risk assessments of endocrine disruptors. *Reproduction.* 2014;147(4):R119–129. doi: 10.1530/REP-13-0497

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

AUTHORS' INFO

*Автор, ответственный за переписку:	
* Иванова Вера Владимировна , канд. биол. наук, доцент; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; ORCID: 0000-0002-2530-1112; eLibrary SPIN: 9476-3329; e-mail: ivvera92@rambler.ru	* Vera V. Ivanova , Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor; 2 Moscovskiy trakt, Tomsk, Russia, 634050; ORCID: 0000-0002-2530-1112; eLibrary SPIN: 9476-3329; e-mail: ivvera92@rambler.ru

Морфология / Morphology

Оригинальные исследования / Original Study Articles

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.693144>

Соавторы:	
Серебрякова Ольга Николаевна; ORCID: 0000-0002-2924-0724; eLibrary SPIN: 3572-7818; e-mail: oserebryakovan@gmail.com	Olga N. Serebryakova; ORCID: 0000-0002-2924-0724; eLibrary SPIN: 3572-7818; e-mail: oserebryakovan@gmail.com
Долбня Андрей Дмитриевич; ORCID: 0009-0007-5310-6318; eLibrary SPIN: 3046-0143; e-mail: adolbnya1@mail.ru	Andrey D. Dolbnya; ORCID: 0009-0007-5310-6318; eLibrary SPIN: 3046-0143; e-mail: adolbnya1@mail.ru
Плешко Раиса Ивановна, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6476-9826; eLibrary SPIN: 8212-0215; e-mail: raisap57@mail.ru	Raisa I. Pleshko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-6476-9826; eLibrary SPIN: 8212-0215; e-mail: raisap57@mail.ru
Мильто Иван Васильевич, д-р биол. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-9764-4392; eLibrary SPIN: 4919-2033; e-mail: milto_bio@mail.ru	Ivan V. Milto, Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-9764-4392; eLibrary SPIN: 4919-2033; e-mail: milto_bio@mail.ru

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Морфометрические параметры извитых семенных канальцев семенников у недоношенных и родившихся в срок крыс

Table 1. Morphometric parameters of the convoluted seminiferous tubules of the testes of preterm and full-term rats

Группа	Срок постнатального развития		Значение <i>p</i> при сравнении разных сроков в одной группе
	14 суток	28 суток	
<i>Диаметр извитого семенного канальца, мкм</i>			
Доношенные крысы	61,5 [56,8; 65,0]	138,0 [130,8; 148,3]	0,000
Недоношенные крысы	53,5 [49,0; 58,0]	139,0 [130,5; 151,0]	0,000
Значение <i>p</i> при сравнении групп на одном сроке	0,000	0,609	-
<i>Доля извитых семенных канальцев со слущенным сперматогенным эпителием, %</i>			
Доношенные крысы	-	3,0 [2,0; 4,0]	-
Недоношенные крысы	-	8,0 [6,5; 9,5]	-
Значение <i>p</i> при сравнении групп на одном сроке	-	0,011	-
<i>Доля извитых семенных канальцев, содержащих сперматогенные клетки с морфологическими признаками деструкции, %</i>			
Доношенные крысы	8,0 [7,5; 9,5]	10,0 [9,5; 13,5]	0,033
Недоношенные крысы	11,0 [9,0; 15,0]	11,0 [9,5; 13,0]	0,833
Значение <i>p</i> при сравнении групп на одном сроке	0,056	0,915	-
<i>Количество каспаза-3-положительных сперматогенных клеток, ед./1 мм²</i>			
Доношенные крысы	6,0 [5,0; 8,0]	3,0 [2,0; 3,5]	0,000
Недоношенные крысы	7,0 [6,0; 9,0]	10,0 [8,5; 12,5]	0,000
Значение <i>p</i> при сравнении групп на одном сроке	0,104	0,000	-

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — верхний и нижний квартили.

Таблица 2. Морфометрические параметры интерстициальных эндокриноцитов семенников у недоношенных и родившихся в срок крыс

Table 2. Morphometric parameters of interstitial endocrinocytes of the testes of preterm and full-term rats

Группа	Срок постнатального развития		Значение <i>p</i> при сравнении разных сроков в одной группе
	14 суток	28 суток	
<i>Количество активных интерстициальных эндокриноцитов семенника, ед./1мм²</i>			
Доношенные крысы	99,0 [85,0; 106,0]	89,0 [84,5; 93,0]	0,033
Недоношенные крысы	93,0 [86,5; 100,0]	98,0 [91,0; 101,5]	0,101
Значение <i>p</i> при сравнении групп на одном сроке	0,240	0,000	-
<i>Количество каспаза-3-положительных интерстициальных эндокриноцитов, ед./1мм²</i>			
Доношенные крысы	41,0 [39,0; 46,0]	43,0 [40,0; 47,5]	0,158
Недоношенные крысы	53,0 [49,5; 60,0]	83,0 [76,0; 88,0]	0,000
Значение <i>p</i> при сравнении групп на одном сроке	0,000	0,000	-

РИСУНКИ

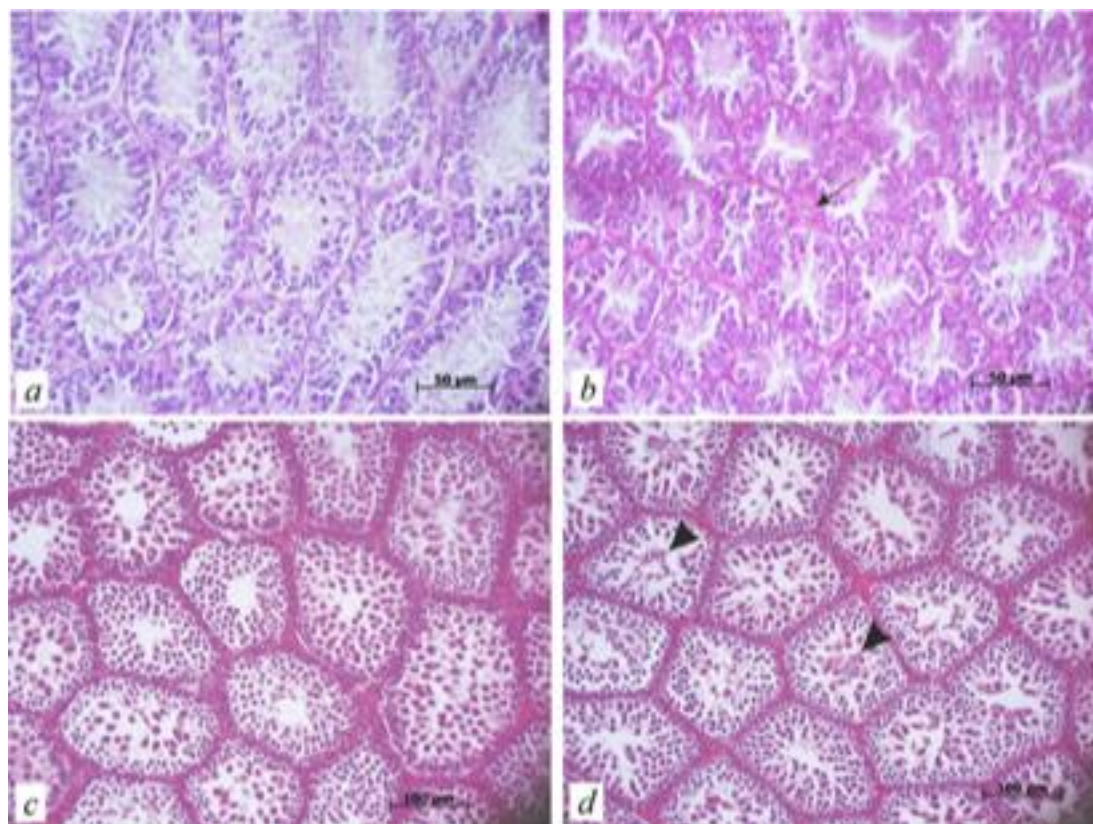


Рис. 1. Репрезентативные фотографии гистологических срезов семенников крыс: *a* — доношенное животное на 14-е сутки постнатального развития; *b* — недоношенное животное на 14-е сутки постнатального развития; *c* — доношенное животное на 28-е сутки постнатального развития; *d* — недоношенное животное на 28-е сутки постнатального развития; окрашивание гематоксилином и эозином; стрелка — скопление интерстициальных эндокриноцитов; короткие стрелки — слущенные сперматогенные клетки в просвете извитого семенного канальца; масштабный отрезок *a, b* — 50 мкм, *c, d* — 100 мкм.

Fig. 1. Fragment of the testis of full-term (*a, c*) and preterm (*b, d*) rats, 14 (*a, b*) and 28 (*c, d*) days of postnatal ontogenesis. Hematoxylin and eosin staining. Accumulation of interstitial endocrinocytes of the testis (arrow). Desquamated spermatogenic cells in the lumen of the convoluted seminiferous tubule (arrowhead). Scale bar *a, b* — 50 μm , *c, d* — 100 μm .

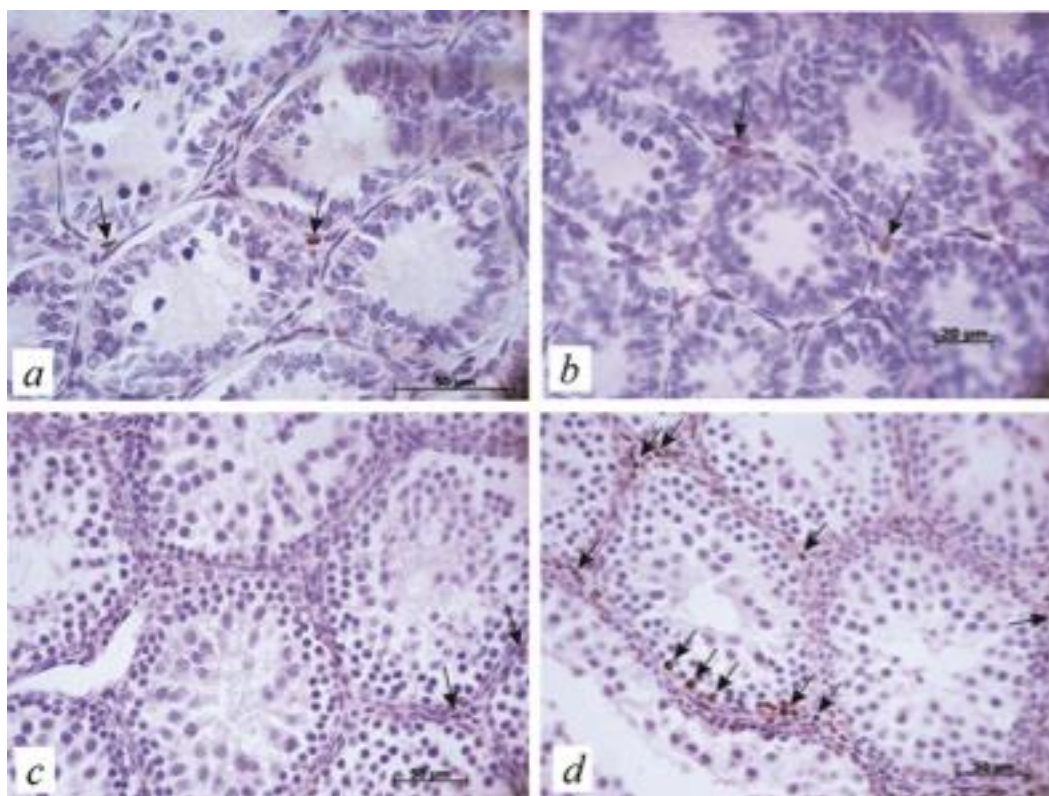


Рис. 2. Репрезентативные фотографии гистологических срезов семенников крыс: *a* — доношенное животное на 14-е сутки постнатального развития; *b* — недоношенное животное на 14-е сутки постнатального развития; *c* — доношенное животное на 28-е сутки постнатального развития; *d* — недоношенное животное на 28-е сутки постнатального развития; иммуногистохимическая реакция с антителами к активированной каспазе-3, докрасивание ядер гематоксилином Джилла; стрелки — иммунопозитивные клетки; масштабный отрезок *a, c* — 50 мкм, *b* — 20 мкм.

Fig. 2. Fragment of the testis of full-term (*a, c*) and preterm (*b, d*) rats, 14 (*a, b*) and 28 (*c, d*) days of postnatal ontogenesis. Immunohistochemical detection of activated caspase 3, counterstained with Gill's hematoxylin. The arrow indicates immunopositive cells. Scale bar *a, c* — 50 μm , *b* — 20 μm .