

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 612.65:616-092.4+546.46

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-118-122

## ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПОТОМСТВ ОТ КРЫС-САМОК С АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМЕЙ

*Т.М. Коржова<sup>1,2</sup>, Л.И. Бугаева<sup>1,2</sup>, С.А. Лебедева<sup>1,2</sup>, А.Ю. Гетманенко<sup>1,2</sup>, А.А. Спасов<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств  
с опытно-промышленным производством, Волгоград Россия

<sup>2</sup>Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Татьяна Михайловна Коржова, bundikova1@mail.ru

**Аннотация.** В статье представлены результаты исследования по влиянию алиментарной гипомagneзиемии различной степени тяжести у беременных крыс-самок на физическое развитие и состояние их потомств. Эксперименты проводили на потомствах, рожденных от крыс-самок, находившихся до момента зачатия на магниидефицитной диете в течение 2 и 4 месяцев. По истечении данного времени определяли уровень магния в плазме крови и эритроцитах. При снижении нутриента в плазме от 0,7 ммоль/л и эритроцитах от 1,7 ммоль/л крыс-самок спаривали с интактными самцами. После рождения у потомств оценивали: выживаемость, общее состояние, прирост массы тела, физическое развитие и формирование сенсорно-двигательных рефлексов. Установлено, что алиментарная гипомagneзиемия различной степени тяжести у крыс самок негативно влияет на общее состояние и физическое развитие их потомств. В наблюдениях за потомствами от этих самок крыс от рождения до 2-месячного возраста выявлялось повышение гибели, недостаточный прирост массы тела, задержка физического развития и формирования сенсорно-двигательных рефлексов.

**Ключевые слова:** алиментарная гипомagneзиемия, крысы-самки, постнатальное развитие потомства

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## PHYSICAL DEVELOPMENT AND GENERAL CONDITION OF THE OFFERINGS FROM FEMALE RATS WITH NUTRITIONAL HYPMAGNESIA

*T.M. Korzhova<sup>1,2</sup>, L.I. Bugaeva<sup>1,2</sup>, S.A. Lebedeva<sup>1,2</sup>, A.Yu. Getmanenko<sup>1,2</sup>, A.A. Spasov<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd Russia

<sup>2</sup>Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

**Corresponding author:** Tatiana M. Korzhova, bundikova1@mail.ru

**Abstract.** The article presents the results of a study on the effect of alimentary hypomagnesemia of varying severity in pregnant female rats on the physical development and condition of their offspring. The experiments were carried out on offspring born from female rats that were on a magnesium-deficient diet for 2 and 4 months until the moment of conception. After this time, the magnesium level in blood plasma and erythrocytes was determined. With a decrease in the nutrient in plasma from 0.7 mmol/l and in erythrocytes from 1.7 mmol/l of rats, females were mated with intact males. After birth, the offspring were assessed: survival, general condition, body weight gain, physical development and the formation of sensory-motor reflexes. It has been established that alimentary hypomagnesemia of varying severity in female rats negatively affects the general condition and physical development of their offspring.

**Keywords:** nutritional hypomagnesemia, female rats, postnatal development of offspring

Исследованиями показано, что прогрессирующая гипомagneзиемия в анамнезе беременных женщин может способствовать повышению тонуса матки,

угрозе прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, преждевременным родам [1]. Данное состояние зачастую негативно сказывается и на качестве

антенатального развития плода: способствует задержке роста и развития, нарушению терморегуляции, может вызвать частичную редукцию отдельных сегментов пальцев или, наоборот, полидактилию [2] и, вероятно, впоследствии негативно влиять на гармонизацию постнатального развития плода. Однако в доступных литературных источниках сведений на данную тему представлено недостаточно [3]. В некоторых источниках [4] у потомств отмечено снижение веса и увеличение гибели. В этой связи сочли целесообразным в экспериментах на животных исследовать физическое развитие потомства в онтогенезе, рожденных от крыс-самок с алиментарной гипомagneзией различной степени тяжести.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать влияние алиментарной гипомagneзии на родоразрешение крыс-самок и постнатальное развитие их потомств.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на потомствах ( $n = 48$ ), рожденных от белых беспородных крыс-самок ( $n = 80$ ) с экспериментально воспроизведенной моделью алиментарной гипомagneзии. Для проведения экспериментов самки крыс были разделены на 4 группы – 2 контрольные и 2 опытные. Опытные группы крыс-самок предварительно находилась на магниидефицитной диете [5] в течение 2 (1-я опытная группа,  $n = 20$ ) и 4 (2 опытная группа,  $n = 20$ ) месяцев, контрольные группы 1 и 2 ( $n = 20$  в каждой) в этот же период времени находились на стандартном рационе питания [ГОСТ 34566-2019; ГОСТ Р 51232-98].

Наличие состояния гипомagneзии у крыс-самок отслеживали по уровню магния в плазме крови и эритроцитах по окончании 2 и 4 месяцев содержания животных на магниидефицитной диете. Снижение данного нутриента в плазме крови от 0,7 ммоль/л и в эритроцитах от 1,7 ммоль/л [6] являлось показанием для проведения спаривания крыс-самок с интактными самцами. Спаривание проводили по стандартной методике [7]. После обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке (1-й день беременности) крыс-самок отсаживали в индивидуальные клетки. При этом самки опытных групп продолжали находиться на магниидефицитной диете до родов.

Наблюдения за потомствами после рождения проводили в течение 2 месяцев. Отмечали: выживаемость, общее состояние, прирост массы тела, физическое развитие и формирование сенсорно-двигательных

рефлексов [7]. Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. Достоверность изменений в опытной группе относительно группы контроль оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам измерений уровня магния в плазме крови и эритроцитах, проведенных по окончании 2 месяцев эксперимента, установлено, что по сравнению с группой интактного контроля 1 у крыс-самок опытной группы 1 уровень магния в плазме крови снизился на 54,5 % ( $p < 0,001$ ), а в эритроцитах – на 38,2 % ( $p < 0,001$ ), что соответствовало у них содержанию уровня магния в плазме крови – 0,65 ммоль/л и в эритроцитах – 1,39 ммоль/л.

По окончании 4 месяцев эксперимента у крыс-самок в опытной группе 2 по сравнению с группой контроля 2 уровень магния в плазме крови снизился на 77,2 % ( $p < 0,001$ ), в эритроцитах – на 41,3 % ( $p < 0,001$ ), что соответствовало у них содержанию уровня магния в плазме крови – 0,33 ммоль/л и в эритроцитах – 1,32 ммоль/л.

Забеременевших самок после спаривания с интактными самцами распределяли по группам, отсаживали в индивидуальные клетки, следили за их состоянием и регистрировали количество разродившихся особей.

По результатам родоразрешения выявлено, что у крыс-самок 1-й опытной группы из 15 забеременевших разродилось 12 особей, с общим количеством крысят, равным 84. Во 2-й опытной группе из 15 забеременевших разродилось 6 самок с общим количеством крысят, равным 42. В контрольных группах 1 и 2 разродились все забеременевшие самки (по 15 в каждой группе) с общим количеством крысят, равным 131 и 111 соответственно.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о повреждающем влиянии гипомagneзии на антенатальное развитие плода.

По результатам наблюдений за потомствами от этих самок до 2-месячного возраста установлено, что жизнеспособность крысят от самок крыс в опытных группах была отчетливо ниже, чем в контрольных группах (табл. 1). Индекс выживаемости потомства в 1-й опытной группе составил 31,0 %, во 2-й опытной группе – 69,0 %, в контрольных группах 1 и 2 – 95,4 и 94,0 % соответственно.

Таблица 1

Влияние 2- и 4-месячной алиментарной гипомagneзиемии на выживаемость потомства ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры	Контрольная группа	Опытная группа
<i>2-месячный курс магнийдефицитной диеты</i>		
Общее количество крысят при рождении	131	84
Общее количество выживших крысят по окончании 1-го месяца наблюдений	125	37
Общее количество выживших крысят по окончании 2-х месяцев наблюдений	125	26
Индекс выживаемости потомства, %	95,4	31,0
<i>4-месячный курс магнийдефицитной диеты</i>		
Общее количество крысят при рождении	111	42
Общее количество выживших крысят по окончании 1-го месяца наблюдений	104	35
Общее количество выживших крысят по окончании 2 месяцев наблюдений	104	26
Индекс выживаемости потомства (%)	94,0	62,0

Прирост массы тела у потомств крыс опытных групп был положительным, но значительно отставал от контрольных значений (табл. 2).

В сравнении с группой контроль 1 у потомств от самок крыс 1-й опытной группы прирост массы тела был ниже: в одномесечном возрасте на 48,7 Δ%

( $p < 0,001$ ), в 2-месячном возрасте – на 49,9 Δ% ( $p < 0,001$ ).

У потомств от самок крыс 2-й опытной группы прирост массы тела также отставал от контрольных значений: в одномесечном возрасте на 65,1 Δ% ( $p < 0,001$ ), в 2-месячном – на 57,0 Δ% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2

Прирост массы тела потомств, от самок крыс с 2- и 4-месячной алиментарной гипомagneзиемией, г,  $M \pm m$

Периоды измерений	Контрольная группа	Опытная группа
<i>2-месячный курс магнийдефицитной диеты</i>		
4 дня	$8,40 \pm 0,13$	$7,00 \pm 0,13^{***}$
1 месяц	$43,80 \pm 0,92$	$22,10 \pm 0,62^{***}$
2 месяца	$115,70 \pm 1,36$	$51,80 \pm 1,81^{***}$
<i>4-месячный курс магнийдефицитной диеты</i>		
4 дня	$8,30 \pm 0,14$	$7,30 \pm 0,13^{***}$
1 месяц	$46,90 \pm 0,92$	$19,10 \pm 0,77^{***}$
2 месяца	$114,70 \pm 0,93$	$47,50 \pm 1,28^{***}$

\*\*\* $p < 0,001$  различия достоверны по сравнению с интактным контролем.

Наряду с этим также выявлено, что физическое развитие по сравнению с контролем 1 у потомств 1-й опытной группы отчетливо запаздывало, но при этом по отдельным параметрам было сформировано к 2-месячному возрасту. В половом развитии – сроки опущения семенников у самцов отставали от значений контроля на 8,3 дня ( $p < 0,001$ ), а открытия влагалища у самок – на 8,5 дня ( $p < 0,001$ ).

Также у этих крысят обнаружено запаздывание открытия глаз – на 1,9 дня ( $p < 0,001$ ), появления резцов – на 1,5 дня ( $p < 0,001$ ), обрастания шерстным покровом – на 1,5 дня ( $p < 0,001$ ), отлипания ушной

раковины – на 0,1 дня ( $p < 0,001$ ). У потомств крыс от самок 2-й опытной группы прослеживалось еще большее отставание сроков физического развития от контрольной группы 2, чем в 2-месячных исследованиях.

Опущение семенников у самцов запаздывало относительно контроля на 8,8 дня ( $p < 0,001$ ), открытие влагалища у самок – на 10 дней ( $p < 0,001$ ), открытие глаз – на 3,1 дня ( $p < 0,001$ ), появление резцов – на 2,5 дня ( $p < 0,001$ ), обрастание шерстным покровом – на 2,1 дня ( $p < 0,001$ ), отлипания ушной раковины запаздывало на 0,9 дня ( $p < 0,001$ ).

В развитии сенсорно-двигательных рефлексов у потомств в опытной группе 1 по сравнению с контролем 1 наблюдалось запаздывание сроков формирования таких рефлексов, как «переворачивание на плоскости» (на 1,4 дня;  $p < 0,001$ ), «отрицательный геотаксис» (на 1 день;  $p < 0,001$ ), «избегание обрыва» (на 0,3 дня;  $p < 0,001$ ), «зрачковый» рефлекс и «избегание обрыва, вызванного визуальным стимулом» (на 2,1 дня;  $p < 0,001$ ), «мышечная сила» (на 2,6 дня;  $p < 0,001$ ), «переворачивание в свободном падении» (на 1,6 дня;  $p < 0,001$ ). Во второй опытной группе по сравнению с контролем 2 формирование рефлекса «переворачивание на плоскости» запаздывало на 2,1 дня ( $p < 0,001$ ), «отрицательный геотаксис» – на 1,5 дня ( $p < 0,001$ ), «избегание обрыва» – на 1,7 дня ( $p < 0,001$ ), «зрачкового» рефлекса – на 3,1 дня ( $p < 0,001$ ), «избегание обрыва, вызванного визуальным стимулом» – на 3,5 дня ( $p < 0,001$ ), «мышечной силы» – на 3,6 дня ( $p < 0,001$ ), «переворачивание в свободном падении» – на 2,9 дня ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, можно предположить, что наличие у крыс-самок гипомagneзиемии различной степени тяжести негативно сказывается на пренатальном развитии плодов, что впоследствии влияет на состояние плодов и их физическое развитие в постнатальном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проведенных исследований можно предположить, что под действием алиментарной гипомagneзиемии у беременных крыс-самок нарушаются процессы антенатального формирования плодов, влияющие на массу тела потомств и снижение индекса их рождаемости. В свою очередь, пренатально-повреждающие эффекты негативно отражаются на выживаемости, общем состоянии и физическом развитии потомств в постнатальном онтогенезе.

Полагаем, что проведенные исследования и полученные данные можно использовать в качестве экспериментальной модели для оценки влияния новых магнийсодержащих препаратов на фертильность крыс-самок, протекание у них беременности и развития их потомств в постнатальный период.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование // Фармакоэкономика (современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология). 2014. Т. 7, № 2. С. 23–32.

2. Влияние алиментарного дефицита магния на процессы эмбрио- и фетогенеза, регистрируемые в антенатальный период развития плодов крыс / А.А. Спасов, Л.И. Бугаева, С.А. Лебедева [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. 2016. № 10 (198). С. 82–86.

3. Schlegel R.N., Cuffe J.S.M., Moritz K.M., Paravicini T.M. Maternal hypomagnesaemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality // Placenta. 2015. No. 36. P. 750–758.

4. Влияние алиментарной гипомagneзиемии на общее состояние лактирующих крыс-самок и постнатальное состояние их потомства / А.А. Спасов, Л.И. Бугаева, С.А. Лебедева [и др.] // Вестник ВолГМУ. 2017. № 3 (63). С. 113–117.

5. Изменение содержания магния в органах и тканях крыс, находившихся на магнидефицитной диете / А.А. Желтова, А.А. Спасов, М.В. Харитоновна [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 4. С. 26–30.

6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Носиков В.В. Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах // Человек и лекарство-Казахстан. 2019. № 9 (120). С. 59–69.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под общей редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

## REFERENCES

1. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzjobava E.M. Management of pregnant women with magnesium deficiency: pharmacoeconomic study. *Farmakoeconomika (sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya) = Pharmacoeconomics (modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology)*. 2014;7(2):23–32. (In Russ.).

2. Spasov A.A., Bugaeva L.I., Lebedeva S.A., Tekutova T.V., Korzhova T.M., Getmanenko A.Yu. Influence of alimentary magnesium deficiency on the processes of embryogenesis and fetogenesis recorded in the antenatal period of fetal development in rats. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Orenburg State University*. 2016;10(198):82–86. (In Russ.).

3. Schlegel R.N., Cuffe J.S.M., Moritz K.M., Paravicini T.M. Maternal hypomagnesaemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*. 2015;36:750–758.

4. Spasov A.A., Bugaeva L.I., Lebedeva S.A., Korzhova T.M., Getmanenko A.Yu. Influence of alimentary hypomagnesemia on the general condition of lactating female rats and the postnatal state of their offspring. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;3(63):113–117. (In Russ.).

5. Zheltova A.A., Spasov A.A., Haritonova M.V. et al. Changes in the content of magnesium in the organs and tissues of rats on a magnesium-deficient diet. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015; 4:26–30. (In Russ.).

6. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., Nosikov V.V. Standards for the diagnosis of magnesium deficiency in various biosubstrates. *Chelovek i lekarstvo-Kazakhstan = Man and Medicine-Kazakhstan*. 2019;9(120):59–69. (In Russ.).

7. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Ed. by A.N. Mironova. Moscow, Grif and K, 2012. 944 p. (In Russ.).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

***Информация об авторах***

**Татьяна Михайловна Коржова** – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Россия, bundikova1@mail.ru

**Любовь Ивановна Бугаева** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией токсикологии, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Россия, li\_bugaeva@mail.ru

**Светлана Александровна Лебедева** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория синтеза инновационных лекарственных средств, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Россия, lebedeva.farm@mail.ru

**Андрей Юрьевич Гетманенко** – научный сотрудник лаборатории токсикологии, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоград, Россия, dustgod@mail.ru

**Александр Алексеевич Спасов** – академик РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформации Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, aspasov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.10.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 06.12.2022.

**The authors declare no conflicts of interests.**

***Information about the authors***

**Tatiana Mikhailovna Korzhova** – Junior Researcher at the Toxicology Laboratory, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd, Russia, bundikova1@mail.ru

**Lyubov Ivanovna Bugaeva** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Toxicology Laboratory, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd, Russia, li\_bugaeva@mail.ru

**Svetlana Aleksandrovna Lebedeva** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Synthesis of Innovative Medicines, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd, Russia, lebedeva.farm@mail.ru

**Andrey Yuryevich Getmanenko** – Researcher at the Toxicology Laboratory, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd, Russia, dustgod@mail.ru

**Alexander Alekseevich Spasov** – Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, aspasov@mail.ru

The article was submitted 06.10.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 06.12.2022.