

DOI:

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА “МАГНЕВИТОЛ” НА ПРОЦЕССЫ ЭМБРИО- И ФЕТОГЕНЕЗА УКРЫС С АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМЕЙ

Т. М. Коржова², С. А. Лебедева², А. А. Спасов^{1, 2}, Л. И. Бугаева^{1, 2}, А. Ю. Гетманенко¹

В экспериментах на беременных крысах с алиментарной гипомagneзией установлено, что под влиянием препарата “Магневитол” в дозе 60 мг/кг (внутрижелудочно, с 1 по 19 дни беременности) улучшается общее состояние, интенсифицируется прирост массы тела на 9,9 % ($p < 0,01$), снижается до- и послеимплантационная гибель эмбрионов на 39,1 % ($p > 0,05$) и 45,1 % ($p > 0,05$), соответственно, а также улучшается антенатальное развитие плодов. У выделенных плодов от самок крыс исследуемой группы зафиксировано увеличение краниокаудальных размеров на 9,4 % ($p < 0,001$), массы тела — на 11,5 % ($p < 0,001$) и повышение количества точек ossификации скелета в области грудины на 77,3 % ($p < 0,001$), таза — на 20 % ($p < 0,001$), плюсны и плюсны на 25 % ($p < 0,001$) и 52,2 % ($p < 0,001$), соответственно.

Ключевые слова: гипомagneзия; Магневитол; беременные крысы; эмбрио- и фетогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Новый отечественный магнийсодержащий препарат “Магневитол”, созданный согласно программе “Российский магний” ВолгГМУ с ЗАО “Биоамид” (г. Саратов), представляет собой белые овальные таблетки, в действующем ядре содержащие магния аспарагинат безводный — 596,6 мг (эквивалентно содержанию Mg^{2+} 48 мг) и пиридоксина гидрохлорид — 5,3 мг. Препарат малотоксичен с широким диапазоном действия, ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении крысам составляет 9657 (7529,2 – 12400,5) мг/кг [8, 10], терапевтический индекс более 140 у.е. Планируется для внедрения в клиническую практику в качестве средства профилактики и лечения гипомagneзии любого генеза. Ранее проведенными исследованиями по репродуктивной токсичности установлено отсутствие повреждающего влияния магневитола в дозах 70 мг/кг (экспериментальная эффективная доза) и 350 мг/кг (превышающая эффективную дозу в 5 раз) на процессы органо- и фетогенеза, регистрируемые в антенатальный период развития плодов [1, 5, 7]. Отмечено, что у беременных крыс-самок под влиянием магневитола повышалась плодовитость, а у эмбрионов — увеличивались краниокаудальные размеры, масса тела и количество ossифицированных точек скелета.

Известно, что гипомagneзия часто встречается у женщин в период беременности и может приводить к преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода [2, 4]. Учитывая положительное влияние препарата “Магневитол” на процессы органо- и фетогенеза беременных крыс самок без патологиче-

ских нарушений, представлялось целесообразным изучить эффективность его применения в период беременности у крыс с экспериментальной алиментарной гипомagneзией.

Цель работы — изучить влияние препарата “Магневитол” на процессы эмбрио- и фетогенеза, регистрируемые в антенатальный период развития плодов у крыс с алиментарной гипомagneзией.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 40 половозрелых беспородных крысах-самках возраста 4 мес с массой тела 250 – 280 г (питомник Филиала ФГБУН “Научный центр биомедицинских технологий ФМБА” России “Андреевка”, Московской области), у которых после 2 мес содержания на магнии-дефицитном корме уровень магния в плазме крови был ниже 0,7 ммоль/л, в эритроцитах — ниже 1,4 ммоль/л [3]. Для проведения исследований крыс самок спаривали с интактными крысами самцами и первым днем беременности у самок считали день обнаружения сперматозоидов в их вагинальном мазке [6]. В период проведения исследований, соблюдались правила международного стандарта ГОСТ 33044-2014 “Принципы надлежащей лабораторной практики” и Международных рекомендаций “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях” (The European Convention, 1986).

Забеременевших самок разделили на две равные группы (по 20 особей): контрольную и опытную. В течение всего эксперимента опытная и контрольная группы находились на магнии-дефицитном корме [3, 9]. При этом крысам опытной группы с 1 по 19 дни беременности вводили магневитол в дозе 60 мг/кг [6]. Перед введением таблетки, содержащие магневитол, подвергали механическому измельчению. Получен-

¹ ФГБОУ ВПО “Волгоградский государственный медицинский университет”, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

² Научный центр инновационных лекарственных средств ВолгГМУ, 400087, Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

ный порошок растворяли в дистиллированной воде до получения однородной водной взвеси, которую вводили внутривентрикулярно с помощью зонда. Контрольная группа была интактной (крысы не подвергались воздействию каких-либо веществ).

В период беременности у крыс самок еженедельно измеряли массу тела (г) и оценивали общее состояние. На 20-й день беременности всех самок крыс подвергали эвтаназии (используя метод дислокации шейных позвонков) и некропсии [6]. На вскрытии у них определяли наличие беременности, на основании полученных данных рассчитывали индекс беременности с использованием формулы: $(n/n_1) \cdot 100$, где n — количество забеременевших самок, n_1 — количество оплодотворенных самок. У беременных самок крыс выделяли яичники, и рога матки. В яичниках подсчитывали количество желтых тел беременности, в рогах матки — мест имплантации, живых, мертвых и резорбированных плодов. По полученным данным рассчитывали эмбриональную (до- и постимплантационную) гибель плодов [6]. Выделенные из рогов матки плоды обследовали визуально на наличие внешних видимых аномалий развития. У плодов измеряли массу тела (г) и краниокаудальные размеры (см), затем их делили на две части. Одну часть (1/3 плодов) помещали в раствор Буэна для последующего исследования у них состояния внутренних органов [6], вторую часть (2/3 плодов) — фиксировали в 96° спирте и окрашивали в ализарине, с последующим изучением у них процессов оксификации по методу Доусона [6].

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. Достоверность результатов оценивали по t -критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период беременности у крыс с экспериментальной алиментарной гипомagneзией, получавших магневитол, отмечалось улучшение общего состояния и интенсификация пророста массы тела (табл. 1). По результатам измерения массы тела установлено, что на 20 день гестации прирост массы тела у крыс опытной группы составил 62,1 г ($p < 0,001$), тогда как у крыс контрольной группы — 32,5 г ($p < 0,001$).

Таблица 1. Динамика массы тела крыс в период беременности (г, $M \pm m$)

Периоды измерений	Контрольная группа (магний-дефицитный корм), $n = 20$	Опытная группа (магний-дефицитный корм + Магневитол (60 мг/кг)), $n = 20$
Исход (1 день)	255,5 ± 3,32	254,5 ± 3,78
7 день	267,2 ± 3,88*	276,4 ± 4,39***
14 день	275,3 ± 5,41**	291,7 ± 4,64***
20 день	288,0 ± 8,04***	316,6 ± 5,61***

Результаты статистически достоверны относительно исходных данных при * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

При некропии всех беременных крыс выявлено, что индекс беременности у крыс в опытной группе составил 100 %, тогда как в контрольной группе — 60 % (табл. 2), что, вероятно, может свидетельствовать о положительном влиянии магневитола на процессы зачатия. При этом плодовитость самок крыс в опытной и контрольной группах не различалась, а количество желтых тел, как и число резорбций, у самок в исследуемой опытной группе статистически незначимо, но отчетливо снижалось относительно контроля на 10,7 % ($p > 0,05$) и 25,0 % ($p > 0,05$), соответственно. В этой связи доимплантационная гибель плодов у самок крыс, в опытной группе оказалась ниже контрольных значений на 39,1 % ($p > 0,05$), а послеимплантационная — на 45,1 % ($p > 0,05$).

По результатам макроскопического обследования выделенных плодов у самок контрольной и опытной групп не было обнаружено внешне видимых аномалий развития и уродств. Наряду с этим у плодов в группе контроля были зафиксированы как мелкоточечные, так и обширные подкожные геморагии в области головы и грудины, тогда как у плодов от крыс опытной группы подобных изменений не обнаружено. При этом краниокаудальные размеры и масса тела плодов крыс опытной группы были статистически значимо выше, чем у эмбрионов контрольной группы на 9,4 %

Таблица 2. Влияние препарата “Магневитол” на процессы зачатия и эмбриональное развитие плодов у крыс, получавших магний-дефицитный корм ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контрольная группа (магний-дефицитный корм)	Опытная группа (магний-дефицитный корм + магневитол (60 мг/кг))
Количество оплодотворенных самок	20	20
Количество забеременевших самок	12	20
Индекс беременности, %	60	100
Желтые тела (количество на 1 самку)	10,3 ± 0,59	9,2 ± 0,43
Места имплантаций (количество на 1 самку)	8,0 ± 0,73	7,8 ± 0,46
Количество плодов на 1 самку	7,6 ± 0,74	7,6 ± 0,48
Количество резорбций (на 1 самку)	0,4 ± 0,19	0,3 ± 0,10
Доимплантационная гибель плодов, %	23,0 ± 5,18	14,0 ± 4,98
Послеимплантационная гибель плодов, %	5,1 ± 2,41	2,8 ± 1,31
Масса плодов, г	2,6 ± 0,07	2,9 ± 0,06***
Краниокаудальные размеры плодов, см	3,2 ± 0,04	3,5 ± 0,02***

Результаты статистически достоверны относительно контрольной группы при * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3. Влияние препарата “Магневитол” на количество точек оксификации плодов крыс, получавших магни-дефицитный корм ($M \pm m$)

Места окостенения	Контрольная группа (магни-дефицитный корм)	Опытная группа (магни-дефицитный корм + Магневитол (60 мг/кг))
Грудина	2,2 ± 0,29	3,9 ± 0,16***
Рёбра	12,8 ± 0,07	13,0 ± 0,00**
Позвонки	30,0 ± 0,37	31,7 ± 0,25***
Лопатка	1,0 ± 0,00	1,0 ± 0,00
Ключица	1,0 ± 0,00	1,0 ± 0,00
Верхняя конечность	3,0 ± 0,00	3,0 ± 0,00
Пястные	2,4 ± 0,17	3,0 ± 0,00***
Тазовые	2,5 ± 0,12	3,0 ± 0,02***
Нижняя конечность	3,0 ± 0,00	3,0 ± 0,00
Плюсневые	2,3 ± 0,22	3,5 ± 0,06***

Результаты статистически достоверны относительно контрольной группы при * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

($p < 0,001$) и 11,5 % ($p < 0,001$), соответственно (табл. 2).

Положительное влияние магневитола также прослеживалось и в процессах оксификации скелета у эмбрионов. Так, при подсчете оксифицированных точек скелета их количество у плодов в опытной группе было статистически значимо больше, чем в контрольной группе в области грудины на 77,3 % ($p < 0,001$), таза — 20 % ($p < 0,001$), пястных и плюсных на 25 % ($p < 0,001$) и 52,2 % ($p < 0,001$), соответственно (табл. 3).

Таким образом, из проведенных исследований можно сделать заключение, что препарат “Магневитол”, вводимый крысам самкам с алиментарной гипомagneзией с 1 по 19 дни беременности внутривентриально в дозе 60 мг/кг оказывает положительное влияние на процессы зачатия, эмбрио- и фетогенеза, регистрируемые в антенатальный период развития плодов. Полученные результаты позволяют прогнозировать перспективность дальнейшего доклинического исследования препарата “Магневитол” с целью внедрения в качестве средства профилактики и лечения дефицита магния и ассоциированных с ним патологических процессов.

ВЫВОД

Препарат “Магневитол” в дозе 60 мг/кг (внутрижелудочно, с 1 по 19 дни беременности) вызывает улучшение общего состояния крыс самок, интенсифицирует прирост их массы тела на 9,9 % ($p < 0,01$), снижает до- и послеимплантационную гибель на 39,1 % ($p > 0,05$) и 45,1 % ($p > 0,05$) соответственно. У выделенных плодов от самок крыс исследуемой группы увеличены краниокаудальные размеры на 9,4 % ($p < 0,001$), масса тела на 11,5 % ($p < 0,001$) и повыше-

но количество точек оксификации скелета в области грудины на 77,3 % ($p < 0,001$), таза — 20 % ($p < 0,001$), пястных и плюсных на 25 % ($p < 0,001$) и 52,2 % ($p < 0,001$), соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Бугаева, А. А. Спасов, С. А. Лебедева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(S), 35 (2018).
2. Е. А. Горбатова, И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова, *Эффект. фармакотер.*, № 55, 24 – 29 (2014).
3. Г. Б. Дикке, *Мед. совет*, 96 – 102 (2016); doi: 10.21518 / 2079-701X-2016-19-96-102.
4. А. А. Желтова, А. А. Спасов, М. В. Харитоновна и др., *Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии*, № 4, 26 – 30 (2015).
5. С. А. Лебедева, Л. И. Бугаева, А. А. Спасов, А. А. Озеров, *Вестник ВолгГМУ*, № S, 67 – 68 (2014).
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*, А. Н. Мионов(ред.), Москва (2012).
7. А. А. Спасов, Л. И. Бугаева, С. А. Лебедева и др., *Вестник ВолгГМУ*, **2**(54), 105 – 108 (2015).
8. А. А. Спасов, Л. И. Бугаева, Т. М. Коржова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(8), 18 – 22 (2016); doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-8-18-22>.
9. А. А. Спасов, Л. И. Бугаева, С. А. Лебедева и др., *Вестник ОГУ*, **10**(198), 82 – 86 (2016).
10. А. А. Спасов, В. А. Косолапов, *Рос. мед. журн.*, **23**(2), 89 – 95 (2017).

Поступила 09.12.19

T. M. Korzhova², S. A. Lebedeva², A. A. Spasov^{1, 2}, L. I. Bugaeva^{1, 2}, A. Yu. Getmanenko²

THE INFLUENCE OF THE DRUG “MAGNEVITOL” THE PROCESSES OF EMBRYO- AND FETOGENESIS OF THE RAT FEMALES WITH ALIMENTARY HYPOMAGNEAEMIA

1 The Volgograd State Medical University, 1, PavshikhBortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

2 Scientific center of innovative drugs VolgGMU, 39, Novorossiyskay str., Volgograd, 400087, Russian Federation

In experiments on pregnant female rats with alimentary hypomagnesemia, it was found that under the action of the drug “Magnevitол” at a dose of 60 mg/kg (intragastric, from 1 to 19 days of pregnancy), the General condition of females improves, body weight gain is intensified by 9.9 % ($p < 0,01$), pre- and post-implantation death is reduced by 39.1 % ($p > 0,05$) and 45.1 % ($p > 0,05$), respectively, and antenatal development of fetuses improves. The isolated fetuses from female rats of the study group showed an increase in craniocaudal size by 9.4 % ($p < 0,001$), body weight by 11.5 % ($p < 0,001$) and an increase in the number of skeleton ossification points in the sternum by 77.3 % ($p < 0,001$), pelvis — 20 % ($p < 0,001$), metacarpals and metatarsals by 25 % ($p < 0,001$) and 52.2 % ($p < 0,001$), respectively.

Keywords: hypomagnesaemia; “Magnevitол”; pregnant rats; embryo- and fetogenesis.