



ИЗМЕНЕНИЕ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОТОМСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФУЛВЕСТРАНТА

Д.Д. ЛИТВИНОВА*, Р.Т. СУЛАЙМАНОВА**, Э.Д. АСХАБОВА***

*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Пискаревский просп., д. 47, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия

**Университет «Реавиз», ул. Калинина, д. 8, корп. 2, г. Санкт-Петербург, 198099, Россия

***Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Вешняковская, д. 23, г. Москва, 111539, Россия

Аннотация. Актуальность. Важным аспектом нарушения естественного нормального течения эмбриогенеза является влияние в пренатальный период факторов внешней и внутренней среды, которые оказывают воздействие на дифференцировку органов репродуктивной системы во взрослом организме мужского и женского пола. **Цель исследования** – изучить и оценить результаты изменений соматометрических показателей потомства лабораторных мышей при пренатальном воздействии фулвестранта. **Материалы и методы исследования.** Экспериментальные исследования выполнялись на потомстве лабораторных мышах, матерям которых в отдельности на 11 сутки беременности пренатального периода в одно и то же вечернее время суток вводили исследуемый препарат. Полученное потомство лабораторных мышей были разделены на 5 групп. Интактная группа – без воздействия. Контрольной группе вводили касторовое масло в дозе 0,8 мг/кг ($n=5$; «МК»), первой экспериментальной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант в виде 0,08 мл 0,0005% в дозе 20 мг/кг ($n=5$; «Ф-20»), второй экспериментальной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант 0,4 мл 0,0005% в дозе 100 мг/кг ($n=5$; «Ф-100»), третьей экспериментальной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант 0,8 мл 0,0005% в дозе 200 мг/кг ($n=5$; «Ф-200»). У полученного потомства проводились соматометрические исследования. **Результаты и их обсуждение.** При однократном внутримышечном пренатальном воздействии препарата фулвестранта в потомстве мужского пола наблюдается усиление маскулинизирующего эффекта, в результате чего блокируются эстрогеновые рецепторы и работают только андрогеновые, тогда как в потомстве женского пола проявляется феминизирующий отсроченный эффект. Изучение дозозависимых эффектов пренатального введения эстрогенов продемонстрировало как стимулирующее, так и ингибирующее воздействие гормонов на соматометрические показатели потомства. **Заключение.** В результате пренатального воздействия эстрогенов в раннем постнатальном онтогенезе наблюдались изменения соматометрических показателей, обусловленные воздействием различных доз эстрогенов. Лимитирование дозозависимого действия эстрогенных препаратов во время беременности позволит избежать неблагоприятных эффектов в постнатальном онтогенезе.

Ключевые слова: фулвестрант, лабораторные мыши, потомство мыши, пренатальное введение, соматометрические показатели.

CHANGES IN SOMATOMETRIC PARAMETERS OF THE OFFSPRING OF LABORATORY MICE DURING PRENATAL EXPOSURE TO FULVESTRANT

D.D. LITVINOVA*, R.T. SULAYMANOVA**, E.D. ASKHAPOVA***

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Piskarevsky Ave., 47, St. Petersburg, 195067, Russia

**University "Reaviz", Kalinina str., 8, building 2, St. Petersburg, 198099, Russia

***State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Department of Healthcare", Veshnyakovskaya str., 23, Moscow, 111539, Russia

Abstract. Relevance. An important aspect of the violation of the natural normal course of embryogenesis is the influence of external and internal environmental factors in the prenatal period, which affect the differentiation of the organs of the reproductive system in the adult male and female body. **The research purpose** was to study and to evaluate the results of changes in somatometric parameters of the offspring of laboratory mice under prenatal exposure to fulvestrant. **Materials and methods of research.** Experimental studies were performed on the offspring of laboratory mice, whose mothers were separately injected with the test drug on the 11th day of pregnancy of the prenatal period at the same evening time of the day. The resulting

offspring of laboratory mice were divided into 5 groups. Intact group was without exposure. The control group was administered castor oil at a dose of 0.8 mcg / kg ($n=5$; "МК"), the first experimental group was administered once, intramuscularly fulvestrant in the form of 0.08 ml 0.0005% at a dose of 20 mcg / kg ($n=5$; "F-20). The second experimental group was administered once, intramuscularly fulvestrant 0.4 ml 0.0005% at a dose of 100 mcg / kg ($n=5$; "F-100"), the third experimental group was administered once, intramuscularly fulvestrant 0.8 ml 0.0005% at a dose of 200 mcg / kg ($n=5$; "F-200"). Somatometric studies were carried out in the resulting offspring. **Results and its discussion.** With a single intramuscular prenatal exposure to fulvestrant in male offspring, an increase in the masculinizing effect is observed, as a result of which estrogen receptors are blocked and only androgen ones work, whereas in female offspring a feminizing delayed effect is manifested. The study of dose-dependent effects of prenatal administration of estrogens demonstrated both stimulating and inhibitory effects of hormones on the somatometric parameters of offspring. **Conclusion.** As a result of prenatal exposure to estrogens in early postnatal ontogenesis, changes in somatometric parameters were observed due to exposure to various doses of estrogens. Limiting the dose-dependent effect of estrogenic drugs during pregnancy will help to avoid adverse effects in postnatal ontogenesis.

Keywords: fulvestrant, ovaries, laboratory mice, offspring mice, prenatal exposure, somatometric indicators.

Введение. В настоящее время пренатальный период развития является ключевым для состояния здоровья организма, что обусловлено не только ранним онтогенезом, но и всей последующей жизнью [4].

Важным аспектом нарушения естественного нормального течения эмбриогенеза является влияние в пренатальный период факторов внешней и внутренней среды, которые оказывают воздействие на дифференцировку органов репродуктивной системы во взрослом организме мужского и женского пола [7, 10].

Существуют весомые экспериментальные доказательства того, что дозозависимый эффект уровня эстрогенов играет непосредственную роль на нормальное развитие плода. Фенотипическими показателями пренатального воздействия эстрогенов является – масса тела, длина тела, *аногенитальное расстояние* (АГР) и другие соматометрические показатели [3, 11].

Цель исследования – изучить и оценить результаты изменений соматометрических показателей потомства лабораторных мышей при пренатальном воздействии фулвестранта.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнялись на потомстве лабораторных мышах, матерям которых в отдельности на 11 сутки беременности пренатального периода в одно и то же вечернее время суток вводили исследуемый препарат [1, 2, 6, 8]. Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом (протокол № 3 от 17.03.2014). Экспериментальные животные получены из питомника ГУП ДП ПСХ «Питомник лабораторных животных», расположенного по адресу: Республика Башкортостан, Чишминский район, с. Горный (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России в г. Уфа НПО «Иммунопрепарат»).

Полученное потомство лабораторных мышей были разделены на 5 групп. Интактная группа – без воздействия. Контрольной группе вводили касторовое масло в дозе 0,8 мг/кг ($n=5$; «МК»), первой экспериментальной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант в виде 0,08 мл 0,0005% в дозе 20 мг/кг ($n=5$; «Ф-20»), второй экспериментальной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант 0,4 мл 0,0005% в дозе 100 мг/кг ($n=5$; «Ф-100»), третьей экспериментальной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант 0,8 мл 0,0005% в дозе 200 мг/кг ($n=5$; «Ф-200»).

Таблица 1

Измерение соматометрических показателей потомства лабораторных мышей

| Наименование параметра | Краткое описание | Единицы измерения |
|----------------------------------|---|-------------------|
| Масса тела | На электронных весах с точностью измерения 0,1 г | г |
| Длина тела | С использованием стандартной измерительной линейки с точностью до 0,01 мм | мм |
| Длина «нос – ухо» | | |
| Длина «ухо – ухо» | | |
| Длина хвоста | | |
| Длина ступни правой задней лапки | | |
| Измерение АГР | С использованием электронного штангенциркуля с точностью до 0,01 мм | мм |

Потомство 30 дневных мышат отделяли и подращивали выводками, самцов отдельно от самок [5, 9]. В соответствии с маркировкой вводимого препарата экспериментальных животных помещали в от-

дельные клетки. Соматометрические показатели у потомства проводились в следующих параметрах (табл. 1). Измерение массы тела производилась с помощью электронных весов марки BW-500 с точностью измерения 0,1 г; автоматическая калибровка; единицы измерений – граммы, унции, караты; габариты – 120×80×25 мм; производитель – Южная Корея; параметры тела и АГР измеряли при помощи электронного штангенциркуля *Digital Caliper* со встроенным жидко-кристаллическим дисплеем; диапазон – 0-150 мм; точность – 0,01 мм; производитель – Южная Корея.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программы *Statistica 7.0* («StatSoft», США). По каждому параметру вычисляли среднее арифметическое значение и его стандартную ошибку ($M \pm SD$). Достоверность изменений оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, различия определяли при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ соматометрических показателей потомства женского пола лабораторных мышей при воздействии препарата фулвестрант (табл. 2) по сравнению с интактной группой показал, увеличение массы тела (г) в группах Ф-20 мкг/кг на 24,1% ($p \leq 0,05$) и Ф-200 мкг/кг на 18,4% ($p \leq 0,05$), снижение данного показателя наблюдается в группе Ф-100 мкг/кг на 21,4% ($p \leq 0,05$). Длина тела (мм) уменьшается в группе контроля (МК) на 5,0% и в группе Ф-100 мкг/кг на 5,7%. Длина тела (мм) увеличивается в экспериментальных группах Ф-20 мкг/кг на 2,6% и Ф-200 мкг/кг на 6,9%. Длина «нос – ухо» (мм) уменьшается во всех исследуемых группах, достоверно значимое уменьшение произошло в группе Ф-200 мкг/кг на 14,4% ($p \leq 0,05$). Параметр длины «ухо – ухо» (мм) увеличивается в экспериментальных группах Ф-20 мкг/кг на 12,5% ($p \leq 0,05$) и Ф-200 мкг/кг на 52,3% ($p \leq 0,05$), тогда как в контрольной и группе Ф-100 наблюдается уменьшение. Длина хвоста (мм) уменьшается в группах контроля (МК) на 10,0% ($p \leq 0,05$), Ф-20 мкг/кг на 3,2% и Ф-100 мкг/кг на 9,6%. Длина ступни правой задней лапки (мм) увеличивается экспериментальных группах Ф-20 мкг/кг на 9,4% и Ф-200 мкг/кг на 32,9% ($p \leq 0,05$) по. Величина АГР (мм) во всех исследуемых группах уменьшается: в группе контроля (МК) на 19,4% ($p \leq 0,05$), Ф-20 мкг/кг на 7,5% ($p \leq 0,05$), Ф-100 мкг/кг на 13,4% ($p \leq 0,05$) и Ф-200 мкг/кг на 31,3% ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Соматометрические показатели потомства женского пола лабораторных мышей при однократном воздействии фулвестранта

| Показатели (среднего значения) | Интактная | Контроль (МО) | Ф-20 мкг/кг | Ф-100 мкг/кг | Ф-200 мкг/кг |
|--------------------------------------|------------|---------------|-------------|--------------|--------------|
| Масса, г | 20,50±2,14 | 22,00±1,01 | 25,44±1,15* | 16,12±2,49* | 24,28±1,17* |
| Длина тела, мм | 88,00±1,41 | 83,60±3,65 | 90,30±3,62 | 83,00±5,83 | 94,12±4,13 |
| Длина «нос – ухо», мм | 22,20±0,45 | 21,80±0,45 | 19,80±4,38 | 21,20±1,04 | 19,00±1,58* |
| Длина «ухо – ухо», мм | 12,00±0,01 | 11,80±0,45 | 13,50±2,69* | 11,66±0,47 | 18,28±0,57* |
| Длина хвоста, мм | 91,60±2,88 | 82,40±5,81* | 88,70±4,92 | 82,80±7,05 | 92,20±6,67 |
| Длина ступни правой задней лапки, мм | 17,22±0,41 | 17,16±0,71 | 18,84±1,88 | 17,00±0,61 | 22,90±1,67* |
| АГР, мм | 0,67±0,12 | 0,54±0,06* | 0,62±0,08* | 0,58±0,08* | 0,46±0,09* |

Таблица 3

Соматометрические показатели потомства мужского пола лабораторных мышей при однократном воздействии фулвестранта

| Показатели (среднего значения) | Интактная | Контроль (МО) | Ф-20 мкг/кг | Ф-100 мкг/кг | Ф-200 мкг/кг |
|--------------------------------------|------------|---------------|-------------|--------------|--------------|
| Масса, г | 27,09±3,59 | 22,08±3,51 | 24,54±1,03 | 21,24±1,69* | 23,78±1,29 |
| Длина тела, мм | 97,20±1,79 | 87,60±3,05* | 92,40±2,96 | 84,50±2,35* | 89,00±5,65 |
| Длина «нос – ухо», мм | 22,86±0,31 | 21,16±0,74 | 22,40±0,55 | 21,00±0,71* | 21,60±0,89 |
| Длина «ухо – ухо», мм | 12,00±0,01 | 12,00±0,01 | 12,00±0,01 | 12,00±0,01 | 11,80±0,45 |
| Длина хвоста, мм | 95,60±2,61 | 88,00±4,53* | 90,40±4,04 | 88,40±4,02* | 94,70±3,42 |
| Длина ступни правой задней лапки, мм | 17,50±0,50 | 17,50±0,50 | 17,36±0,61 | 17,00±0,71 | 17,00±0,35 |
| АГР, мм | 1,44±0,09 | 1,53±0,12 | 1,95±0,11* | 1,70±0,08* | 1,60±0,22* |

Анализ соматометрических показателей потомства мужского пола лабораторных мышей при однократном воздействии препарата фулвестранта (табл. 3) по сравнению с интактной группой показал, что масса (г) уменьшается во всех исследуемых группах: в контрольной (МК) на 20,9%, Ф-20 мкг/кг на 9,4%, Ф-100 мкг/кг на 21,5% ($p \leq 0,05$) и Ф-200 мкг/кг на 12,2%. Длина тела (мм) уменьшается в группе контроля (МК) на 9,9% ($p \leq 0,05$), Ф-20 мкг/кг на 4,9%, Ф-100 мкг/кг на % ($p \leq 0,05$), Ф-200 мкг/кг на 8,4%. Длина «нос – ухо» (мм) уменьшается во всех исследуемых группах: в контрольной группе (МК) на 7,4%, Ф-20 мкг/кг на 2,0%, Ф-100 мкг/кг на 8,1% ($p \leq 0,05$) и Ф-200 мкг/кг на 5,5%. В показателе длины «ухо – ухо» (мм) не наблюдаются значимых различий. В параметре длина хвоста (мм) наблюдается уменьшение в группе контроля (МК) на 7,9% ($p \leq 0,05$) и в экспериментальной Ф-100 мкг/кг на 7,5% ($p \leq 0,05$). В показателе «длина ступни задней правой лапки (мм)» значимых различий не выявлено. Величина АГР (мм) в потомстве мужского пола во всех исследуемых группах наблюдается увеличение: Ф-20 мкг/кг на 35,4% ($p \leq 0,05$), Ф-100 мкг/кг на 18,1% ($p \leq 0,05$) и Ф-200 мкг/кг на 11,1% ($p \leq 0,05$).

Заключение. В результате пренатального воздействия эстрогенов в раннем постнатальном онтогенезе наблюдались изменения соматометрических показателей, обусловленные воздействием различных доз эстрогенов. Лимитирование дозозависимого действия эстрогенных препаратов во время беременности позволит избежать неблагоприятных эффектов в постнатальном онтогенезе.

Литература

1. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / Под ред. Хабриева Р.У. М.: Медицина, 2005. С. 41–54.
2. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. 2010. № 5 (104). С. 2–6.
3. Мельник С.А. Изучение корреляции между некоторыми морфометрическими параметрами самцов лабораторных мышей // Наука и современность. 2010. № 2–1. С. 33–37.
4. Отдаленные пренатальные эффекты центральных м- и н-холиноблокаторов на мотивационный компонент полового поведения у потомств крыс / Сташина Е.В., Полетаева А.О., Зеленер А.О. [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. 2021. № 1(122). С. 94–100. DOI 10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100. EDN BNWWHQ
5. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных / Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Е.С. [и др.] // Медицинская радиология и медицинская безопасность. 2018. Т. 63, № 1. С. 5–24.
6. Сулайманова Р.Т., Мурзабаев Х.Х., Рахматуллина И.Р. Способ моделирования проканцерогенного действия фулвестранта на яичники потомства женского пола у лабораторных мышей. Патент на изобретение № RU 2722988 от 19.11.2019.
7. Сулайманова Р.Т., Хайруллин Р.М., Лебедева А.И., Сулайманова Л.И., Асхабова Э.Д. Морфологические особенности яичников потомства лабораторных мышей, которым вводили эстрогены во время беременности // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 55–62.
8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. С. 49–51.
9. Dutta S., Sengupta P. Men and mice: relating their ages // Life Sci. 2016. № 152. P. 244–248.
10. Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice / Wei Y., Han C., Li S. [et al.] // Theriogenology. 2020. Vol. 142. P. 138–148.
11. Pan Z., Zhu F., Zhou K. A systematic review of anogenital distance and gynecological disorders: endometriosis and polycystic ovary syndrome // Front Endocrinol (Lausanne). 2021. Vol. 12. P. 696–879.

References

1. Arzamastsev EV, Gus'kova TA, Berezovskaya IV. Metodologicheskiye ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deystviya farmakologicheskikh veshchestv [Methodological guidelines for the study of the general toxic effect of pharmacological substances]. Moscow: Meditsina; 2005. Russian.
2. Gus'kova TA. Doklinicheskoye toksikologicheskoye izucheniye lekarstvennykh sredstv kak garantiya bezopasnosti provedeniya ikh klinicheskikh issledovaniy. [Preclinical toxicological examination of medicines as a guarantee of the safety of their clinical trials]. Toksikologicheskiiy vestnik, 2010;5 (104): 2-6. Russian.
3. Mel'nik SA. Izucheniye korrelyacii mezhdru nekotorymi morfometricheskimi parametrami samcov laboratornyh myshej [Studying the correlation between some morphometric parameters of male laboratory mice]. Nauka i sovremennost'. 2010;2–1:33-7. Russian.

4. Stashina EV, Poletaeva AO, Zelener AO, et al. Otdalennyye prenatal'nye efekty central'nyh m- i n-holinoblokatorov na motivacionnyj komponent polovogo povedeniya u potomstv kryс [Long-term prenatal effects of central m- and h-holinoblockers on the motivational component of sexual behavior in the offspring of rats]. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2021;1(122):94-100. DOI 10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100. EDN BNWWHQ. Russian.
5. Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, et al. Sootnoshenie vozrastov osnovnyh laboratornyh zhivotnyh (myshej, kryс, homyachkov i sobak) i cheloveka: aktual'nost' dlya problemy vozrastnoj radiochuvstvitel'nosti i analiz opublikovannyh dannyh [The ratio of the ages of the main laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and humans: relevance to the problem of age-related radiosensitivity and analysis of published data]. Medicinskaya radiologiya i medicinskaya bezopasnost'. 2018; 63(1):5-24. Russian.
6. Sulaimanova RT, Murzabaev HH, Rahmatullina IR. Sposob modelirovaniya prokancerogenogo dejstviya fulvestranta na yaichniки potomstva zhenskogo pola u laboratornyh myshej [A method for modeling the procarcinogenic effect of fulvestrant on the ovaries of female offspring in laboratory mice]. Russian Federation Patent na izobretenie № RU 2722988 ot 19.11.2019. Russian.
7. Sulaimanova RT, Khajrullin RM, Lebedeva AI, Sulaimanova LI, Askhabova ED. Morfologicheskie osobennosti yachnikov potomstva laboratornyh myshej, kotorym vvodili estrogeny vo vremya beremennosti [Morphological features of ovaries of offspring of laboratory mice injected with estrogens during pregnancy]. Pediatr. 2021;12(6):55-62. Russian.
8. Khabriyev RU. Rukovodstvo po eksperimental'nomu izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for the experimental study of new pharmacological substances]. Moscow; 2005. Russian.
9. Dutta S, Sengupta P. Men and mice: relating their ages. Life Sci. 2016;152:244-8.
10. Wei C, Han S, Li Y, et al. Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice. Theriogenology. 2020;142:138-48.
11. Pan Z, Zhu F, Zhou K. A systematic review of anogenital distance and gynecological disorders: endometriosis and polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:696-879.

Библиографическая ссылка:

Литвинова Д.Д., Сулайманова Р.Т., Асхабова Э.Д. Изменение соматометрических показателей потомства лабораторных мышей при пренатальном воздействии фулвестранта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №3. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-3/3-3.pdf> (дата обращения: 24.05.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-3. EDN UUAIVJ*

Bibliographic reference:

Litvinova DD, Sulaymanova RT, Askhabova ED. Izmenenie somatometricheskikh pokazatelej potomstva laboratornyh myshej pri prenatal'nom vozdejstvii fulvestranta [Changes in somatometric parameters of the offspring of laboratory mice during prenatal exposure to fulvestrant]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 May 24];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-3/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-3. EDN UUAIVJ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-3/e2022-3.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY