

Научная статья/Research Article

УДК 616-018

DOI: 10.36718/1819-4036-2023-8-158-163

**Андрей Николаевич Квочко<sup>1</sup>, Римма Тагировна Сулайманова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Ставропольский государственный аграрный университет, Ставрополь, Россия<sup>2</sup> Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup> kvochko@yandex.ru<sup>2</sup> rimma2006@bk.ru

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭСТРОГЕНОВОГО РЯДА НА СОМАТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОТОМСТВА ЖЕНСКОГО ПОЛА

Цель исследования – изучить влияние препарата эстрогенового ряда фулвестранта в дозе 200 мкг/кг на соматометрические показатели потомства женского пола. Задачи: изучить влияние препарата эстрогенового ряда фулвестранта в дозе 200 мкг/кг на соматометрические показатели потомства женского пола и провести статистическую обработку полученных данных в отношении соматометрических показателей у исследованных животных. Опыт проводился на потомстве лабораторных мышей, матерям которых на 11-й день беременности была выполнена внутримышечная однократная инъекция различных доз препарата эстрогенового ряда – фулвестранта. В исследовании анализировались две группы: первая (n=15) – интактная без воздействия, во второй опытной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант 0,8 мл 0,0005 % в дозе 200 мкг/кг (Ф–200 мкг/кг). У полученного потомства проводились соматометрические исследования массы тела, длины тела, длины «нос–ухо», длины «ухо–ухо», длины хвоста, длины ступни задней правой лапки и аногенитального расстояния. Сравнительный анализ соматометрических показателей потомства женского пола белых беспородных лабораторных мышей при однократном воздействии препарата фулвестрант с интактной группой показал, что увеличивается масса тела, уменьшается расстояние длины головы (нос–ухо), увеличивается расстояние ширины головы (ухо–ухо), увеличивается длина ступни правой задней лапки и уменьшается величина аногенитального расстояния. Таким образом, воздействие препарата эстрогенного ряда в пренатальный период вызывает изменения соматометрических показателей потомства у лабораторных мышей, изменения этих параметров были зависимы от вводимых экспериментальных доз. Разработка биологической модели пренатального введения эстрогенов может помочь в своевременной диагностике и разработке комплекса профилактических мероприятий в период закладки органов. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности проблемы лимитирования дозозависимого действия препаратов эстрогенного ряда в период пренатального развития органов.

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

**Для цитирования:** Квочко А.Н., Сулайманова Р.Т. Влияние препарата эстрогенового ряда на соматометрические показатели потомства женского пола // Вестник КрасГАУ. 2023. № 8. С. 158–163. DOI: 10.36718/1819-4036-2023-8-158-163.

**Andrey Nikolaevich Kvochko<sup>1</sup>, Rimma Tagirovna Sulaimanova<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russia<sup>2</sup> Reaviz University, St. Petersburg, Russia<sup>1</sup> kvochko@yandex.ru<sup>2</sup> rimma2006@bk.ru

## THE ESTROGEN DRUG EFFECT ON THE SOMATOMETRIC PARAMETERS OF FEMALE OFFSPRING

*The aim of research is to study the effect of the estrogen drug fulvestrant at a dose of 200 µg/kg on the somatometric parameters of female offspring. Objectives: to study the effect of the estrogen preparation fulvestrant at a dose of 200 µg/kg on somatometric parameters of female offspring and to carry out statistical processing of the data obtained in relation to somatometric parameters in the studied animals. The experiments were carried out on the offspring of laboratory mice, whose mothers on the 11th day of pregnancy underwent a single intramuscular injection of various doses of an estrogen preparation, fulvestrant. The study analyzed two groups: the first (n=15) – intact without exposure, in the second experimental group fulvestrant 0.8 ml 0.0005% at a dose of 200 mcg/kg (F–200 mcg/kg) was administered once, intramuscularly. The resulting offspring were subjected to somatometric studies of body weight, body length, nose-ear length, ear-ear length, tail length, foot length of the hind right foot, and anogenital distance. A comparative analysis of the somatometric parameters of the offspring of female white outbred laboratory mice with a single exposure to the drug fulvestrant with an intact group showed that body weight increases, the head length distance (nose-ear) decreases, the head width distance (ear-ear) increases, the length of the right foot increases, hind paw and the anogenital distance decreases. Thus, exposure to an estrogen drug in the prenatal period causes changes in the somatometric parameters of the offspring in laboratory mice, the changes in these measurements were dependent on the administered experimental doses. The development of a biological model of prenatal estrogen administration can help in timely diagnosis and development of a set of preventive measures during the period of organ laying. The obtained results testify to the urgency of the problem of limiting the dose-dependent action of estrogenic drugs in the period of prenatal development of organs.*

**Keywords:** fulvestrant, laboratory mice, offspring, prenatal administration, somatometric parameters.

**For citation:** Kvochko A.N., Sulaimanova R.T. The estrogen drug effect on the somatometric parameters of female offspring // Bulliten KrasSAU. 2023;(8):158–163. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2023-8-158-163.

**Введение.** Проблема перинатальных потерь и нарушений дальнейшего развития потомства является одной из наиболее актуальных в современной медицине и ветеринарии [1–2]. Из всех патологических воздействий, которым может быть подвержен зародыш в период внутриутробного развития, гормоны являются наиболее распространенными и клинически значимыми, приводящими к различным отклонениям в развитии органов. В эмбриогенезе человека и животных наиболее уязвимым является период раннего органогенеза (9–11-е дни у крыс и мышей, 7–21-е дни у человека) [3].

Влияние избыточного гормонального фона и экзогенных соединений стероидной химической природы, применяемых для сохранения беременности, могут оказать неявный, патологический отсроченный эффект на уязвимые клетки и ткани потомства, находящиеся в состоянии пролиферации и активного роста [4–5].

Препараты эстрогенового ряда на разных стадиях пренатального периода могут нарушать

нормальное течение беременности и родов, привести к развитию патологии плода [6–7].

Ряд авторов приводят экспериментальные исследования о влиянии препаратов эстрогенового ряда на нормальное развитие плода. Фенотипическими показателями пренатального воздействия эстрогенов являются соматометрические показатели: масса тела, длина тела, аногенитальное расстояние (АГР) [8–9].

**Цель исследования** – изучить влияние препарата эстрогенового ряда фулвестранта в дозе 200 мкг/кг на соматометрические показатели потомства женского пола.

**Задачи:** изучить влияние препарата эстрогенового ряда фулвестранта в дозе 200 мкг/кг на соматометрические показатели потомства женского пола и провести статистическую обработку полученных данных в отношении соматометрических показателей у исследованных животных.

**Материалы и методы.** Опыты проводились на потомстве лабораторных мышей, матерям

которых на 11-й день беременности была выполнена внутримышечная однократная инъекция различных доз препарата эстрогенового ряда – фулвестранта. Расчет доз и их эффективности производили в соответствии с рекомендуемыми в литературе коэффициентами [10–12]. В исследовании анализировались две группы: первая (n=15) – интактная без воздействия, во второй опытной группе вводили однократно, внутримышечно фулвестрант 0,8 мл 0,0005 % в дозе 200 мкг/кг (Ф–200 мкг/кг). На выполнение исследований получено разрешение локального экспертного совета по биомедицинской этике Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 17.03.2014).

Потомство женского пола в возрасте одного месяца отделяли и подращивали группами до момента половой зрелости [13–15]. Животных помещали в отдельные клетки с соответственной маркировкой вводимого препарата. У полученного потомства проводились соматометрические исследования массы тела, длины тела, длины «нос – ухо», длины «ухо – ухо», длины хвоста, длины ступни задней правой лапки и аногенитального расстояния. Измерение массы

тела производилось 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 (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 (Южная Корея).

Экспериментальная часть исследования выполнена в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Для каждого параметра вычисляли среднее арифметическое значение и его стандартную ошибку ( $M \pm SD$ ). Достоверность различий средних оценивали с помощью t-критерия Стьюдента на уровне значимости  $P \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Данные соматометрических показателей потомства женского пола белых беспородных лабораторных мышей на фоне пренатального однократного внутримышечного введения синтетического препарата фулвестрант представлены в таблице.

#### Соматометрические показатели потомства женского пола белых беспородных лабораторных мышей при воздействии фулвестранта

Показатель (среднего значения)	1-я группа	2-группа
	интактная	Ф-200 мкг/кг
Масса, г	20,50±2,14	24,28±1,17*
Длина тела, мм	88,00±1,41	94,12±4,13
Длина «нос – ухо», мм	22,20±0,45	19,00±1,58*
Длина «ухо – ухо», мм	12,00±0,01	18,28±0,57*
Длина хвоста, мм	91,60±2,88	92,20±6,67
Длина ступни задней правой лапки, мм	17,22±0,41	22,90±1,67*
Аногенитальное расстояние, мм	0,67±0,12	0,46±0,09*

\*Различия с интактной группой при  $P \leq 0,05$ .

Сравнительный анализ соматометрических показателей потомства женского пола белых беспородных лабораторных мышей при однократном воздействии препарата фулвестрант показал, что в анализируемой группе Ф–200 мкг/кг масса увеличивается на 18,4 %, показатель «длина тела» незначительно увеличивается – на 6,9 % по сравнению с интактной группой. Длина «нос – ухо» (мм) уменьшается на 14,4 %

( $P \leq 0,05$ ); длина «ухо – ухо» (мм) увеличивается на 52,3 % ( $P \leq 0,05$ ); Показатель «длина хвоста» не показал достоверно значимые различия. Длина ступни правой задней лапки (мм) увеличивается на 32,9 % ( $P \leq 0,05$ ) по сравнению с интактной группой. Величина аногенитального расстояния (мм) потомства женского пола лабораторных мышей при однократном воздействии препарата фулвестрант в исследуемой группе

(Ф–200 мкг/кг) уменьшается по сравнению с интактной группой на 31,3 % ( $P \leq 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, воздействие препарата эстрогенного ряда в пренатальный период вызывает изменения соматометрических показателей потомства у лабораторных мышей, изменения этих параметров были зависимы от вводимых экспериментальных доз. Разработка биологической модели пренаталь-

ного введения эстрогенов может помочь в своевременной диагностике и разработке комплекса профилактических мероприятий в период закладки органов. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности проблемы лимитирования дозозависимого действия препаратов эстрогенного ряда в период пренатального развития органов.

#### Список источников

1. Liu J, Guo M, Hu X, Weng X, Tian Y, Xu K, Heng D, Liu W, Ding Y, Yang Y, Zhang C. Effects of Thyroid Dysfunction on Reproductive Hormones in Female Rats. *Chin J Physiol.* 2018 Jun 30;61(3):152-162. DOI: 10.4077/CJP.2018.BAG551.
2. Karzi V, Tzatzarakis MN, Hatzidaki E, Katsikantami I, Alegakis A, Vakonaki E, Kalogeraki A, Kouvidi E, Xezonaki P, Sifakis S, Rizos AK. Determination of prenatal exposure to parabens and triclosan and estimation of maternal and fetal burden. *Toxicol Rep.* 2021 Apr 2;8:808-815. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.03.030.
3. Влияние острой гипобарической гипоксии на репродуктивную функцию лабораторных крыс и мышей. Сообщение 1: Исследование последствий воздействия острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза на жизнеспособность эмбрионов у самок крыс и мышей / Х.Х. Семенов [и др.] // Биомедицина. 2012. № 3. С. 73–78.
4. Морфофункциональные особенности органов женской репродуктивной системы мелких млекопитающих, обитающих в условиях урбанизированных территорий / М.Ф. Рыскулов [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Т. 7. № 1 (25). С. 57–61.
5. El-Shahat A.E., Gabr A., Meki A.R. et al. Altered testicular morphology and oxidative stress induced by cadmium in experimental rats and protective effect of simultaneous green tea extract. *International Journal of Morphology.* 2009; 27(3): 757–764. DOI: 10.4067/S0717-95022009000300020.
6. Ouies SM, Ahmed SR, Bassit AS. Effect of lead acetate on the ovarian growth in the pre-pubertal and pubertal periods in the offspring of albino rats and the possible protective role of nigella sativa oil. *Egyptian Journal of Histology.* 2021;44(3):814–827. DOI: 10.21608/EJH.2020.44558.1366.
7. Vom Saal FS, Vandenberg LN. Update on the Health Effects of Bisphenol A: Overwhelming Evidence of Harm. *Endocrinology.* 2021;162(3):bqaa171. DOI: 10.1210/endo/bqaa171.
8. Мельник С.А. Изучение корреляции между некоторыми морфометрическими параметрами самцов лабораторных мышей // Наука и современность. 2010. № 2-1. С. 33–37.
9. 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.
10. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. С. 41–54.
11. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. 2010. № 5 (104). С. 2–6.
12. Патент на изобретение № RU 2722988 от 19.11.2019. Способ моделирования проканцерогенного действия фулвестранта на яичники потомства женского пола у лабораторных мышей / Сулайманова Р.Т., Мурзабаев Х.Х., Рахматуллина И.Р. Заявл. 2019.11.19; опубл. 2020.06.05.
13. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубли-

- кованных данных / А.Н. Котеров [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 1. С. 5–27. DOI: 10.12737/article\_5a82e4a3908213.56647014.
14. Dutta S., Sengupta P. Men and mice: relating their ages // Life Sci. 2016. № 152. P. 244–248.
15. Flurkey K., Curren J.M., Harrison D.E. The mouse in aging research // In: The Mouse in Biomedical Research. 2nd Edition. Ed. by J.G. Fox et al. American College Laboratory Animal Medicine. – Burlington, MA: Elsevier. 2007. P. 637–672.

### References

1. Liu J, Guo M, Hu X, Weng X, Tian Y, Xu K, Heng D, Liu W, Ding Y, Yang Y, Zhang C. Effects of Thyroid Dysfunction on Reproductive Hormones in Female Rats. Chin J Physiol. 2018 Jun 30;61(3):152-162. DOI: 10.4077/CJP.2018.BAG551.
2. Karzi V, Tzatzarakis MN, Hatzidaki E, Katsikantami I, Alegakis A, Vakonaki E, Kalogeraki A, Kouvidi E, Xezonaki P, Sifakis S, Rizos AK. Determination of prenatal exposure to parabens and triclosan and estimation of maternal and fetal burden. Toxicol Rep. 2021 Apr 2;8:808-815. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.03.030.
3. Vliyanie ostroj gipobaricheskoj gipoksii na reproduktivnuyu funkciyu laboratornyh krysov i myshej. Soobshchenie 1: Issledovanie posledstvij vozdejstviya ostroj gipobaricheskoj gipoksii na stadii ranego organogeneza na zhiznesposobnost' embriionov u samok krysov i myshej / H.H. Semenov [i dr.] // Biomedicina. 2012. № 3. S. 73–78.
4. Morfofunkcional'nye osobennosti organov zhenskoy reproduktivnoj sistemy melkih mlekopitayushchih, obitayushchih v usloviyah urbanizirovannyh territorij / M.F. Ryskulov [i dr.] // Orenburgskij medicinskij vestnik. 2019. Т. 7. № 1 (25). S. 57–61.
5. El-Shahat A.E., Gabr A., Meki A.R. et al. Altered testicular morphology and oxidative stress induced by cadmium in experimental rats and protective effect of simultaneous green tea extract. International Journal of Morphology. 2009; 27(3): 757–764. DOI: 10.4067/S0717-95022009000300020.
6. Ouies S.M., Ahmed S.R., Bassit A.S. Effect of lead acetate on the ovarian growth in the pre-pubertal and pubertal periods in the offspring of albino rats and the possible protective role of nigella sativa oil. Egyptian Journal of Histology. 2021;44(3):814–827. DOI: 10.21608/EJH.2020.44558.1366.
7. Vom Saal FS, Vandenberg LN. Update on the Health Effects of Bisphenol A: Overwhelming Evidence of Harm. Endocrinology. 2021;162(3):bqaa171. DOI: 10.1210/endo/bqaa171.
8. Mel'nik S.A. Izuchenie korrelyacii mezhdru nekotorymi morfo-metricheskimi parametrami samcov laboratornyh myshej // Nauka i sovremennost'. 2010. № 2-1. S. 33–37.
9. 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.
10. Arzamascev E.V., Gus'kova T.A., Berezovskaya I.V. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo dejstviya farmakologicheskikh ve-schestv / pod red. R.U. Habrieva. M.: Medicina, 2005. S. 41–54.
11. Gus'kova T.A. Doklinicheskoe toksikologicheskoe izuchenie le-karstvennyh sredstv kak garantiya bezopasnosti provedeniya ih klinicheskikh issledovanij // Toksikologicheskij vestnik. 2010. № 5 (104). С. 2–6.
12. Patent na izobretenie № RU 2722988 ot 19.11.2019. Sposob modelirovaniya prokancerogenogo dejstviya fulvestranta na yaichniki potomstva zhenskogo pola u laboratornyh myshej / Sulajmanova R.T., Murzabaev H.H., Rahmatullina I.R. Zayavl. 2019.11.19; opubl. 2020.06.05.
13. Sootnoshenie vozrastov osnovnyh laboratornyh zhivotnyh (myshej, krysov, homyachkov i sobak) i cheloveka: aktual'nost' dlya problemy vozrastnoj radiochuvstvitel'nosti i analiz opublikovannyh dannyh / A.N. Koterov [i dr.] // Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. 2018. Т. 63. № 1. С. 5–27. DOI: 10.12737/article\_5a82e4a3908213.56647014.
14. Dutta S., Sengupta P. Men and mice: relating their ages // Life Sci. 2016. № 152. P. 244–248.

15. *Flurkey K., Currer J.M., Harrison D.E.* The mouse in aging research // In: *The Mouse in Biomedical Research*. 2nd Edition. Ed. by *J.G. Fox et al.* American College Laboratory Animal Medicine. – Burlington, MA: Elsevier. 2007. P. 637–672.

Статья принята к публикации 15.03.2023 / The article accepted for publication 15.03.2023.

Информация об авторах:

**Андрей Николаевич Квочко**, заведующий кафедрой физиологии, хирургии и акушерства, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН

**Римма Тагировна Сулайманова**, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин, кандидат биологических наук, доцент

Information about the authors:

**Andrey Nikolaevich Kvochko**, Head of the Department of Physiology, Surgery and Obstetrics, Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences

**Rimma Tagirovna Sulaimanova**, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Candidate of Biological Sciences, Docent

