

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ, ПРОЦЕССЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ОРГАНЫ КРЫС-САМОК

С.А. Лебедева*, А.А. Спасов, Л.И. Бугаева, А.В. Смирнов,
В.А. Толокольников, Т.М. Бундикова

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета

РЕЗЮМЕ: В экспериментах на крысах-самках моделировали магнийдефицитное состояние с использованием 8-недельного назначения диеты («ICN Biomedicals Inc.», Aurora, Ohio, США). Установлено, что недостаток магния в пище приводил к постепенному ухудшению общего состояния крыс, снижению прироста их массы тела и активации двигательного поведения в клетке и тесте «открытое поле». При достижении магнийдефицитного состояния в эстральной цикличности у крыс-самок отмечалось снижение частоты встречаемости фазы эструс и повышение частоты встречаемости фазы проэструс. У этих самок в половом поведении (установка половое поведение) прослеживалось повышение процептивного поведения и угнетение рецептивного, а в процессах зачатия □ повышение индекса беременности, но угнетение процессов вынашивания плодов (повышалась эмбриональная гибель и снижалась плодовитость). Полагаем, что снижение фертилизующих свойств у самок с возникшим алиментарным магнийдефицитным состоянием обусловлено трофическими изменениями в эндометрии и миометрии, зафиксированные морфометрическими исследованиями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: поведение крыс, половое поведение, эстральный цикл, гипомagneзиемия матки.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дефицит магния представляет собой актуальную проблему, так как может осложнять или быть причиной снижения умственной работоспособности, развития утомления, раздражительности, слабости, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (Спасов и др., 2011б), проведения импульсов по нервным волокнам и процессов сокращения мышц, судорог, потери аппетита, бессонницы (Спасов, 2000; Смирнов, 2008; Спасов и др., 2011а; 2012; Меньшиков, 2012; Лебедева и др., 2013а; 2013б). Среди женщин дефицит магния встречается на 20–30% чаще (Царькова, 2010), чем у мужчин, и может быть причиной нарушений в процессах овуляции (Ходжаева, Гурбанова, 2009), развития дисменореи, патологий шейки матки (Спасов и др., 2008; Каладзе, Бабак, 2009; Толокольников и др., 2012; Сысуев и др., 2013). При этом в доступной научной литературе экспериментальных данных, доказывающих повреждающее влияние гипомagneзиемии на процессы репродукции, представлено недостаточно.

В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение влияния дефицита магния у крыс-самок на поведенческие мотивации, овуляторную цикличность, процессы зачатия и патоморфологические изменения в матке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 100 нелинейных, половозрелых крысах-самках, 3,5-месячного возраста с исходной массой 190,0–200,0 г, доставленных из питомника Волгоградского научно-исследовательского противочумного института. В периоды 2-недельного карантина и проведения эксперимента содержание животных и все манипуляции на них проводились в строгом соответствии с международными нормами и правилами по работе с позвоночными лабораторными животными.

Для проведения экспериментов крысы были разделены на две группы: опытную и контрольную. Опытная группа – 60 особей, в течение восьми недель находилась на магнийдефицитной диете («ICN Biomedicals Inc.», Aurora, Ohio, США) с добавлением 3,5% полиминеральной смеси AIN-76, из которой был исключен магний, диета замешивалась на деионизированной воде. Контрольная группа – 40 интактных самок, находилась на полноценной диете с содержанием магния оксида из расчета 500 мг/кг полиминеральной смеси.

Скорость и глубину развития гипомagneзиемии у крыс-самок контролировали по уровню магния в плазме крови и эритроцитах. Кровь у животных забирали из подъязычной вены каждые две недели. Уровень магния определяли спектрофотометрическим методом по цветной реакции с

* Адрес для переписки:

Лебедева Светлана Александровна
E-mail: lebedeva.farm@mail.ru

титановым желтым (Руководство..., 2012). Критерием развития гипомagneзиемии считали снижение магния в эритроцитах ниже 1,7 ммоль/л.

В период проведения эксперимента у самок оценивали общее состояние (поведение, состояние шерстного и кожного покровов, слизистых), прирост массы тела.

При достижении гипомagneзиемии (окончание восьмой недели дачи диеты) у крыс-самок исследовали поведенческие мотивации, овуляторный цикл и процессы зачатия, проводили патоморфологические исследования яичников и небеременной матки. В спектр поведенческих мотиваций входили исследования по изучению поведенческой активности и полового поведения.

Поведенческую активность у животных изучали в тесте «открытое поле» (Лебедева и др., 2013б), где учитывали: число пересеченных квадратов – горизонтальная активность; число вертикальных стоек – вертикальная активность; число заглядываний в напольные отверстия – исследовательская активность; число актов груминга; число актов дефекаций – исследовательская активность, а также регистрировали время выхода из центра (с) и число посещений центральной зоны.

Половое поведение у самок в паре с интактным самцом исследовали в «площадке зоосоциальных предпочтений» (Лебедева и др., 2013а) в течение одного часа, где оценивали процептивное поведение (по длительности латентного периода первого подхода самки к самцу и общей длительности половой активности) и рецептивное поведение (по числу подходов самки к самцу и числу ее покрытий).

Овуляторный цикл исследовали в течение 10 дней по вагинальным мазкам самок, при микроскопии которых определяли (в днях) частоту встречаемости следующих фаз эстрального цикла: эструс, диэструс, метаэструс и проэструс.

После поведенческих исследований часть самок (1/3 часть) подвергали эвтаназии (метод дислокации шейных позвонков). На вскрытии у этих самок выделяли матку и яичники для проведения патоморфологических исследований.

Другую часть самок использовали для оценки процессов зачатия. С этой целью самок (опытной и контрольной групп) ссаживали с интактными самцами на период 10 дней, в соотношении 2:1. На 20-й день (от первого дня подсадки) всех самок подвергали эвтаназии методом дислокации шейных позвонков. На вскрытии у этих самок определяли наличие беременности, рассчитывали индекс беременности. У беременных самок в яичниках подсчитывали количество желтых тел, в рогах матки – количество мест имплантации плодов и резорбций. По антенатальному развитию плода определяли возраст плода и соответственно день зачатия, рассчитывали до- и постимплантационную гибель.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. О достовер-

ности результатов судили по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам наблюдений за опытной группой животных в первые 3–4 недели эксперимента установлено отсутствие существенных изменений в общем состоянии и приросте массы тела, при этом у самок в опытной группе повышалась подвижность и эмоциональность. На второй месяц эксперимента у крыс-самок, содержащихся на диете без солей магния, отмечалось ухудшение состояния шерстного покрова (потускнение, снижение опрятности) и его урежение, гиперемия открытых участков кожных покровов. Реакции на внешние раздражители были повышенными, прирост массы тела был положительным, но ниже контрольных значений. По результатам измерений уровня магния отмечена постепенная динамика его понижения у крыс в опытной группе, по окончании 8-недельного периода эксперимента уровень магния у этих крыс достоверно снизился в плазме крови на 34,2% (что составляет 0,89 ммоль/л), а в эритроцитах – на 25,7% (что составляет 1,61 ммоль/л).

На данный период эксперимента при изучении эстрального цикла у крыс-самок в опытной группе относительно контрольной зафиксировано отчетливое урежение частоты встречаемости фазы эструс на 43,3% ($p < 0,01$) и повышение частоты встречаемости фазы проэструс в 2,2 раза ($p < 0,05$). Одновременно у этих самок выявлялись тенденции увеличения частоты встречаемости фаз диэструс (на 50,0%, $p > 0,05$) и метаэструс (на 33,3%, $p > 0,05$). Известно, что в смене фаз эстрального цикла лежат нейрогуморальные механизмы основного обмена таких половых гормонов, как эстрогенов и гестагенов (Ходжаева, Гурбанова, 2009; Царькова, 2010). В этой связи предположили, что снижение частоты встречаемости фазы эструс, вероятно, может свидетельствовать о замедлении у опытных крыс секреции эстрогенов и повышении секреции фолликулостимулирующего гормона, что возможно и сказалось на пролонгировании (повышении встречаемости) у них фаз диэструс и проэструс. Соответственно данные изменения могут сказываться и на организации поведенческих мотиваций, и на процессах фертильности животных.

При изучении поведенческой активности в тесте «открытое поле» у крыс-самок с гипомagneзиемией относительно контрольной группы прослеживалось повышение горизонтальной активности (на 44%, $p < 0,05$), вертикальных стоек (на 89,4%, $p < 0,05$), исследовательской активности (на 83,9%, $p < 0,05$). При этом число заходов в центр повышалось в 1,2 раза, а эмоциональное поведение отчетливо понижалось (табл. 1).

Результаты изучения полового поведения, представленные табл. 2, позволили обнаружить у крыс-самок с магнидефицитным состоянием по-

вышение процептивной половой активности, но снижение рецептивной. Так, относительно контрольной группы у самок в опытной группе укорачивался латентный период первого подхода к интактному самцу на 91,03% ($p < 0,05$), при этом

период половой активности достоверно увеличился на 40,3%, а число эмоциональных половых подходов к самцу и лордозов у опытных самок снижалось на 13,1% ($p < 0,05$) и 90,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 1. Поведение крыс-самок, находящихся на 8-недельной магнидефицитной диете, в тесте «открытое поле», $M \pm m$ (%)

Вид активности (число актов на 1 особь)	Контроль (интактный)	Опыт (диета без солей магния)
Горизонтальная	19,10±3,23	27,50±2,27* (43,98)
Вертикальная	4,70±0,93	8,90±1,52* (89,36)
Исследовательская	3,10±0,85	5,70±0,83* (83,87)
Грумминг	2,80±0,44	1,90±0,69 (32,57)
Дефекации	5,30±1,20	1,50±0,37* (-71,70)
Число заходов в центр	0,90±0,35	2,00±0,39* (122,22)
Время выхода из центра, с	18,00±4,06	6,90±1,10* (-61,67)

Примечание: * – результаты достоверны относительно контроля при $p < 0,05$.

Таблица 2. Половое поведение крыс-самок, находящихся на 8-недельной магнидефицитной диете, $M \pm m$ (%)

Исследуемая группа	Длительность, с		Число	
	Латентный период	Период половой активности	подходов к самцу	лордозов
Контроль (интактный)	96,67±17,33	79,33±5,78	20,33±1,20	3,67±0,67
Опыт, (диета без солей магния)	8,67±1,20* (-91,03)	111,33±5,21* (40,34)	17,67±5,78 (-13,11)	0,33±0,33* (-90,91)

Примечание: * – см табл. 1.

Ослабление рецептивных половых мотивации у крыс-самок, находящихся на 8-недельной безмагниевого диете, вероятно, также может быть следствием снижения уровня эстрогенов в крови. Данное предположение нашло свое отражение и в исследованиях по зачатию, результаты которых (табл. 3) позволили обнаружить повышение индекса беременности у крыс-самок в опытной группе на 18,8% ($p > 0,05$), но снижение индекса зачатия на 28,6% ($p > 0,05$). При этом у самок в опытной группе количество желтых тел беременности не различалось с контрольными значениями, но достоверно повышалась эмбриональная гибель (доимплантационная – на 131,3% и постимплантационная – в 33,3 раза), снижение плодовитости (число имплантированных эмбрионов снижалось на 49,2%, $p < 0,01$) и отставание сроков зачатия в среднем на 9,7 дней относительно группы контроля.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о наличии угнетения процессов зачатия и антенатального развития эмбрионов у крыс с алиментарной гипомagneзиемией. Установлено, что индекс беременности у этих самок не изменялся относительно контроля, но снижалось качество зачатия, что и способствовало повышению эмбриональной гибели (до и после им-

плантации) и снижению плодовитости. Данные изменения у опытных крыс-самок, вероятно, могут свидетельствовать о возникшей у них эндотелиальной дисфункции миометрия, что в последствии было обнаружено результатами патоморфологических исследований.

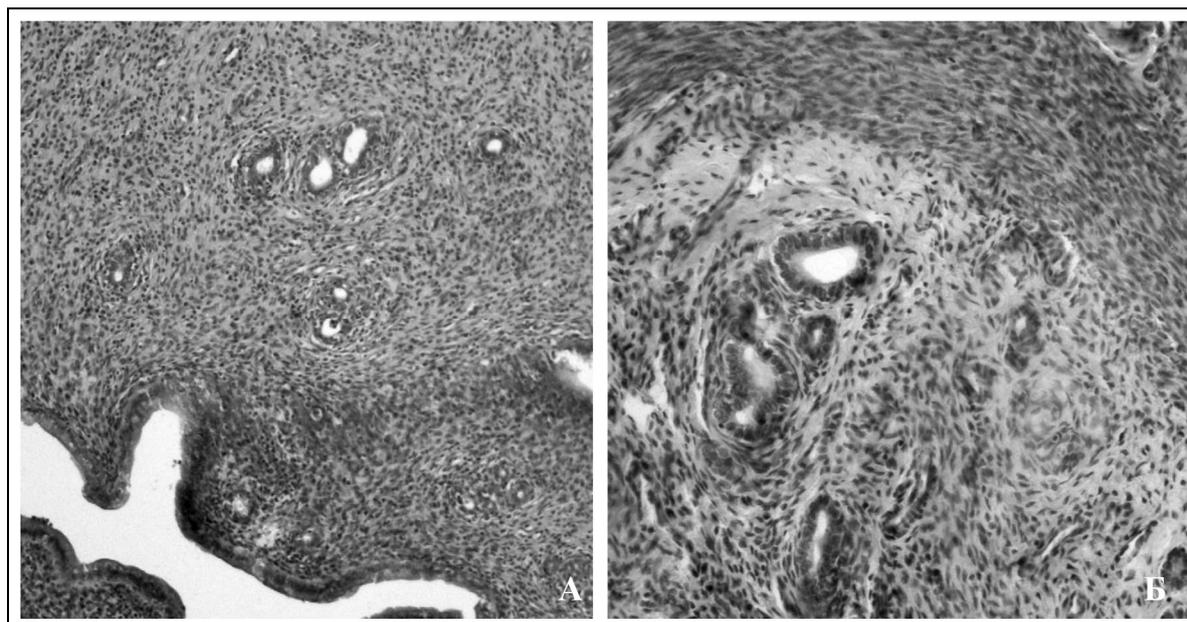
При патоморфологическом изучении небеременной матки животных, находившихся на безмагниевого диете, установлено, что структурные изменения были неспецифическими и преимущественно характеризовались отеком и дистрофией клеток. При оценке эктоцервикса обнаружена очаговая отслойка клеток и выявлены единичные структуры, подобные акантоцитическим.

Эндометрий соответствовал фазе эструса с базальным расположением ядер, овальной формы, неравномерным распределением хроматина и преимущественно одним ядрышком. Со стороны цитоплазмы отмечалась незначительная зернистость за счет равномерного распределения белковых гранул. Однако были выявлены участки дистрофических изменений в виде набухания и массивной вакуолизации клеток со смещением ядер к центру и их более светлым прокрашиванием. Подлежащая эндометриальная строма плотная, отечная. Аналогичные изменения наблюдались и в эпителии желез.

Таблица 3. Процессы зачатия у крыс-самок, находящихся на 8-недельной магнийдефицитной диете ($M \pm m$)

Исследуемые параметры (на 1 самку)	Контроль (интактный) (n=13)	Опыт (диета без солей магия) (n=11)
Желтые тела, шт.	13,31±0,50	13,36±0,91
Места имплантаций, шт.	10,54±0,49	7,55±1,31*
Число резорбций, шт.	0,15±0,10	2,00±0,86*
Доимплантационная гибель плодов, %	19,64±4,15	45,44±8,29**
Постимплантационная гибель плодов, %	1,21±0,83	39,87±12,18**
Число плодов, шт.	10,38±0,43	5,55±1,50**
живых	10,31±0,44	5,09±1,36**
мертвых	0,08±0,08	0,45±0,31
Возраст плодов, дни	16,38±1,13	12,82±0,93*
Весовой коэффициент яичников, %	0,051±0,0046	0,046±0,0043
Вес яичников, мг	0,15±0,01	0,12±0,01
Индекс беременности, %	85,5	100

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ достоверно по сравнению с контролем.



Матка контрольной крысы (А); вакуольная дистрофия гладких миоцитов, отек межмышечного пространства, единичные эозинофилы при наличии алиментарного дефицита магния (Б); окр. гематоксилином и эозином; ув. $\times 400$

Миометрий характеризовался появлением дистрофических изменений миоцитов с вакуолизацией цитоплазмы, отеком межмышечного пространства и полнокровием сосудов микроциркуляторного русла (эндотелиоциты с эозинофильной зернистостью). Ядра миоцитов были с четко определяемыми ядрышками. В строме количество эозинофилов по сравнению с контрольной группой статистически значимо снижено в 10,7 раз (рисунок). В прилежащих нервных сплетениях наблюдался умеренный периневральный отёк и ваку-

ольная дистрофия отдельных нейронов. Периметрий сохранен и представлен одним слоем мезотелиоцитов.

По результатам морфометрических исследований (табл. 4) выявлено наличие достоверных изменений в таких морфометрических показателях тканей матки опытных крыс, как толщина эндометрия, объемная доля (ОД) ядер однослойного столбчатого эпителия эндометрия, ОД маточных желез, высота экзокриноцитов, толщина миометрия, ОД ядер гладких миоцитов и ОД эозинофи-

лов в эндометрии и миометрии (Банин, Быков (ред), 2009; Шкурупий и др., 2010; Maupard, Karumanchi, 2011; Takaya, Kaneko, 2011).

Установлено, что при дефиците магния у крыс толщина эндометрия достоверно превышала (в 0,6 раза) показатели контрольной группы, а объемная доля ядер однослойного столбчатого эпителия снижалась в 1,1 раза. При исследовании ОД маточных желез было выявлено еще большее снижение данного показателя относительно контроля – в 3,1 раза. Высота экзокриноцитов маточных

желез у крыс с алиментарной гипомagneзиемией увеличивалась в 3,2 раза по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе, а величина ядер экзокриноцитов незначительно варьировала (в 1,5 раза, $p>0,05$) по сравнению с контролем. При определении ОД ядер гладких миоцитов было установлено, что данный показатель у крыс с гипомagneзиемией увеличивался в 1,2 раза, а ОД эозинофилов эндометрия и миометрия снизились по сравнению с контролем в 10,9 и 11,6 раз соответственно.

Таблица 4. Показатели морфометрического исследования матки у крыс с наличием алиментарного дефицита магния

Морфометрические показатели	Исследуемая группа	
	Контроль (интактный)	Опыт (диета без солей магния)
Толщина эндометрия, мкм	208±12,5	358±17,9*
Высота однослойного столбчатого эпителия эндометрия, мкм	15,5±2,04	15,0±3,05
ОД ядер клеток однослойного столбчатого эпителия эндометрия, мкм	36±2,1	31,2±1,6*
ОД маточных желез, %	11,4±0,7	3,7±0,2*
Высота экзокриноцитов маточных желез, мкм	7,5±1,3	24,6±4,3*
ОД ядер экзокриноцитов, %	65±3,9	43±3,1*
Толщина миометрия, мкм	523±41,8	316±12,6*
ОД ядер гладких миоцитов, %	42,6±1,7	52,1±1,0
ОД лимфоцитов, %	0,14±0,06	0,24±0,08
ОД эозинофилов, %:		
эндометрий	8,7±0,03	0,81±0,01
миометрий	2,43±0,01	0,21±0,01

Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.

ВЫВОДЫ

1. Снижение уровня магния в эритроцитах и плазме крови крыс-самок до значений 1,7 и 0,89 ммоль/л соответственно способствует ухудшению общего состояния, нарушению эстральной цикличности (снижает частоту фазы эструс и повышает частоту встречаемости фаз проэструс и диэструс), снижению рецептивного полового поведения и ухудшению плодовитости и качества зачатия.

2. Можно предположить, что выявленные изменения обусловлены, с одной стороны: нарушением обмена половых гормонов, способствующих депривации эмоционального и рецептивного поведения; изменением в эстральной цикличности в сторону активации встречаемости фаз проэструс и диэструс и урежением фазы эструс; угнетением процессов зачатия; с другой – нарушением функциональной способности эндометрия и миометрия к процессу вынашивания плода, что и способствовало повышению пред- и постимплантационной гибели плодов и снижению плодовитости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Банин В.В., Быков В.Л. (ред). Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов. М. 2009. 272 с.

(Banin V. V., Bykov V. L. (Eds). [Terminologia Histologica. International terms on cytology and histology with the official list of Russian equivalents]. Moscow. 2009 (in Russ.)).

Бугаева Л.И., Спасов А.А., Кузубова Е.А. Влияние препарата бромантан на половое поведение и процессы зачатия у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2004. Т. 67. № 3. С. 58–60.

(Bugueva L.I., Spasov A.A., Kuzubova E.A. [Influence of bromantan drug on sexual behavior and conception processes in rats]. Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2004, 67(3):58–60 (in Russ.)).

Каладзе Н.Н., Бабак М.Л. Физиологическая роль ионов магния в организме человека и патогенетические проявления его дефицита. Современная педиатрия. 2009. Т. 6. № 28. С. 147–153.

(Kaladze N. N., Babak M. L. [Physiological role of magnesium ions in the human organism and pathogenetic manifestations of its deficiency]. *Sovremennaya pediatriya*. 2009, 6(28):147–153 (in Russ.)).

Лебедева С.А., Бугаева Л.И., Спасов А.А., Озеров А.А. Влияние препарата Mg L-аспарагинат+В6 на антенатальное развитие плодов. Вестник ВолГМУ: материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании новых лекарственных средств». Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2013а. С. 67–68.

(Lebedeva S.A., Bugaeva L.I., Spasov A.A., Ozerov A.A. [Influence of Mg L-asparaginate+B6 on antenatal development of fetuses]. *VolSMU Bulletin: Materials of V All-Russian scientific-practical seminar of young scientists with international participation "Genomic and proteomic technologies in creation of new remedies"*. Volgograd: Izd-vo VolGMU. 2013:67–68 (in Russ.)).

Лебедева С.А., Бугаева Л.И., Озеров А.А., Спасов А.А. Эмбриотропные свойства очищенного минерала бишофит. Сборник: IV съезд токсикологов России. Москва, 6–8 ноября. 2013б. С.280–283.

(Lebedeva S.A., Bugaeva L.I., Ozerov A.A., Spasov A.A. [Embryotropic features of purified bishofite drug]. *Proc. of IV Congress of Russian Toxicologists*. Moscow, 6–8 November. 2013:280–283 (in Russ.)).

Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Меди, 1987.

(Menshikov V.V. [Laboratory methods of investigation in clinics]. Moscow: Medi. 1987 (in Russ.)).

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Тула: ЗАО «Гриф и К», 2012. С. 941. ([Guidelines for pre-clinical trials of medicinal products]. Part 1. Tula: ЗАО «Grif i K», 2012 (in Russ.)).

Смирнов А.В., Паньшин Н.Г., Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитонов М.В. Структурные изменения эндотелия сосудов сердца у крыс при дефиците магния. Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9. Вып.1–2. С. 29–30.

(Smirnov A.V., Panshin N. G., Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kharitonova M.V. [Structural changes of heart vessel endothelium in rats under magnesium deficiency]. *Trace Elements in Medicine (Moscow)*. 2008. 9(1–2):29–30 (in Russ.)).

Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград. 2000. 272 с.

(Spasov A.A. [Magnesium in medical practice]. Volgograd. 2000 (in Russ.)).

Спасов А.А., Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонов М.В. Особенности центральной нейромедиации у животных в условиях алиментарного дефицита магния и после его коррекции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94. №7. С.822–833.

(Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., Kharitonova M.V. [Peculiarities of central neuromediation in animals under conditions of magnesium deficiency and

after its correction]. *Russian Journal of Physiology*. 2008. 94(7):822–833 (in Russ.)).

Спасов А.А., Иежица И.Н., М.В. Харитонов М.С. Влияние солей магния на течение экспериментального кальций-оксалатного уролитиаза. Урология. 2011б. № 2. С. 23–29.

(Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kharitonova M.V., Kravchenko M.S. [Influence of magnesium salts on clinical course of experimental calcium-oxalate urolithiasis]. *Urology*. 2011, 2:23–29 (in Russ.)).

Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитонов М.В., Желтова А.А. Нарушение обмена магния и калия и его фармакологическая коррекция. Вестник Оренбургского гос. ун-та. 2011а. № 15(134). С.131–135.

(Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kharitonova M.V., Zheltova A.A. [Impairment of magnesium and potassium exchange and its pharmacological correction]. *Vestnik of Orenburg State University*. 2011, 15(134):131–135 (in Russ.)).

Спасов А.А., Смирнов А.В., Снигур Г.Л., Шмидт М.В., Евсюков О.Ю., Толокольников В.А., Харитонов М.В., Желтова А.А., Бугаева Л.И., Лебедева С.А. Структурные изменения в системе «гипоталамус-гипофиз-яичники-матка» при моделировании алиментарного дефицита магния. Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. XIX. № 2. С. 230–234.

(Spasov A.A., Smirnov A. V., Snigur G. L., Shmidt M. V., Yevsyukov O. Yu., Tolokolnikov V. A., Kharitonova M.V., Zheltova A.A., Bugaeva L.I., Lebedeva S.A. [Structural changes in the "hypothalamus-hypophysis-ovaries-uterus" system under modeling of dietary magnesium deficiency]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2012. T. 19(2):230–234 (in Russ.)).

Сысуйев Б.Б., Иежица И.Н., Лебедева С.А. Изучение токсичности пероральных форм раствора минерала бишофит. Фундаментальные исследования. 2013 № 3–4. С. 680–683.

(Sysuev B.B., Iezhitsa I.N., Lebedeva S.A. [A study on toxicity of oral forms of mineral bishofite solution]. *Fundamental'nye issledovanija*. 2013, (3–4):680–683 (in Russ.)).

Толокольников В.А., Смирнов А.В., Бугаева Л.И., Лебедева С.А., Бундикова Л.И., Кириченко Л.Н. Моделирование дефицита магния как способ оценки патоморфологических изменений в кровеносных сосудах матки и яичников. Вестник ВолГМУ: материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии направленный поиск лекарственных средств». Волгоград: изд-во ВолГМУ, 2012. С. 213–214.

(Tolokolnikov V.A., Smirnov A.V., Bugaeva L.I., Lebedeva S.A., Bundikova T.M., Kirichenko L.N. [Modeling of magnesium deficiency as a method of assessment of pathomorphological changes in blood vessels of ovaries and uterus]. *VolSMU Bulletin: Materials of IV All-Russian scientific-practical seminar of young scientists with international participation "Modern problems of medicinal chem-*

istry directed search remedies". Volgograd: Izd-vo VolGMU. 2012:213–214 (in Russ.)).

Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. Дефицит магния, недифференцированные дисплазии соединительной ткани и истимико-цервикальная недостаточность. Проблемы репродукции. 2009. № 2. С. 97–100.

(Khodzhaeva Z.S., Gurbanova S.R. [Magnesium deficiency, non-differentiated dysplasia of connective tissue and the isthmico-cervical insufficiency]. Problemy reproduktiv. 2009, 2:97–100 (in Russ.)).

Царькова М.А. Применение магниесодержащих препаратов при невынашивании беременности. Гинекология. 2010. Т. 12. № 6. С. 49–51.

(Tsarkova M.A. [Use of magnesium-containing drugs in noncarrying of pregnancy]. Gynecology. 2010, 12(6):49–51 (in Russ.)).

Шкурупий В.А., Обединская К.С., Надеев А.П. Исследование структурных изменений в миометрии при многократных беременностях и в процессе инволюции матки у мышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149. №5. С.487–491.

(Shkurupiy V.A., Obedinskaya K.S., Nadeev A.P. [Investigation of structural changes in myometrium at multiple pregnancies and involution of uterus in mice]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010, 149(5):487–491 (in Russ.)).

Maynard S.E., Karumanchi S.A. Angiogenic Factors and Preeclampsia. Semin Nephrol. 2011, 1(1):33–46.

Takaya J., Kaneko K. Small for gestational age and Magnesium in cord blood platelets: Intrauterine Magnesium Deficiency May Induce Metabolic Syndrome in Later Life. J Pregnancy. 2011: 270–474.

INFLUENCE OF MAGNESIUM DEFICIENCY ON BEHAVIORAL ACTIVITY, FERTILITY AND REPRODUCTIVE ORGANS IN FEMALE RATS

**S.A. Lebedev, A.A. Spasov, L.I. Bugaeva, A.V. Smirnov,
V.A. Tolokolnikov, T.M. Bundikova**

Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov sq. 1a, Volgograd, 400131

ABSTRACT: Magnesium deficiency is now a topical issue and is more common in women than in men. In this regard and our experiments have been carried out.

In experiments on female rats magnesium-deficient state was simulated using administration of an 8-week diet (ICN Biomedicals Inc.; Aurora, Ohio, USA). It was found that a lack of magnesium in the diet leads to a gradual deterioration of the general condition of rats, reduced growth of their body weight and activation of motor behavior both in the cell and «open field» test. Upon reaching magnesium deficient status, in the estrous cyclicity of female rats the prevalence of estrus phase was decreased while prevalence of proestrus phase was increased. In sexual behavior of these females (sexual behavior setting) proceptive behavior was increased while receptive one was depressed. In the conception processes there was observed an increase of the pregnancy index, but depression of gestation processes (increased embryo mortality and decreased fecundity). We believe that the decline of fertility properties in females with the magnesium-deficient nutritional status is due to trophic changes in the endometrium and myometrium, which was fixed in a subsequent morphometric investigation.

KEYWORDS: rat behavior, sexual behavior, estrous cycle, hypomagnesemia, uterus.