

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ КАРФЕДОНА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМОК-КРЫС

Т. В. Хамидова¹, Ю. Л. Чигиринский²

На крысах-самках карфедон (50 мг/кг в течение двух недель) увеличивал весовые коэффициенты яичников и индекс беременности без изменения сроков зачатия и показателей эмбрионального развития их потомства. Карфедон снижал опосредуемую н-холинорецепторами активность ЦНС и не оказывал дофаминомиметического действия.

Ключевые слова: карфедон, производные ГАМК, репродуктивная функция, фертильность, эмбриональные показатели потомства, фенамин, ареколин, никотин

ВВЕДЕНИЕ

Известно о наличии ГАМК-ергической регуляции органов женской репродуктивной системы: яичников, матки, яйцеводов [12] и способности некоторых производных ГАМК оказывать влияние на репродуктивную функцию животных [13, 15]. Пирацетам, циклический аналог ГАМК, используемый в клинике, повышает гонадотропную активность гипофиза и стимулирует рост органов репродуктивной системы у неполовозрелых крыс [13], а также снижает количество желтых тел беременности у крыс- самок [15]. В механизме действия производных ГАМК при однократном воздействии участвуют моноаминергические системы, при этом изменения кругооборота ацетилхолина выражены в меньшей степени [1, 8]. Карфедон, фенильное производное пирролидона, циклического аналога ГАМК, проявляет ноотропные и вазоактивные свойства [11, 14]. Препарат при однократном введении активизирует ГАМК-ергическую систему [7, 14]. На основании изложенного можно предположить влияние карфедона на репродуктивную функцию крыс-самок и активность моноамин- и холинергической медиаторных систем.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния карфедона на репродуктивную функцию крыс-самок и нейромедиаторную активность в ЦНС для выяснения некоторых аспектов центрального механизма действия.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 84 половозрелых белых крысах-самках массой 150 – 300 г. Контрольную группу составили интактные крысы-самки (46 особей). Подопытным крысам-самкам (38 особей) вводили ежедневно в течение двух не-

дель (соответствует 3 – 4 эстральным циклам) в желудок карфедон в дозе 50 мг/кг [14]. В период применения вещества у подопытных самок оценивали общее состояние животных, их шерстный покров, определяли динамику прироста массы тела по отношению к исходным данным. У контрольных и подопытных крыс-самок исследовали изменение эстральной цикличности по вагинальным мазкам, которые забирали в одно и то же время суток в течение 10 дней. По окончании курса карфедона у крыс оценивали поведенческую активность в тесте “открытое поле” [6]. На самках, получавших карфедон в течение двух недель, выполняли 2 серии экспериментов. В 1-й серии проводили спаривание подопытных животных в следующих вариантах: 1-й (контроль): к интактным самкам подсаживали интактных самцов; 2-й: самок, получавших карфедон, спаривали с интактными самцами. По окончании 12-дневного спаривания самцов отсаживали от самок. На 21-й день от начала спаривания самок под эфирным наркозом умерщвляли. На вскрытии у особей определяли наличие беременности. У забеременевших животных подсчитывали количество желтых тел беременности, мест имплантации и плодов. На основании полученных данных рассчитывали индекс беременности, а также до- и постимплантационную гибель плодов. У незабеременевших особей выделяли яичники и определяли их весовые коэффициенты. Часть самок не участвовала в спаривании и через 5 нед после прекращения воздействия карфедоном у них также определяли весовые коэффициенты яичников. Во 2-й серии экспериментов у подопытных крыс-самок оценивали эффекты веществ-анализаторов в тестах “фенаминовой стереотипии” (10 мг/кг фенамина, внутрибрюшинно) [17], “ареколинового тремора” (15 мг/кг ареколина, внутрибрюшинно), “никотинового гиперкинеза” (1,2 мг/кг никотина, внутрибрюшинно) [16]. Статистическую достоверность различий между опытными и контрольными группами оценивали по методу Стьюдента [9] на IBM совместимом компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Карфедон при курсовом введении не влиял на интегральные показатели состояния подопытных самок. При этом динамика массы тела самок, получавших карфедон, была на уровне контрольной группы. Двигательно-поведенческая активность подопытных самок также не отличалась от контрольных животных.

В 1-й серии экспериментов у самок, получавших карфедон, весовые коэффициенты яичников превышали контрольный уровень в среднем на 133,3 %,

¹ НИИ фармакологии, Волгоградская медицинская академия, Волгоград, 400066, пл. Павших борцов, 1.

² Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, 400131, пр. им. В. И. Ленина, 28.

Таблица 1. Влияние карфедона (при двухнедельном введении) на функциональные показатели репродуктивной функции самок крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Карфедон, 50 мг/кг
Весовые коэффициенты яичников, %	0,06 ± 0,004 (8)	0,14 ± 0,018* (11)
Индекс беременности, %, подсажено/беременных	28,1 ± 8,80 (31/9)	70,0 ± 10,95* (9/6)
Срок зачатия, дни	5,39 ± 0,65 (18)	6,33 ± 0,87 (6)

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4 * — изменения достоверны по отношению к контрольной группе при $p < 0,05$. В скобках — количество животных, использованных в эксперименте.

$p < 0,05$ (табл. 1). Индекс беременности у подопытных самок был выше в среднем в 2,5 раза ($p < 0,05$), чем в группе контрольных животных, при этом сроки зачатия не изменялись. Через 5 нед после отмены карфедона весовые коэффициенты яичников подопытных самок снижались на 28,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. С представленными результатами согласуются изменения эстральной цикличности. У крыс, получавших карфедон, наблюдали тенденцию увеличения фазы эструса в среднем на 30,8 % по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

На основании приведенных данных можно предположить, что введение карфедона крысам-самкам в дозе 50 мг/кг в течение двух недель приводит к стимуляции оси гипофиз-гипоталамус-гонады и предположительно реализуется увеличением синтеза или функциональной активности половых стероидов (эстрогенов, прогестин). Это соответствует данным о способности парацетама, также производного пирролидона, увеличивать массу гипофиза [13].

Чтобы оценить физиологическую значимость выявленных изменений, у забеременевших самок исследовали показатели зачатия. В группе животных, получавших карфедон, не было значительных колебаний количества желтых тел беременности, мест имплантации и плодов по сравнению с контролем. Постымплантационная гибель эмбрионов у них превышала контрольный уровень в среднем на 68 % без статистической значимости, что приводило к статистически незначимому снижению количества плодов на 12,7 %. Основываясь на этих результатах, можно предположить, что карфедон оказывает положительное действие на половые циклы самок, оптимизируя готовность организма крысы-самки к половому акту, оплодотворению яйцеклетки и увеличению индекса беременности. При этом не происходит повреждения механизмов, обеспечивающих развитие оплодотворенной яйцеклетки и ее имплантации.

Во 2-й серии экспериментов изучали действие карфедона на эффекты фенамина, ареколина и никотина, чтобы оценить нейромедиаторный статус исследуемых животных. Для анализа моноаминергических процессов в ЦНС после двухнедельного введения карфедона крысам-самкам исследовали влияние препара-

Таблица 2. Влияние карфедона (двухнедельное введение) на частоту проявлений стадий эстрального цикла у крыс-самок ($M \pm m$)

Вариант опыта	Средняя частота проявлений стадий, дни			
	проэструс	эструс	метаэструс	диэструс
Контроль (11)	3,1 ± 0,64	2,6 ± 0,63	3,6 ± 0,54	1,2 ± 0,40
Карфедон, 50 мг/кг (11)	2,7 ± 0,43	3,4 ± 0,74	3,2 ± 0,49	1,1 ± 0,51

та на эффекты однократного воздействия фенамина (табл. 3). Установлено, что длительность и выраженность фенаминовой стереотипии у крыс, получавших карфедон, не изменялась, но удлинялась продолжительность латентного периода на 86,1 % ($p < 0,05$) и укорачивалась длительность повышенной двигательной активности на 16,2 % ($p < 0,05$). В тесте “ареколиновый тремор” у самок после двухнедельного введения карфедона отмечали снижение холинергической активности. Продолжительность латентного периода увеличивалась на 66,7 %, на 33,7 % уменьшался общий период действия ареколина, незначительно снижалась выраженность тремора, отсутствовали судороги. Но эти изменения не достигали статистической значимости. Это может свидетельствовать, что карфедон при хроническом введении крысам-самкам не оказывает статистически значимого влияния на нейромедиаторную функцию ацетилхолина, опосредуемую мхолинорецепторами [10]. При введении никотина у самок, получавших исследуемый препарат, отмечали снижение продолжительности тремора в среднем на 40 % ($p < 0,05$) и периода общего действия никотина на 20 % ($p < 0,05$) (табл. 4) по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, после двухнедельного введения крысам-самкам карфедона у них не выявлено центрального дофаминомиметического эффекта. При этом отмечено снижение активности холинергических механизмов в ЦНС. Снижение чувствительности к ацетилхолину, обеспечиваемой н-холинорецепторами, является статистически значимым.

Следует обратить внимание на изменение латентного периода и периода повышенной двигательной активности в тесте “фенаминовой стереотипии”. На основании этих данных и анализа нейрохимических механизмов теста “фенаминовой стереотипии” [2] можно предположить, что при введении карфедона возможно изменение обмена норадреналина и адреналина. Ранее показано, что карфедон вмешивается в адренергические процессы симпатической нервной системы, увеличивая в надпочечниках концентрацию адреналина [18], а также активизирует ГАМК-ергическую систему [7, 14]. Как известно, рецепторы ГАМК локализованы на мембранах адренергических и холинергических нервных окончаний. Функция пресинаптических ГАМК_B-рецепторов, в частности, заключает-

Таблица 3. Влияние карфедона (двухнедельное введение) на эффекты фенамина у крыс-самок ($M \pm m$)

Вариант опытов	Длительность периодов, мин		
	латентного	повышенной двигательной активности	фенаминовой стереотипии
Контроль (5)	7,2 ± 1,53	35,8 ± 1,40	234,0 ± 10,33
Карфедон, 50 мг/кг (5)	13,4 ± 0,54*	30,0 ± 0,00*	223,0 ± 10,29

ся в торможении высвобождения дофамина, норадреналина, ацетилхолина [12]. Согласно экспериментальным данным, у грызунов норадренергические и адренергические нейроны включаются в стимуляцию овуляторного выброса ЛГ [4]. Поэтому возможно участие норадреналина и адреналина в регуляции репродуктивной функции самок при введении карфедона.

Отсутствие действия карфедона на дофаминергическую систему наблюдали и у самцов при хроническом введении, но это сопровождалось выраженными м- и н-холиномиметическими эффектами [15]. Можно предположить, несмотря на различную длительность курсового введения препарата самцам и самкам, универсальность в индифферентности дофаминергических механизмов к действию карфедона и наличие полового диморфизма в отношении холинергической системы.

ВЫВОДЫ

1. Карфедон (50 мг/кг) при введении крысам-самкам в течение двух недель увеличивает весовые коэффициенты яичников и фертильность животных.

2. Препарат не изменяет сроки зачатия и показатели эмбрионального развития потомства животных.

3. Карфедон снижает длительность никотинового гиперкинеза, изменяет продолжительность латентного периода и периода повышенной двигательной активности в тесте “фенаминовой стереотипии”, не влияет на период фенаминовой стереотипии и ареколиновый тремор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Х. Алликметс, А. М. Жарковский, Л. К. Ряго, *Целенаправленный поиск новых нейротропных препаратов*, Рига (1983), сс. 69 – 80.

Таблица 4. Влияние карфедона (двухнедельное введение) на эффекты никотина у крыс-самок ($M \pm m$)

Вариант опыта	Латентный период, мин	Продолжительность тремора, мин	Степень выраженности тремора, баллы	Общий период действия, мин
Контроль (4)	1,6 ± 0,38	2,0 ± 0	0,6 ± 0,22	29,6 ± 1,19
Карфедон, 50 мг/кг (5)	1,8 ± 0,18	1,2 ± 0,18*	0,2 ± 0,18	23,6 ± 1,34*

2. Э. Б. Арушанян, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 221 – 229 (1977).
3. В. Н. Бабичев, *Физиология гормональной рецепции*, Ленинград (1986), сс. 70 – 103.
4. В. Н. Бабичев, *Успехи физиологических наук*, 26(2)6 44 – 60 (1995).
5. Ю. С. Бородкин, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 400 – 404 (1970).
6. Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведению*, Высш. шк., Москва (1991), с. 210.
7. Т. А. Воронина, С. Б. Середнин, *Экспер. и клин. фармакол.*, 61(4), 3 – 9 (1998).
8. Ю. В. Галаев, С. А. Жуков, И. Н. Тюренков, В. А. Сажин, *Фармакология и клиническое применение нейроактивных кислот и их аналогов*, Волгоград, 37 (5), 29 – 34 (1985).
9. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1999), с. 459.
10. Б. Г. Катцунк, *Базисная и клиническая фармакология. Бином*, Невский диалект, Москва; Санкт-Петербург (1998), с. 138.
11. Г. В. Ковалев, *Ноотропные средства*, Волгоград (1990), с. 350.
12. П. В. Сергеев, Е. В. Соловьева, Н. Е. Карева, П. М. Сизов, *Хим.-фарм. ж.*, № 1, 4 – 7 (1995).
13. А. И. Терехина, О. Н. Круглова, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 69 – 72 (1987).
14. И. Н. Тюренков, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Казань (1987).
15. Т. В. Хамидова, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Волгоград (1999).
16. Н. А. Хараузова, *Избирательное действие лекарственных средств на ЦНС*, Ленинград (1958), сс. 104 – 128.
17. Е. И. Щелкунов, *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 628 – 633 (1964).
18. Н. М. Эрдни-Горяева, *Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов*, Волгоград (1985), сс. 5 – 41.

Поступила 24.09.03

EFFECT OF KARPHEDONE ON REPRODUCTION FUNCTION IN FEMALE RATS

T. V. Khamidova¹ and Yu. L. Chigirinskii²

¹ Pharmacology Department, Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical Academy, Ministry of Public Health of the Russian Federation, pl. Pavshikh Bortsov 1A, Volgograd, 400066 Russia

² Volgograd State Technical University, pr. Lenina 28, Volgograd, 400131 Russia

Karphedone treatment (50 mg/kg over a period of two weeks) increased the ovary weight coefficient and increased the gestation index in female rats, while not affecting the terms of pregnancy and the characteristics of embryo development. At the same time karphedone decreased nicotinic cholinoreceptor mediated CNS activity, but produced no dopaminergic action.