

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ КАРДОСТИНА НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС-САМОК

Е. Б. Лаврова, Е. А. Кузубова, Л. И. Бугаева, В. И. Петров,
И. А. Хейфец, Ю. Л. Дугина, О. И. Эпштейн¹

В экспериментах на крысах изучено влияние кардостина на овуляторную цикличность, процессы зачатия и половое поведение самок. Установлено, что под действием 2-недельного приема препарата в дозах 5 и 15 мг/кг у крыс-самок изменяются фазы эстрального цикла с преобладанием частоты встречаемости фазы эструс, неоднозначно меняется половое поведение (повышается в дозе 5 и снижается — в дозе 15 мг/кг), активизируется фертильность и улучшается качество зачатия.

Ключевые слова: кардостин, сверхмалые дозы антител, импаза, половое поведение, зачатие

ВВЕДЕНИЕ

Кардостин, внедренный в клиническую практику ООО НПФ “Материя Медика Холдинг”, представляет комбинацию препаратов кардостен (СМД-антител к С-концевому фрагменту АТ₁-рецептора ангиотензина II) и импаза (СМД-антител к эндотелиальной NO-синтазе) [9]. Предполагают, что такое сочетание препаратов взаимно усиливает их терапевтическую эффективность, обусловленную совместным влиянием на сигнальные пути ангиотензина II и окиси азота [9], что, соответственно, расширяет спектр показаний в клинической практике [1, 8]. Безопасность и эффективность использования кардостина подтверждена доклиническими и клиническими испытаниями. В клинической практике препарат показан в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе осложненных атеросклерозом и сахарным диабетом. Доклиническими токсикологическими исследованиями установлена низкая токсичность препарата, отсутствие повреждающего действия на поведенческие мотивации, органы детоксикации [4, 6] и процессы репродукции крыс самцов [5]. Сведений же о влиянии кардостина на процессы репродукции крыс самок в доступной литературе не обнаружено. В этой связи в настоящей работе сочли целесообразным исследовать влияние препарата на генеративную функцию крыс самок.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния кардостина на половое поведение, овуляторную цикличность и процессы зачатия крыс самок.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 80 лабораторных беспородных белых крысах-самках 4-месячного возраста массой 200 – 220 г. Содержание крыс соответствовало

правилам, принятым Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986 г.). Испытуемые крысы-самки перед началом экспериментов были распределены на следующие группы по 20 особей: контрольные группы 1 и 2, получавшие дистиллированную воду в объеме 5 и 15 мл/кг, и опытные группы 1 и 2, получавшие кардостин в дозах 5 и 15 мг/кг. В проводимых опытах была введена группа интактных самцов для изучения у самок полового поведения и процессов зачатия. Курс введения препарата и, соответственно, дистиллированной воды составлял 14 дней, что приравнивается к 3 – 4 эстральным циклам [7].

Овуляторную цикличность (по вагинальным мазкам самок) исследовали в течение 12 дней введения препарата с учётом правила одного часа [2]. В вагинальных мазках самок отмечали частоту встречаемости фаз: диэструс, проэструс, эструс и метаэструс.

Половое поведение и способность к зачатию у крыс самок исследовали после окончания введения препарата. Половое поведение изучали в установке “открытое поле”, модифицированной [3] под площадку зоосоциальных предпочтений (ПЗП), в которой у самок фиксировали процептивное (латентный период начала половой активности, длительность половой активности) и рецептивное (количество “эмоциональных” подходов самок к интактному самцу, число лордозов, свидетельствующих о готовности самки к спариванию) поведение.

Способность к зачатию у самок, спаренных с интактными самцами, исследовали, используя общепринятые методические подходы [7]. Определяли наличие беременности, количество зачатий, резорбций, рассчитывали индекс беременности, индекс зачатия и эмбриональную гибель, подсчитывали количество желтых тел беременности.

¹ НИИ фармакологии ВолгГМУ, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1а.

Таблица 1. Влияние кардостина (внутрижелудочно, 2 недели) на частоту встречаемости фаз эстрального цикла самок (дни, $M \pm m$)

Стадия эстрального цикла	Контроль 1, дистиллированная вода, 5 мл/кг	Опыт 1, кардостин, 5 мл/кг	Контроль 2, дистиллированная вода, 15 мл/кг	Опыт 2, кардостин, 15 мл/кг
Прозэструс	2,1 ± 0,19	2,2 ± 0,25	2,1 ± 0,29	2,3 ± 0,25
Эструс	5,1 ± 0,24	5,5 ± 0,22	4,6 ± 0,10	5,3 ± 0,44
Метаэструс	1,3 ± 0,25	0,7 ± 0,20	0,7 ± 0,20	1,1 ± 0,10

* — Результаты достоверны относительно контроля при $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel и Statistica 6.0 с использованием t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения эстрального цикла представлены в табл. 1. Установлено, что у крыс-самок при 2-недельном введении кардостина изменяется частота встречаемости всех фаз овуляторного цикла. При этом относительно контроля 1 и 2 у самок в опытных группах 1 и 2 частота встречаемости фазы эструс повышалась недостоверно, но дозозависимо на 7,8 и 15,2 % соответственно. Также дозозависимо изменялась у крыс частота встречаемости фазы диэструс, которая снижалась на 2,9 % ($p > 0,05$) — в 1 группе и на 26,1 % ($p < 0,05$) — во 2 группе. Неоднозначные изменения выявлены в частоте встречаемости фазы метаэструс. При этом у опытных самок 1 группы частота встречаемости метаэструса снижалась на 46,2 % ($p > 0,05$), а опытной группе 2 — увеличивалась на 57,1 % ($p > 0,05$). Частота встречаемости проэструса у опытных самок практически не менялась, но имела тенденцию к учащению на 5 % ($p > 0,05$) в группе 1, на 9,5 % ($p > 0,05$) в группе 2 относительно соответствующего контроля.

Таким образом, из проведённых исследований предположили, что кардостин при 2-недельном введении крысам самкам “мягко” вмешивается в нейрогу-

моральный обмен половых гормонов, изменяя при этом уровни гестагенов и эстрогенов в крови в сторону повышения последних. Предположили также, что данные изменения у крыс-самок могут отразиться на их фертильности. В этой связи на следующем этапе работы у самок, получавших кардостин, исследовали половое поведение в паре с интактными самцами.

Из результатов тестирования выявлено, что у самок, получавших кардостин в дозе 5 мл/кг, активировалось и процептивное, и рецептивное поведение. При этом относительно контроля, у опытных самок укорачивался латентный период первого подхода к интактному самцу (на 62 %, $p > 0,05$) и увеличивался период половой активности (на 69 %, $p > 0,05$), в котором возрастало (в 2 раза, $p < 0,05$) количество “эмоциональных” подходов к самцу, а число лордозов не изменялось. В половом поведении самок, получавших кардостин в дозе 15 мл/кг, процептивное и рецептивное поведение, наоборот, снижалось. У этих самок недостоверно снижался период половой активности (на 29 %), а также уменьшалось число лордозов (на 80 %, $p < 0,05$) и эмоциональных подходов к интактному самцу (на 35 %, $p > 0,05$).

Независимо от изменений в половом поведении, обнаружено, что после спаривания с интактными самцами способность к зачатию у самок, получавших кардостин, активизировалась. Так, из результатов исследований, представленных в табл. 2, видно, что у самок в опытных группах 1 и 2, скрещенных с самцами, индекс беременности не изменялся, а сроки зачатия на 1,5 – 2 дня наступали раньше, чем у самок в соответствующих контрольных группах. Полученные данные, вероятно, могут свидетельствовать о более ранних сроках спаривания опытных самок с самцами. Наряду с этим отмечено, что у беременных самок в опытных группах доимплантационная эмбриональная гибель снижалась на 34 % ($p > 0,05$) в 1 группе и на 35 % ($p > 0,05$) — во 2-й. Постимплантационная гибель плодов не изменялась у самок в 1 опытной группе, но снижалась на 17 % ($p > 0,05$) во 2 опытной группе. При

Таблица 2. Влияние кардостина (внутрижелудочно, за 2 недели до спаривания с интактными самцами) на процессы зачатия самок ($M \pm m$)

Доза вещества (испытуемая группа)	Индекс беременности, %	Количество			Гибель, %		Дни зачатия
		жёлтых тел	плодов	резорбций	доимплантационная	постимплантационная	
Контроль 1, дистиллированная вода, 5 мл/кг	100,0 ± 0,00	12,5 ± 0,62	10,2 ± 0,95	0,3 ± 0,21	16,1 ± 5,90	3,3 ± 2,18	15,3 ± 0,84
Опыт 1, кардостин, 5 мл/кг	91,7 ± 8,33	12,3 ± 0,71	10,5 ± 0,56	0,5 ± 0,34	10,6 ± 4,26	3,9 ± 2,50*	16,7 ± 0,67
Контроль 2, дистиллированная вода, 15 мл/кг	91,7 ± 8,33	11,8 ± 0,83	9,8 ± 0,87	0,5 ± 0,22	12,7 ± 2,73	4,9 ± 2,17	14,3 ± 0,61
Опыт 2, кардостин, 15 мл/кг	91,7 ± 8,33	12,5 ± 0,56	11,0 ± 0,63	0,5 ± 0,22	8,2 ± 2,94	4,0 ± 1,82	16,0 ± 0,73

* — Результаты достоверны относительно контроля при $p < 0,05$.

этом у самок во 2 опытной группе также отмечено достоверное (на 12,2 %), возрастание плодовитости.

Таким образом, из проведенных исследований можно заключить, что кардостин неоднозначно влияет на половое поведение самок (повышает в дозе 5 мл/кг, и, наоборот, снижает в дозе 15 мл/кг), но при этом независимо от дозы активизирует у самок процесс зачатия и повышает его качество.

На основании проведенных экспериментов предположили, что кардостин в дозах 5 и 15 мл/кг при 2-недельном введении крысам-самкам способен вмешиваться в нейрогуморальный обмен половых гормонов, изменяя при этом эстральную цикличность, фертильность и качество зачатия. В овариальной цикличности у самок под действием кардостина активизируется встречаемость фазы эструс с одновременным укорочением фазы метаэструс в дозе 5 мл/кг и увеличением этой фазы — в дозе 15 мл/кг. Данные эффекты кардостина, возможно, отразились в основном на половом поведении самок, но не на их фертильности и качестве зачатия. При этом не исключается, что улучшение процессов зачатия у самок под действием кардостина также связано с наличием у него эндотелиопротекторного действия.

ВЫВОДЫ

1. Кардостин при двухнедельном введении крысам-самкам в дозах 5 и 15 мл/кг изменяет эстральную цикличность в сторону учащения фазы эструс.

2. В половом поведении у самок, получавших кардостин в дозе 5 мл/кг, активизируется процептивное и рецептивное поведение.

3. Кардостин при двухнедельном введении самкам не влияет на индекс беременности, активизирует плодовитость и снижает эмбриональную гибель.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Белоус, М. В. Покровский, Т. Г. Покровская и др., *Бюл. экспер. биол.*, прил. № 8, 151 – 154 (2009).
2. Т. Г. Боровая, О. В. Волкова, *Бюл. экспер. биол.*, № 9, 326 – 328 (1994).
3. Л. И. Бугаёва, А. А. Спасов, Е. А. Кузубова, *Экспер. и клин. фармакол.*, 67(3), 58 – 60 (2004).
4. Т. Д. Денисова, Е. Б. Лаврова, Ю. А., С. А. Лебедева и др., *Сб. материалов конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (2011), с. 433.
5. Е. Б. Лаврова, И. А. Тоцкая, Ю. А. Заболотнева, Е. А. Кузубова, *Вестник ВолгГМУ (приложение), Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии*, Вологодград (2010), сс. 96 – 97.
6. С. А. Лебедева, Т. М. Бундикова, Е. Б. Лаврова и др., *Сб. материалов конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (2011), сс. 457 – 458.
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
8. В. И. Петров, С. В. Недогада, О. И. Эпштейн и др., *Бюл. экспер. биол.*, прил. № 8, 80 – 83 (2009).
9. О. И. Эпштейн, *Сверхмалые дозы (история одного исследования)*, РАМН, Москва (2008).

Поступила 28.05.12

EFFECT OF KARDOSTIN ON THE GENERATIVE FUNCTION OF FEMALE RATS

E. B. Lavrova, E. A. Kuzubova, L. I. Bugaeva, V. I. Petrov, I. A. Kheifets, Yu. L. Dugina, and O. I. Epshtein

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

The effects of kardostin on the ovulatory cycle, conception, and sexual behavior of female rats have been experimentally studied. It is established that a two-week therapy with kardostin at a dose of 5 and 15 mg/kg changed phases of the estrous cycle (with the estrus phase being most prevalent) and led to ambiguous changes in the sexual behavior of female rats (a dose of 5 mg/kg increased sexual behavior, while a dose of 15 mg/kg inhibited it), activated fertility, and improved the quality of conception.

Key words: Kardostin; ultrasmall doses of antibodies; sexual behavior; conception