

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-8-18-20

ВЛИЯНИЕ АДЕПРОФЕНА НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ КРЫС САМОК

Л. И. Бугаева, Т. Д. Денисова, Е. А. Кузубова, Ю. А. Мазанова,
М. В. Мальцев, А. А. Озеров, Н. М. Щербакова, Л. Р. Саликова¹

Изучено влияние адепрофена (нового производного аденина с антидепрессивной активностью) на эстральный цикл и фертильность крыс самок. В эстральной цикличности, у крыс самок под влиянием адепрофена (2-недельное внутрижелудочное введение) в дозах 10 мг/кг (терапевтическая доза, ТД) и 150 мг/кг (15 ТД) не изменяется длительность фаз эструс и проэструс, но при этом дозозависимо удлиняется фаза метаэструс (на 33,3 и 50 %, $p < 0,05$), и укорачивается диэструс (на 15,1 %, $p < 0,05$). В процессах фертильности, у этих крыс самок, спаренных с интактными самцами отмечено отсутствие различий с контролем по индексу беременности и плодовитости, но дозозависимое снижение общей эмбриональной гибели. Полученные данные могут свидетельствовать о позитивном влиянии адепрофена на процессы фертильности крыс самок.

Ключевые слова: адепрофен; производное аденина (9-[2-4(-изопропилфенокси)этил]аденина); психотропный препарат с антидепрессивной активностью; доклиническое исследование; влияние на фертильность крыс самок; индекс беременности; антенатальное развитие плодов.

ВВЕДЕНИЕ

Адепрофен — новое производное аденина, с установленной низкой токсичностью [1, 2, 5] и высокой антидепрессивной активностью, отчетливо проявляющейся в дозе 10 мг/кг (соответствует 1/480 от ЛД₅₀) [3, 4]. В настоящее время, адепрофен проходит ряд доклинических токсикологических исследований. Учитывая важность изучения влияния новых фармакологических субстанций на процессы репродукции и использования адепрофена в акушерско-гинекологической практике, сочли целесообразным изучить его влияние на эстральный цикл и фертильность крыс самок.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на субстанции адепрофена (9-[2-4(-изопропилфенокси)этил]аденина), синтезированной на базе НИИ фармакологии Волгоградского медицинского университета [6]. Эксперименты проведены на 60 беспородных белых крысах самках в возрасте 4 мес, закупленных в питомнике ГУП НИИ ГТиП МЗ РФ г. Волгоград. Содержание животных и проведение на них манипуляций соответствовало нормативным правилам лабораторной практики, утвержденным МЗ РФ Приказ № 199Н от 10 апреля 2016 г. и Методическим рекомендациям по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств [7], а так-

же протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом за № 140 – 2011 от 11.06.2011 г. В проводимом исследовании крысы самки были подразделены на 3 группы — 2 опытные и 1 контрольную, по 20 особей в каждой. Субстанцию адепрофена вводили крысам самкам на водном растворе внутрижелудочно в дозах 10 мг/кг (соответствует экспериментально доказанной терапевтической дозе) — 1 опытная группа и 150 мг/кг (превышающей в 15 раз терапевтическую дозу) — 2 опытная группа. Период введения адепрофена составил 2 недели, что соответствует 3–4 курсам эстрального цикла с учетом Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012 г.) [7]. Контрольной группе крыс самок, в этот же период вводили дистиллированную воду в дозе 10 мл/кг. Данный объем дистиллированной воды соответствовал объему его введения для растворенной субстанции адепрофена. В период введения у крыс самок исследовали эстральный цикл при помощи микроскопии вагинальных мазков, которые забирались ежедневно (в одни и те же часы) в течение 2 недель [7]. По окончании введения адепрофена проводили 10-дневное спаривание контрольных и опытных групп крыс самок с интактными крысами самцами в соотношении 2:1 [7]. На 20 день всех крыс самок подвергали эвтаназии (метод дислокации шейных позвонков) и некропсии. При некропсии выделяли яичники и рога матки. В яичниках подсчитывали количество желтых тел беременности, а в рогах матки — общее количество плодов, наличие резорбций, определяли срок бере-

¹ НЦИЛС с опытно-промышленным производством ФГБОУ ВО ВолгГМУ, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1а.

менности. На основании полученных результатов рассчитывали до- и постимплантационную эмбриональную гибель [7]. Так же рассчитывали индекс беременности по формуле $(n/2) \cdot 100$, где n — количество беременных самок на каждого самца.

Полученные данные в опытных группах сравнивали с результатами контрольной группы, затем подвергли статистической обработке с использованием пакета программ Microsoft Excel. О достоверности изменений судили с помощью t -критерия Стьюдента, с поправкой Бонферони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования эстрального цикла (табл. 1), у крыс самок в 1-й и 2-й опытных группах отмечены незначительные, в пределах физиологической нормы, колебания повышения частоты встречаемости фазы эструс на 9,7, и 6,4 % при $p > 0,05$, соответственно. Встречаемость же фазы проэструс у этих опытных групп самок не изменялась, но при этом статистически значимые дозозависимые изменения были обнаружены в частоте встречаемости фазы метаэструс, возрастающей на 33,3 % ($p < 0,05$) в 1-й опытной группе и на 50 % ($p < 0,05$) — во 2-й. Частота же встречаемости фазы диэструс у самок в 1-й и 2-й опытных группах снижалась на 15,1 % при $p < 0,05$.

Можно предположить, что изменения, зафиксированные у крыс самок в эстральном цикле, касающиеся повышения частоты встречаемости фазы метаэструс и снижения фазы диэструс при отсутствии существенных изменений в фазах проэструс и эструс, возможно обусловлены изменениями баланса в крови эстрогенов и гестагенов, в пользу последних, что в конечном итоге положительно сказалось на процессах фертильности. Данное предположение в какой-то степени подтверждается последующими исследованиями.

Так, у крыс самок опытных групп, спаренных с интактными крысами самцами было обнаружено, что индекс беременности в 1-й опытной группе не различался с данными контроля, а во 2-й опытной группе — статистически незначимо, но отчетливо повышался на 10,1 % ($p > 0,05$). При этом, плодовитость крыс самок в 1-й и 2-й опытных группах практически не различа-

лась с данными контроля, а сроки наступления зачатия у них несколько опережали контрольные значения в среднем на 1 день в 1-й опытной группе и на 3,7 дня — во 2-й опытной группе (табл. 2). При исследовании, у крыс самок в опытных группах общей эмбриональной гибели плодов, обращает на себя внимание, отчетливое снижение постимплантационной гибели, при этом доимплантационная гибель статистически не различалась с данными контроля. Выявленные эффекты вероятно также могут свидетельствовать о положительном влиянии адепрофена на качество зачатий и внутриутробного созревания плодов.

Таким образом, из результатов проведенных исследований можно сделать заключение, что новое производное аденина — адепрофен (9-[2-4(-изопропилфенокс)этил]аденина), при 2-недельном внутрижелудочном введении крысам самкам в дозах 10 и 150 мг/кг не оказывает существенного влияния на процессы фертильности крыс самок и овуляторную цикличность. При этом, под действием адепрофена отчетливо снижаются показатели постимплантационной гибели плодов, что вероятно может свидетельствовать о благоприятном влиянии на качество антенатального развития плодов.

ВЫВОДЫ

1. Новое производное аденина — адепрофен (9-[2-4(-изопропилфенокс)этил]аденина) с антидепрессивной активностью в дозах 10 и 150 мг/кг при 2-недельном внутрижелудочном введении оказывает позитивное влияние на фертильность крыс самок.

Таблица 2. Влияние адепрофена (внутрижелудочно, 2 недели) на процессы зачатия крыс самок ($M \pm m$)

Исследуемые параметры (на 1 самку)	Исследуемые группы (дозы веществ)		
	Контрольная группа 1, дистиллированная вода (10 мл/кг)	Опытная группа 1, адепрофен (10 мг/кг)	Опытная группа 2, адепрофен (150 мг/кг)
Индекс беременности, %	83,3 ± 10,54	83,3 ± 10,54	91,7 ± 8,33
Количество желтых тел	12,5 ± 0,50	12,3 ± 0,61	11,2 ± 1,08
Число мест имплантаций	10,3 ± 0,67	9,3 ± 0,67	9,2 ± 0,73
Число резорбций	0,3 ± 0,33	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
Количество плодов	10,0 ± 1,00	9,3 ± 0,67	9,2 ± 0,73
Возраст эмбриона, дни	12,7 ± 0,67	13,7 ± 0,88	16,4 ± 0,51
Доимплантационная гибель плодов, %	18,3 ± 5,07	19,2 ± 5,64	23,5 ± 1,47
Постимплантационная гибель плодов, %	3,7 ± 3,70	0,0 ± 0,00*	0,0 ± 0,00*

Таблица 1. Влияние адепрофена (внутрижелудочно, 2 недели) на эстральный цикл крыс самок ($M \pm m$)

Фазы цикла	Контрольная группа 1, дистиллированная вода (10 мл/кг)	Опытная группа 1, адепрофен (10 мг/кг)	Опытная группа 2, адепрофен (150 мг/кг)
Проэструс	2,4 ± 0,19	2,5 ± 0,20	2,4 ± 0,19
Эструс	3,1 ± 0,26	3,4 ± 0,38	3,3 ± 0,28
Метаэструс	1,2 ± 0,15	1,6 ± 0,15*	1,8 ± 0,13*
Диэструс	5,3 ± 0,23	4,5 ± 0,39*	4,5 ± 0,33*

2. Новое производное аденина — адепрофен (9-[2-4-(изопропилфенокс)этил]аденина) с антидепрессивной активностью в дозах 10 и 150 мг/кг при 2-недельном внутрижелудочном введении у крыс самок способствует активации сроков наступления зачатия, положительному влиянию на эмбриогенез и улучшению качества антенатального развития эмбрионов.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. В. Березовская, *Хим.-фарм. журн.*, 3(37), 32 – 34 (2003).
2. Л. И. Бугаева, А. А. Озеров, Т. Д. Денисова и др., *Вестник ВолгГМУ*, № 4, 101 – 103 (2013).

3. Д. Г. Ковалев, Н. А. Николаенко, *Вестник ВолгГМУ*, № 4, 50 – 52 (2007).
4. Д. Г. Ковалев, Л. И. Бугаева, А. А. Озеров, *Вестник ВолгГМУ*, № 4, 15 – 17 (2010).
5. Ю. А. Морозова, Т. Д. Денисова, Л. И. Бугаева, А. А. Озеров, *Вестник ВолгГМУ. Приложение*, № 4, 125 – 126 (2012).
6. А. А. Озеров, Д. Г. Ковалев, Е. Н. Носко, Абу Салха Ахмадж, *Вестник ВМА*, № 6, 60 – 62 (2000).
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Москва, (2012), Ч. 1, 80 – 92.

Поступила 11.07.19

ADEPROFEN EFFECT ON FERTILITY OF FEMALES RATS

L. I. Bugaeva¹, T. D. Denisova¹, E. A. Kuzubova¹, Yu. A. Mazanova¹, M. V. Mal'tsev¹,
A. A. Ozerov¹, N. M. Sccherbakova¹, and L. R. Salikova¹

¹ Scientific R&D Center of Innovative Drugs, Volgograd State Medical University, ul. Novorossiyskaya 39, Volgograd, 400087 Russia

The effect of adeprofen (new adenine derivative with anti-depressant activity) on the estrous cycle and fertility of female rats has been studied. In estral recurrence, females under the influence of adeprofen (2-week intragastric introduction) in doses of 10 mg/kg (therapeutic dose, TD) and 150 mg/kg (15 TD) do not change the duration of estrus and proestrus phases, but at the same time dose-dependently extended the phase of metaestrus (for 33.3 and 50%, $p < 0.05$), and shortened diestrus (for 15.1%, $p < 0.05$). In the course of fertility, these females coupled to intact males showed the lack of distinctions from control in the index of pregnancy and fertility, but dose-dependently decreased the general embryonic death. The obtained data may confirm a positive impact of adeprofen on the process of fertility in females rats.

Keywords: adeprofen; adenine derivative; (9-[2-(4-isopropylphenoxy)-ethyl]adenine; psychotropic drug; anti-depressant activity; preclinical research; influence on fertility; female rats; index of pregnancy; antenatal development of fetuses.