

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «АФОБАЗОЛ» НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ КРЫС-САМОК

**Е.А. Кузубова, Л.И. Бугаева, Е.Б. Лаверова, М.В. Мальцев, В.И. Петров,
Т.М. Авилова, Н.М. Щербакова, И.В. Харламов**

Научно-исследовательский институт фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В экспериментах на крысах самках изучено влияние афобазола в дозах 5 мг/кг (1-я группа) и 100 мг/кг (2-я группа) на половое поведение и фертильность. Установлено, что в структуре полового поведения, у крыс самок, получавших афобазол 2-недельным курсом, статистически незначимо и дозозависимо снижались длительность половой активности и количество лордозов (соответственно на 12,5 и 37,5 %), при одновременной тенденции повышения числа эмоциональных подходов. Наряду с этим по результатам исследования фертильности у крыс самок в обеих исследуемых группах отмечено повышение индекса беременности на 14,6 % ($p > 0,05$), а у забеременевших самок – повышение плодовитости соответственно группам на 33,7 % ($p < 0,05$) и 20,4 % ($p < 0,05$) и дозозависимое снижение общей (до- и постимплантационной) эмбриональной гибели плодов на 26,4 % ($p > 0,05$) и 54,5 % ($p < 0,05$). На основании проведенных исследований сделано заключение о наличии положительного влияния афобазола при 2-недельном введении крысам-самкам в дозах 5 и 100 мг/кг на процессы фертильности, при незначительной тенденции его депримирующего влияния на половую активность.

Ключевые слова: производные бензимидазола, доклинические исследования, генеративная функция, половое поведение, фертильность.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-156-158

INFLUENCE OF THE PRODUCT «AFOBAZOLE» ON SEXUAL BEHAVIOR AND FERTILITY OF RATS-FEMALES

**E.A. Kuzubova, L.I. Bugaeva, E.B. Lavrova, M.V. Maltsev, V.I. Petrov,
T.M. Avilova, N.M. Shherbakova, I.V. Kharlamov**

*Research Institute of Pharmacology FSBEI HE «Volgograd State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

In experiments on female rats, the effect of afobazole at doses of 5 mg/kg (group 1) and 100 mg/kg (group 2) on sexual behavior and fertility was studied. It was found that in the structure of sexual behavior in rats of females treated with afobazole with a 2-week course, the duration of sexual activity and the number of lordoses decreased statistically insignificantly and dose-dependently (by 12,5 and 37,5 %, respectively), with a simultaneous tendency to increase the number emotional approaches. In addition, according to the results of fertility studies in female rats, an increase in the pregnancy index by 14,6 % ($p > 0,05$) was noted in both study groups, and in pregnant women, an increase in fertility, respectively, by 33,7 % ($p < 0,05$) and 20,4 % ($p < 0,05$) and a dose-dependent decrease in the total (pre- and post-implantation) fetal death by 26,4 % ($p > 0,05$) and 54,5 % ($p < 0,05$). Based on the studies, it was concluded that afobazole had a positive effect on 2-weekly administration to rats of females at doses of 5 mg/kg and 100 mg/kg on fertility processes, with a slight tendency of its depressive effect on sexual activity.

Key words: benzimidazole derivatives, preclinical studies, generative function, sexual behavior, fertility.

Психотропные препараты в настоящее время широко используются лицами репродуктивного возраста как самостоятельно, так и при назначении в клинической практике. Наиболее востребованной является группа анксиолитических препаратов с низким седативно-гипнотическим действием. Среди них обращает на себя внимание препарат «Афобазол», использующийся в клинической практике в качестве анксиолитического средства с сопутствующим ноотропным действием [7].

В ряде исследований, посвященных влиянию афобазола на процессы репродукции, отмечено наличие у него антитератогенной активности [6], а также отсутствие повреждающего влияния на процессы органогенеза и фетогенеза, регистрируемые в антенатальный и постнатальный периоды развития потомства [1, 2], что предполагает возможность широкого использования данного препарата

в акушерско-гинекологической практике. При этом сведений о влиянии афобазола на генеративную функцию, в частности на половую активность и процессы фертильности в доступной литературе представлены недостаточно.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать влияние афобазола на половую активность и фертильность крыс-самок.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 96 конвенционных белых крысах 4-месячного возраста массой 200–220 г, доставленных из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» РАМН. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики, используемых для экспериментальных

и иных научных целей [5]. Для проведения экспериментов испытуемые крысы-самки были сформированы на опытные и контрольную группы по 22 особи в каждой. Афобазол вводили внутривентрикулярно: 1-й опытной группе крыс-самок в дозе 5 мг/кг (что соответствует максимальной суточной дозе, используемой в клинической практике), 2-й опытной группе крыс-самок в дозе 100 мг/кг (доза, превышающая максимальную суточную дозу в 20 раз). Контрольной группе самок вводили внутривентрикулярно растворитель афобазола – дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг. Курс введения препарата и дистиллированной воды крысам-самкам составлял 15 дней, что приравнивается к 3–4 эстральным циклам [4].

По окончании введения афобазола у крыс-самок исследовали: половое поведение и фертильность. Половую активность изучали в установке «открытое поле», модифицированной [3] под площадку зоосоциальных предпочтений (ПЗП), в которой у самок в паре с интактными самцами фиксировали процептивное (латентный период начала половой активности, длительность половой активности и количество подходов самки к интактному самцу) и рецептивное (число лордозов, свидетельствующих о готовности самки к спариванию) половое поведение.

Фертилизующие свойства у самок крыс оценивали по результатам их спаривания с интактными самцами в течение 10 дней в соотношении 2/1 [4]. На 20-й день крыс-самок всех исследуемых групп подвергали эктаназии (метод дислокации шейных позвонков) и последующей некропсии. На вскрытии у самок определяли наличие беременности, по количеству забеременевших самок рассчитывали индекс беременности. У беременных самок выделяли яйцники и рога матки, в яйцниках подсчитывали количество желтых тел беременности, а в рогах матки – общее количество имплантированных и резорбированных плодов. На основании полученных данных рассчитывали до- и постимплантационную эмбриональную гибель.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из результатов исследований полового поведения самок, получавших 2-недельным курсом афобазол в дозах 5 мг/кг (1-я опытная группа) и 100 мг/кг (2-я опытная группа), не отмечено статистически значимых изменений в структуре полового поведения (табл. 1). Так, относительно контроля у самок крыс в 1-й опытной группе выявлялась незначительная тенденция повышения количества «эмоциональных» подходов к интактным самцам на 12,3 % ($p > 0,05$). При этом количество лордозов у них также снижалось на 12,5 % ($p > 0,05$),

без существенных изменений длительности половой активности.

В исследованиях на крысах-самках, получавших афобазол в дозе 100 мг/кг (2-я опытная группа), отмечены более отчетливые изменения в половом поведении, что проявлялось в укорочении длительности половой активности на 10,2 % ($p > 0,05$) и снижении количества лордозов, свидетельствующих о готовности самки к спариванию, на 37,5 % ($p > 0,05$), с одновременным повышением «эмоциональных» подходов к интактным самцам на 16,4 % ($p > 0,05$).

Таблица 1

Влияние афобазола на половое поведение крыс-самок ($M \pm m$)

Исследуемые группы самок	Длительность, с		Количество	
	латентного периода	половой активности	эмоциональных подходов к самцу	лордозов
Контрольная группа дистиллированная вода, 10 мл/кг	20,20 ± 1,01	354,00 ± 5,59	7,30 ± 0,56	0,80 ± 0,31
Опытная группа 1, афобазол, 5 мг/кг	22,80 ± 0,87	345,00 ± 12,07	8,2 ± 0,6	0,70 ± 0,33
Опытная группа 2, афобазол, 100 мг/кг	24,00 ± 1,46	317,80 ± 14,08	8,50 ± 0,43	0,50 ± 0,22

*Данные статистически достоверны относительно контроля при $p < 0,05$.

Таким образом, из результатов в проведенных исследованиях можно сделать заключение о наличии слабого влияния афобазола на структуру полового поведения, в котором наряду с незначительной тенденцией укорочения на длительность половой активности и снижения количества лордозов у самок повышаются мотивации «эмоциональных» подходов к интактным самцам. Учитывая, что указанные эффекты влияния афобазола на половое поведение, возможно, в дальнейшем отразятся на фертильности крыс-самок, в последующих исследованиях проанализировали его влияние на процессы зачатия. Из результатов исследований, представленных в табл. 2, видно, что процессы зачатия у этих самок несколько активизировались. При этом было отмечено повышение индекса беременности у самок как в 1-й опытной группе, так и во 2-й на 14,6 % ($p > 0,05$).

Зафиксировано также, что относительно контроля плодовитость у этих опытных самок возрастала на 33,7 % ($p < 0,05$) в 1-й опытной группе и на 20,4 % ($p < 0,05$) во 2-й группе. По результатам оценки эмбриональной гибели плодов выявлено отчетливое снижение доимплантационной гибели на 45,1 % ($p > 0,05$) у самок в 1-й опытной группе и на 78,2 % ($p < 0,05$) – во 2-й группе, тогда как гибель плодов после имплантации у этих самок изменялась незначительно.

Таблица 2

Влияние афобазола на процессы зачатия у самок, спаренных с интактными самцами

Регистрируемые показатели ($M \pm m$)	Группы животных ($n = 22$)		
	контрольная группа (дистиллированная вода, 10 мл/кг)	опытная группа 1 (афобазол, 5 мг/кг)	опытная группа 2 (афобазол, 100 мг/кг)
Индекс беременности, %	83,30 $\pm$ 8,33	95,50 $\pm$ 4,55	95,50 $\pm$ 4,55
Возраст эмбриона, дни	13,8 $\pm$ 0,4	13,50 $\pm$ 0,39	13,10 $\pm$ 0,83
Количество желтых тел	11,10 $\pm$ 0,75	13,70 $\pm$ 0,76*	11,60 $\pm$ 0,41
Количество мест имплантации	9,60 $\pm$ 0,77	12,60 $\pm$ 0,75**	11,2 $\pm$ 0,4
Количество плодов	8,60 $\pm$ 0,69	11,50 $\pm$ 0,87*	10,40 $\pm$ 0,45*
Количество резорбций	1,00 $\pm$ 0,33	1,20 $\pm$ 0,18	0,90 $\pm$ 0,28
Доимплантационная гибель, %	14,20 $\pm$ 3,13	7,80 $\pm$ 2,31	3,10 $\pm$ 1,34**
Постимплантационная гибель, %	10,20 $\pm$ 3,03	10,10 $\pm$ 1,86	8,00 $\pm$ 2,42

*Результаты статистически значимы относительно группы контроль при $p < 0,05$; **данные статистически значимы относительно группы контроль при $p < 0,01$.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что препарат афобазол при 2-недельном курсе введения в дозах 5 и 100 мг/кг улучшает качество зачатия, повышает плодовитость, не изменяет сроки наступления беременности и снижает эмбриональную гибель плодов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Препарат «Афобазол» в дозах 5 и 100 мг/кг при внутрижелудочном 2-недельном введении крысам-самкам не оказывает повреждающего влияния на половое поведение и фертильность.

2. Препарат «Афобазол» в дозах 5 и 100 мг/кг не изменяет структуру полового поведения и улучшает качественные основы зачатия и вынашивания плодов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугаева Л.И., Денисова Т.Д., Морозова Ю.А. и др. Исследование пренатального развития плодов крыс, получавших препарат «Афобазол» в период органогенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 7. – С. 64–67.
2. Бугаева Л.И., Денисова Т.Д., Морозова Ю.А., и др. Влияние препарата «Афобазол» на постнатальное развитие потомства крысят // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 10. – С. 435–438.
3. Кузубова Е.А., Бугаева Л.И., Спасов А.А., Влияние препарата бромантан на половое поведение и процессы зачатия у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 3. – С. 34–37.

4. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств: руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Ч. 1). – М.: Гриф и К, 2012.

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» // СПС «КонсультантПлюс». – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20334.

6. Шредер О.В., Смольникова Н.М., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Влияние афобазола на тератогенные эффекты циклофосамида у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 4. – С. 414–417.

7. Шредер О. В., Соломина А. С., Цорин И. Б. и др. Влияние афобазола на когнитивное поведение потомства крыс, подвергнутых воздействию табачного дыма в период беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 1. – С. 48–54.

REFERENCES

1. Bugaeva L.I., Denisova T.D., Morozova Yu.A., et al. Issledovaniye prenatal'nogo razvitiya plodov krys, poluchavshikh preparat «Afobazol» v period organogeneza [Study of the prenatal development of fetuses of rats receiving the drug «Afobazol» during organogenesis]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2014, vol. 158, no. 7, pp. 64–67. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Bugaeva L.I., Denisova T.D., Morozova Yu.A., et al. Vliyaniye preparata «Afobazol» na postnatal'noye razvitiye potomstva krysyat [Effect of the drug «Afobazol» on the postnatal development of the offspring of rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2016, vol. 162, no. 10, pp. 435–438. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Kuzubova E.A., Bugaeva L.I., Spasov A.A. Vliyaniye preparata bromantan na polovoye povedeniye i protsessy zachatiya u krys [Effect of the drug bromantane on sexual behavior and conception in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2004, vol. 67, no. 3, pp. 34–37. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Metodicheskiye rekomendatsii po izucheniyu reproduktivnoy toksichnosti lekarstvennykh sredstv: rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the study of reproductive toxicity of drugs: guidelines for conducting preclinical studies of drugs] (Part 1). Moscow: Grif and K, 2012. (In Russ.; abstr. in Engl.).
5. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 01.04.2016 g. № 199n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey laboratornoy praktiki» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.04.2016, No. 199n «On the approval of the Rules of Good Laboratory Practice»]. ATP "ConsultantPlus". URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20334. (In Russ.; abstr. in Engl.).
6. Schroeder O.V., Smolnikova N.M., Durnev A.D., Seredenin S.B. Vliyaniye afobazola na teratogennyye efekty tsiklofosfamida u krys [The influence of afobazole on the teratogenic effects of cyclophosphamide in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2008, no. 4, pp. 414–417. (In Russ.; abstr. in Engl.).
7. Schroeder O.V., Solomina A.S., Tsorin I.B., et al. Vliyaniye afobazola na kognitivnoye povedeniye potomstva krys, podvergnutykh vozdeystviyu tabachnogo dyma v period beremennosti [Effect of afobazole on the cognitive behavior of offspring of rats exposed to tobacco smoke during pregnancy]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2011, vol. 151, no. 1, pp. 48–54. (In Russ.; abstr. in Engl.).

Контактная информация

Мальцев Михаил Васильевич – к. б. н., доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: m_maltsev_biolog@rambler.ru