

ВЛИЯНИЕ НАНОФОРМЫ 9-ФЕНИЛ-2,3,4,5,6,7,8,9-ОКТАГИДРО-1Н-СЕЛЕНОКСАНТЕНА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ БЕЛЫХ КРЫС

О.В. Буюклинская^{1,*}, С.М. Напалкова¹, Е.Д. Кубасова², Д.С. Макарова³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
163000, Российская Федерация, Архангельск, пр. Троицкий, 51

³ ООО «Максавит»
163001, Российская Федерация, Архангельск, пр. Троицкий, 121, к. 3

Несмотря на современные методы лечения, частота бесплодия как в мире, так и в России остается высокой. В экспериментальном исследовании изучалось влияние нанопрепарата, содержащего производное селеноксанта и циклодекстрина, на репродуктивность белых беспородных крыс-самок после введения мифепристона. Селеноксантен в дозах 0,35 и 0,7 мг/кг при внутривентральном введении в течение 5 дней повышал репродуктивность животных.

Ключевые слова: репродуктивность, белые беспородные крысы, производное селеноксанта, мифепристон

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Буюклинская О.В., Напалкова С.М., Кубасова Е.Д., Макарова Д.С. Влияние наноформы 9-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-селеноксанта на репродуктивную функцию белых крыс. *Биомедицина*. 2023;19(3E):85–89. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-85-89>

Поступила 05.04.2023

Принята после доработки 11.05.2023

Опубликована 06.11.2023

INFLUENCE OF A NANOFORM OF 9-PHENYL-2,3,4,5,6,7,8,9-OCTAHYDRO-1H-SELENOXANTHENE ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF WHITE RATS

Olga V. Buyuklinskaya^{1,*}, Svetlana M. Napalkova¹, Elena D. Kubasova²,
Daria S. Makarova³

¹ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova str., 14, lit. A

² Northern State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
163000, Russian Federation, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51

³ Maksavit
163001, Russian Federation, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 121/3

Despite the diversity of modern treatment methods, infertility rates remain high both in Russian and globally. In the present experimental study, we study the effect of a nanopreparation based on a selenoxanthene derivative and cyclodextrin on the reproduction of white outbred rats (females) after the administration of

mifepristone. Selenoxanthene at a dose of 0.35 mg/kg and 0.7 mg/kg intragastrically for 5 days increased the reproductive activity of animals.

Keywords: reproduction, white outbred rats, selenoxanthene derivative, mifepristone

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Buyuklinskaya O.V., Napalkova S.M., Kubasova E.D., Makarova D.S. Influence of a Nanoform of 9-phenyl-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1H-selenoxanthene on the Reproductive Function of White Rats. *Journal Biomed.* 2023;19(3E):85–89. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-85-89>

Submitted 05.04.2023

Revised 11.05.2023

Published 06.11.2023

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, частота бесплодия в мире составляет 10–15%, а в России колеблется от 17,2 до 24% в различных регионах [1, 5]. Несмотря на применение новых групп лекарственных средств, в т.ч. прямых и непрямых стимуляторов овуляции, бесплодие недостаточно эффективно поддается лечению [4]. В связи с этим поиск препаратов для лечения ановуляторного бесплодия является актуальной задачей. В последние годы проведено множество исследований, демонстрирующих взаимосвязь бесплодия женщин и уровня селена в организме: дефицит селена у женщин может приводить к нарушению месячного цикла, угрозе прерывания беременности, бесплодию [2].

Органическое соединение селена — 9-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-селеноксантен (селеноксантен) — отличается от неорганических соединений (селената и селенита натрия) выраженным антиоксидантным действием, лучшей аккумуляцией, способностью активировать деятельность иммунной и детоксикационной систем, меньшей токсичностью [3]. Влияние селеноксантена на фертильность описано лишь в отдельных экспериментальных работах. В связи с этим **целью** настоящего исследования было изучить влияние наноформы селеноксантена на репродуктивную функ-

цию крыс с предварительным введением мифепристона.

Материалы и методы

Наноформа субстанции 9-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-селеноксантена в комплексе с циклодекстрином была предоставлена для исследования ООО «Научно-исследовательский центр “Парк активных молекул”», г. Обнинск.

Влияние селеноксантена на репродуктивную функцию изучали на белых беспородных крысах-самках массой 220±20 г. Исследование выполнено в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81). Все манипуляции, причиняющие животным боль, проводили под общим обезболиванием этиналом натрия (40 мг/кг, внутривенно).

При исследовании острой токсичности крыс выводили с использованием анестетика.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения STATA (Stata Corp, TX, USA).

Животные были распределены на группы (табл. 1).

После введения препаратов в клетки с самками (размещение по 5 особей)

Таблица 1. Распределение животных по группам
Table 1. Distribution of animals by groups

1 группа (n=10)	2 группа (n=10)	3 группа (n=10)	4 группа (n=10)
Контроль, оливковое масло 1 мл в течение 5 дней внутривентрально	Контроль, мифепристон в дозе 2 мг / 100 г в течение 7 дней внутривентрально	Мифепристон в дозе 2 мг / 100 г, а затем селеноксанта в дозе 0,35 мг/кг, суспензия в оливковом масле внутривентрально	Мифепристон в дозе 2 мг / 100 г, а затем селеноксанта в дозе 0,7 мг/кг, суспензия в оливковом масле внутривентрально

Таблица 2. Влияние селеноксанта на репродуктивность белых крыс после введения мифепристона
Table 2. The effect of selenoxanthene on the reproduction of white rats after the administration of mifepristone

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Всего самок	10	10	10	10
Обсемененных*	10	8	10	10
Беременных	10	8	10	10
Количество потомства в группе	47	67	72	59
Средняя величина помета	4,5	6,2	7,1	5,9
Живорожденные	45	62	71	59
Мертворожденные	2	5	1**	0**
Индекс плодовитости, %	100	100	100	100
Индекс беременности, %	100	80	100	100

Примечание: * — исходя из количества беременных самок; ** — $p < 0,05$.
Note: * — based on the number of pregnant females; ** — $p < 0.05$.

на 14 дней подсаживали крыс-самцов из расчета 1 самец на 5 самок. При появлении внешних признаков беременности (у самок увеличивалась окружность живота, наблюдался усиленный рельеф сосков и поведенческие особенности) подсчитывали количество беременных самок. Через 20–25 дней самки воспроизводили потомство. Фиксировали общее количество потомства в группе, среднюю величину помета, количество мертво- и живорожденных крысят, рассчитывали индекс беременности и индекс плодовитости.

Индекс беременности в группе:

$$\% = \frac{N1}{N2} \times 100\%,$$

где N1 — количество беременных самок; N2 — количество оплодотворенных самок.

Индекс плодовитости в группе:

$$\% = \frac{N1}{N2} \times 100\%,$$

где N1 — количество оплодотворенных самок, N2 — количество ссаженных самок.

Результаты и их обсуждение

В ходе данной работы было выявлено, что селеноксанта в дозе 0,35 и 0,7 мг/кг при введении внутривентрально в течение 5 дней повышал частоту наступления беременностей у крыс после введения мифепристона (табл. 2). Средняя величина помета и количество живорожденных в помете не имели достоверных различий от контроля. Количество мертворожденных в помете в группе животных, получавших исследуемый препарат в дозе 0,35 и 0,7 мг/кг, было ниже по сравнению с аналогичным параметром в группе животных, получавших мифепристон ($p < 0,05$).

Оценка полученных данных показала, что применение наноформы селеноксанта в дозе 0,35 и 0,7 мг/кг после предварительного введения мифепристона

не влияло на плодовитость в группах 3 и 4 по сравнению с показателями в интактной группе и группе животных, получавших только антагонист прогестерона. Продолжительность беременности в 3 и 4 группах не отличалась от показателей в контрольных группах. Индекс беременности в группах 3 и 4 был выше по сравнению с группой животных, получавших мифепристон, на 20%. Количество потомства

в пометах не имело достоверных различий, но количество мертворожденных плодов в группах 3 и 4 было достоверно меньше по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$).

Выводы

Селеноксантен в дозе 0,35 и 0,7 мг/кг повышает репродуктивную функцию белых крыс после применения мифепристона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Даржаев З.Ю. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(4):14–21. [Darzhaev Z.Yu. Chastota besplodiya v brake sredi gorodskogo i sel'skogo naseleniya Respubliki Buryatiya: rezul'taty populyatsionnogo issledovaniya [The frequency of infertility in marriage among the urban and rural population of the Republic of Buryatia: results of a population study]. *Fundamental and clinical medicine*. 2017;2(4):14–21. (In Russian)].
2. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н. Полиненасыщенные жирные кислоты и селен как необходимые компоненты микронутриентной поддержки в период беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;2:126–131. [Shikh E.V., Makhova A.A., Eremenko N.N. Polinenasyshchennyye zhirnyye kisloty i selen kak neobkhodimyye komponenty mikro-nutriyentnoy podderzhki v period beremennosti [Polyunsaturated fatty acids and selenium as necessary components of micronutrient support during pregnancy]. *RMZH. Mat' i ditya* [Russian Medical Journal. Mother and child]. 2017;2:126–131. (In Russian)].
3. Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурыгин М.Г. Селен в наноформе: токсичность и безопасность. *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):24–32. [Shurygina I.A., Dremina N.N., Trukhan I.S., Shurygin M.G. Selen v nanoforme: toksichnost' i bezopasnost'. [Selenium in nanoform: toxicity and safety]. *Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal* [Baikal Medical Journal.] 2022;1(1):24–32. (In Russian)]. DOI: 10.57256/2949-0715-2022- 1-1-24-32.
4. Ayeleke R.O., Brown J., Lam W.S., Broekmans F.J. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst. Rev.* 2016;4:CD001750.
5. Yen C.F., Kim M.R., Lee C.L. Epidemiologic Factors Associated with Endometriosis in East Asia. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2019;8(1):4–11. DOI: 10.4103/GMIT.GMIT_83_18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Буюклинская Ольга Владимировна*, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

Напалкова Светлана Михайловна, д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Olga V. Buyklinskaya*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: olga.buyklinskaya@pharminnotech.com

Svetlana M. Napalkova, Dr. Sci. (Biol.), Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Кубасова Елена Дмитриевна, к.б.н., ФГБОУ
ВО «Северный государственный медицинский
университет» Минздрава России;
e-mail: lapkino@mail.ru

Elena D. Kubasova, Cand. Sci. (Biol.), Northern
State Medical University of the Ministry of Health
Care of Russia;
e-mail: lapkino@mail.ru

Макарова Дарья Сергеевна, ООО «Максавит»;
e-mail: Liaka12@mail.ru

Daria S. Makarova, Maksavit;
e-mail: Liaka12@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author