



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

О.В. Буюклинская<sup>1,\*</sup>, С.М. Напалкова<sup>1</sup>, Е.Д. Кубасова<sup>2</sup>, Д.С. Макарова<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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 селеноксантина и циклодекстрин, на репродуктивность белых беспородных крыс-самок после введения мифепристона. Селеноксантин 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 селеноксантина, 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-селеноксантина 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<sup>1,\*</sup>, Svetlana M. Napalkova<sup>1</sup>, Elena D. Kubasova<sup>2</sup>,  
Daria S. Makarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> 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 внутрижелудочно | Контроль, мифепристон в дозе 2 мг / 100 г в течение 7 дней внутрижелудочно | Мифепристон в дозе 2 мг / 100 г, а затем селеноксантин в дозе 0,35 мг/кг, суспензия в оливковом масле внутрижелудочно | Мифепристон в дозе 2 мг / 100 г, а затем селеноксантин в дозе 0,7 мг/кг, суспензия в оливковом масле внутрижелудочно |

**Таблица 2.** Влияние селеноксантина 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 округлость 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 селеноксантин в дозе 0,35 и 0,7 мг/кг при введении внутрижелудочно 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 селеноксантина 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](mailto:olga.buyklinskaya@pharminnotech.com)**

**Olga V. Buyuklinskaya\***, 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](mailto: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](mailto:svetlana.napalkova@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](mailto:svetlana.napalkova@pharminnotech.com)**

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

**Макарова Дарья Сергеевна**, ООО «Максавит»;  
e-mail: [Liaka12@mail.ru](mailto:Liaka12@mail.ru)

**Daria S. Makarova**, Maksavit;  
e-mail: [Liaka12@mail.ru](mailto:Liaka12@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author