

Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на репродуктивную функцию при его введении профилактическими курсами в течение периода полового созревания

Т. Г. БОРОВСКАЯ, В. А. МАШАНОВА

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск

Experimental Evaluation of the Effect of Kagocel on Reproductive Function When Administered in Prophylactic Courses During the Period of Impuberty

T. G. BOROVSKEYA, V. A. MASHANOVA

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

Данное исследование посвящено экспериментальному изучению репродуктивной безопасности использования трёх последовательных курсов препарата Кагоцел крысам (самцам, самкам) в течение периода полового созревания (с 10-го дня по 45-й день жизни). Препарат вводили в терапевтической дозе (ТД) и в дозе, превышающей таковую в 10 раз (10ТД). По достижении животными половозрелого возраста производилось спаривание крыс экспериментальных групп с интактными партнерами и друг с другом. Для оценки репродуктивной безопасности определяли индекс фертильности, показатели эмбриональной гибели. В антенатальном периоде развития на 20-й день беременности определяли массу, размер плодов, распределение по полу, оценивали состояние их внутренних органов (методом Вильсона) и состояние процессов оссификации (методом Доусона). В постнатальном периоде оценивали индекс выживаемости, динамику массы тела. Результаты исследования показали, что все исследуемые параметры не отличались от таковых в контрольной группе (плацебо, $p < 0,017$). Полученные данные свидетельствуют о репродуктивной безопасности использования профилактических курсов субстанции Кагоцела в течение всего периода полового созревания.

Ключевые слова: Кагоцел, профилактика, половозрелые крысы, репродуктивная токсичность.

This article focuses on the experimental study of reproductive safety of three sequential courses of Kagocel introduced to rats (males, females) during the period of impuberty (from the 10th day to the 45th day of life). The drug was administered in a therapeutic dose (TD) and at a dose exceeding that by 10 times (10TD). When the animals reached the mature age, the rats of the experimental groups were mated with intact partners and with each other. To assess reproductive safety, the fertility index and the embryonic death rates were determined. In the antenatal period of development the weight, the size of the fetuses, sex distribution, the status of their internal organs (Wilson method), and the state of the ossification processes (Dawson method) were determined on the 20th day of pregnancy. The survival index and body mass dynamics were evaluated in the postnatal period. The results of the study showed that all investigated parameters did not differ from those in the control group (placebo, $P < 0.017$). The received data testify to reproductive safety of prophylactic courses of Kagocel used during all period of impuberty.

Keywords: Kagocel, prophylaxis, juvenile rats, reproductive toxicity.

Введение

Противовирусные препараты относятся к числу самых востребованных лекарственных средств. Это, во многом, связано с тем, что на долю вирусной патологии приходится до 90% всех инфекционных заболеваний [1]. Снижение инфекционной заболеваемости рассматривается в настоящее время как приоритетное направление политики государства в сфере здравоохранения [2]. Дети являются наиболее уязвимой группой населения.

Заболеваемость у них в 3 раза выше, чем у взрослых. Считается, что дети, особенно раннего возраста, характеризуются незрелостью собственных иммунных механизмов. Способность иммунокомпетентных клеток к синтезу ИНФ-альфа в ответ на проникновение вируса у детей снижена в 10 раз по сравнению со взрослыми [3]. Это и определяет предрасположенность детского организма к частым вирусным инфекциям. Количество часто болеющих детей может достигать 80% от детского населения.

Кагоцел является отечественным препаратом, оказывающим противовирусное действие за счёт индукции, так называемого, «позднего» интерферона (ИФН), являющегося смесью ИФН-альфа и

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: 634028 Томск, пр. Ленина, 3. НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга. E-mail: repropharm@yandex.ru

ИФН-бета. Препарат вызывает продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусной защите организма (Т-В-лимфоцитах, гранулоцитах, макрофагах, фибробластах, эндотелиальных клетках). Кагоцел показал себя, как эффективное и наиболее востребованное лекарственное средство для лечения ОРВИ, гриппа, герпеса. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что он является эффективным лекарственным средством при лечении гриппа и других ОРВИ у детей [3].

Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола (госсиопола), получаемого из растительного сырья (хлопчатника). В многочисленных исследованиях, проводимых в различных странах мира, было доказано, что госсипол проявляет противоопухолевую, антиоксидантную, иммуномодулирующую активность. Данные литературы свидетельствуют о том, что госсипол в свободном виде в определённых дозах способен подавлять сперматогенез у разных видов животных [4, 5]. В то же время, было доказано, что в результате молекулярных сшивок с полимерными носителями госсипол утрачивает свои токсические свойства, при этом сохраняется противовирусная и иммуномодулирующая активности [6]. В основу технологии получения субстанции препарата Кагоцел заложен именно такой приём. Ковалентное связывание молекулы госсипола с карбоксиметилцеллюлозой — макромолекулой, традиционно применяемой в пищевой и медицинской промышленности, позволило создать эффективный и безопасный лекарственный препарат. Кагоцел[®], является высокомолекулярным соединением, в силу чего он практически не проникает через гистогематические барьеры, в частности, через гематотестикулярный.

При доклинических исследованиях репродуктивной токсичности Кагоцела установлено, что он

не вызывает угнетения сперматогенеза, снижения плодовитости крыс-самцов репродуктивного возраста и не оказывает отрицательного влияния на их потомство [7]. Данные литературы свидетельствуют о том, что Кагоцел при длительном (48 дней, что соответствует продолжительности всего цикла сперматогенеза) введении в дозах ТД и 10 ТД крысам популяции Вистар не снижает способность животных к спариванию и оплодотворению, не угнетает сперматогенез, не оказывает токсического действия на потомство [8]. Полученные данные характеризуют Кагоцел как препарат с широким профилем репродуктивной безопасности и свидетельствуют о том, что он может быть использован в педиатрической практике.

Не вызывает сомнения тот факт, что любое заболевание, тем более вирусное, легче предупредить, чем лечить. В настоящее время установлено, что Кагоцел является эффективным профилактическим средством вирусных инфекций у детей, обладая способностью компенсировать возрастную незрелость противовирусной защиты организма. Поскольку препарат эффективен для лечения гриппа и ОРВИ у детей и разрешён для его использования в детском возрасте, то важной является оценка его репродуктивной безопасности при использовании в осенне-весенний период регулярными профилактическими курсами у категории часто болеющих детей.

Цель исследования — экспериментальная оценка репродуктивной безопасности Кагоцела при его использовании в период полового созревания регулярными повторяющимися курсами.

Материал и методы

В исследовании использовали препарат Кагоцел, таблетки 12 мг (производственная серия 814/15). Эксперименты проведены на 255 белых аутбредных крысах-самцах и самках популяции Вистар, из них 165 животных в возрасте 10 дней, 90 крыс (для спаривания) в возрасте 77 дней. Распределение животных по группам представлено в табл. 1.

Животные с 10-дневного возраста (по 20 самцов и 45 самок) получали Кагоцел в дозах 6 мг/кг (эквивалентная — ТД)

Таблица 1. Распределение животных по группам.

| Самцы, количество, возраст | Самки, количество, возраст |
|--|--|
| | Кагоцел 60 мг/кг |
| 10 ♂, 10 дней, с дальнейшей гистологией | 20 ♀, 11 недель (интактные) |
| 10 ♂, 11 недель (интактные самцы) | 20 ♀, 10 дней |
| 10 ♂, 10 дней | 20 ♀, 10 дней |
| — | 5 ♀, 10 дней. Эвтаназия на гистологию |
| | Кагоцел 6 мг/кг |
| 10 ♂, 10 дней, с дальнейшей гистологией | 20 ♀, 11 недель (интактные) |
| 10 ♂, 10 дней | 20 ♀, 10 дней |
| 10 ♂, 11 недель | 20 ♀, 10 дней |
| — | 5 ♀, 10 дней. Эвтаназия для гистологии |
| | Плацебо 440 мг/кг |
| 10 ♂, 10 дней с дальнейшей гистологией | 20 ♀, 11 недель (интактные) |
| 10 ♂, 11 недель | 20 ♀, 10 дней |
| — | 5 ♀, 10 дней. Эвтаназия на гистологию |
| Итого: 80 ♂, из них 30 половозрелых, 50 — подсосного возраста | Итого: 175 ♀, из них 60 половозрелых, 115 — подсосного возраста |

Таблица 2. Показатели репродуктивной функции крыс, получавших Кагоцел профилактическими курсами в неполовозрелом возрасте

| Группы\Показатели | Интактные самки, спаренные с самцами, получавшими препарат | | | | Самки, получавшие препарат, спаренные с интактными самцами | | | | Самки, получавшие препарат, спаренные с самцами, подвергнутыми такому же воздействию | | | | | |
|--|--|------------|------------|------------|--|------------|------------|------------|--|------------|------------------|------------|---------------------|------------|
| | Кагоцел 60 мг/кг | | Плацебо | | Кагоцел 60 мг/кг | | Плацебо | | Кагоцел 60 мг/кг | | Кагоцел 60 мг/кг | | Обобщенный контроль | |
| | 5 | 6 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 4 | 6 | 6 | 14 | 65 | 65 |
| Количество самок | 45 | 55 | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 | 40 | 60 | 60 | 14 | 65 | 65 |
| Фертильность, % | 14,60±0,51 | 14,57±0,43 | 14,78±0,55 | 14,57±0,95 | 14,43±0,72 | 14,43±0,72 | 14,14±0,86 | 14,33±0,49 | 14,50±0,65 | 14,33±0,49 | 14,33±0,49 | 14,43±0,50 | 14,43±0,50 | 14,43±0,50 |
| Количество желтых тел, абс | 12,60±0,68 | 13,29±0,81 | 13,57±0,97 | 13,57±0,97 | 13,00±0,58 | 13,00±0,58 | 13,00±1,02 | 12,67±0,61 | 12,50±0,50 | 12,67±0,61 | 12,67±0,61 | 13,36±0,66 | 13,36±0,66 | 13,36±0,66 |
| Количество мест имплантации, абс | 11,80±0,37 | 12,43±0,84 | 12,57±0,97 | 12,43±0,84 | 12,00±0,72 | 12,00±0,72 | 12,29±1,23 | 11,67±0,84 | 11,00±1,08 | 11,67±0,84 | 11,67±0,84 | 12,43±0,75 | 12,43±0,75 | 12,43±0,75 |
| Количество живых плодов, абс | 13,51±4,48 | 9,28±3,14 | 8,31±4,07 | 6,84±3,15 | 7,27±2,68 | 7,27±2,68 | 7,23±3,02 | 11,62±3,06 | 15,70±6,29 | 11,62±3,06 | 11,62±3,06 | 7,77±2,44 | 7,77±2,44 | 7,77±2,44 |
| Преимплантационная смертность, % | 5,74±3,53 | 7,53±2,21 | 7,44±3,03 | 7,50±4,27 | 7,20±2,67 | 7,20±2,67 | 7,49±4,28 | 8,28±3,77 | 10,80±4,20 | 8,28±3,77 | 8,28±3,77 | 7,46±2,52 | 7,46±2,52 | 7,46±2,52 |
| Постимплантационная смертность, % | 28,04±0,05 | 28,09±0,17 | 27,65±0,16 | 27,51±0,29 | 28,24±0,16 | 28,24±0,16 | 27,95±0,24 | 27,97±0,09 | 27,68±0,26 | 27,97±0,09 | 27,97±0,09 | 27,80±0,14 | 27,80±0,14 | 27,80±0,14 |
| Размер плодов, мм | 2,20±0,03 | 2,17±0,04 | 2,04±0,05 | 2,04±0,06 | 2,07±0,04 | 2,07±0,04 | 2,09±0,04 | 2,10±0,05 | 2,00±0,05 | 2,10±0,05 | 2,10±0,05 | 2,06±0,03 | 2,06±0,03 | 2,06±0,03 |
| Масса плодов, г | 4,58±1,91 | 11,20±2,21 | 7,36±2,35 | 5,96±1,90 | 8,18±1,70 | 8,18±1,70 | 5,76±2,19 | 6,98±2,49 | 6,79±4,72 | 6,98±2,49 | 6,98±2,49 | 6,56±1,56 | 6,56±1,56 | 6,56±1,56 |
| Количество плодов с наружными кровоизлияниями, % | 51,15±1,51 | 49,05±3,16 | 51,03±1,69 | 50,57±2,67 | 50,07±2,83 | 50,07±2,83 | 54,67±3,62 | 49,42±2,04 | 48,57±5,48 | 49,42±2,04 | 49,42±2,04 | 52,85±1,99 | 52,85±1,99 | 52,85±1,99 |
| Количество плодов — \bar{X} , % | 48,85±1,51 | 51,23±3,22 | 48,97±1,69 | 49,77±2,79 | 49,93±2,83 | 49,93±2,83 | 45,47±3,57 | 50,58±2,04 | 51,44±5,48 | 50,58±2,04 | 50,58±2,04 | 47,22±1,96 | 47,22±1,96 | 47,22±1,96 |
| Количество плодов — σ , % | | | | | | | | | | | | | | |

Примечание. По результатам дисперсионного анализа, в каждом из экспериментов, статистически значимых различий между группами не выявлено. Различия между группами проверяли с использованием U-критерия Манна-Уитни. * — обобщенный (исторический) контроль — средний результат по группам интактных животных за многолетний период наблюдений.

и 60 мг/кг (высшая доза — ВД, превышающая терапевтическую дозу в 10 раз) с 10-го по 13-й, с 26-го по 29-й и с 42-го по 45-й дни жизни. Животным контрольной группы (10 самцов и 25 самок) вводили плацебо аналогичным способом в дозе, соответствующей содержанию вспомогательных веществ в высшей (60 мг/кг) дозе Кагоцела, что составляет 440 мг/кг. Все исследуемые вещества (Кагоцел, плацебо) вводили внутривенно с помощью зонда один раз в день. В возрасте 2,5 мес крыс экспериментальных групп подсаживали к соответствующим партнёрам (в соотношении $1\sigma:2\bar{f}$) на 10 дней. Для экспериментов первого этапа спаривание животных экспериментальных групп проводилось с интактными партнёрами, для второго — между самцами и самками, каждый из которых получал исследуемый препарат в период их неполовозрелости. Первый день беременности определяли по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке. По окончании беременности высчитывался индекс фертильности животных всех групп (по отношению количества беременных крыс-самок к числу подсаженных, %). После окончания подсадки, часть самцов ($n=5$) и самок ($n=5$) всех групп подвергались эвтаназии ингаляцией CO_2 . Крыс вскрывали, извлекали половые железы, фиксировали в растворе Карнуа. Готовили гистологические срезы для морфологической оценки состояния семенников и яичников, окрашивали их гематоксилин-эозином. По 5—7 беременных крыс-самок в каждой группе оставлялись до родов. Наблюдение за родившимся потомством проводили в течение 1 мес после рождения. Оценивали индекс выживаемости и динамику массы тела крысят на 4-, 7-, 14-, 21- и 28-й дни жизни. Для оставшейся части беременных крыс-самок на 20-й день беременности проводили эвтаназию методом ингаляции CO_2 . Затем производили вскрытие брюшной полости и подсчитывали число жёлтых тел в яичниках, мест имплантации, живых и мёртвых плодов в матке. На основании полученных данных вычисляли показатели пре- и постимплантационной гибели эмбрионов. Плоды извлекали. Проводили их наружный осмотр, определяли распределение по полу, размер, массу тела. В дальнейшем у одной части плодов исследовалось состояние внутренних органов (по методу Вильсона), у другой — процесс оссификации (по методу Доусона) [9]. При статистической обработке результатов за единицу наблюдения принимали средние значения для каждого помёта и данные, полученные при вскрытии одной самки. Полученные экспериментальные данные сравнивались с таковыми в контрольной группе (плацебо).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 7. Результаты исследований представлены в виде среднего значения параметра и стандартной ошибки отклонения. При сопоставлении средних значений и долей в группах предварительно проводили дисперсионный анализ (метод Краскела-Уоллиса) и использовали непараметрические U критерии Манна-Уитни и углового преобразования Фишера, с оценкой различий между группами при 95% уровне достоверности.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки показателей воспроизводящей функции крыс контрольных и экспериментальных групп представлены в табл. 2. Установлено, что индексы фертильности животных, получавших Кагоцел в ТД и ВД, не отличались от таковых в соответствующей контрольной группе. Количество жёлтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, живых плодов, а также показатели эмбриональной гибели (пре- и постимплантационная смертность) у беременных крыс-самок экспериментальных групп статистически значимо не отличались от таковых в контроле. Полу-

Таблица 3. Состояние плодов в пометах крыс, получавших Кагоцел профилактическими курсами в неполовозрелом возрасте

| Группы\Показатели | Интактные самки, спаренные с самцами, получавшими препарат | | | | получавшие препарат, спаренные с интактными самцами | | | | Самки, получавшие препарат, спаренные с самцами, подвергнутыми такому же воздействию | | | | | |
|--|--|------------|------------|------------|---|------------------|------------|------------|--|------------------|------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | Кагоцел 60 мг/кг | | Плацебо | | Кагоцел 60 мг/кг | | Плацебо | | Кагоцел 60 мг/кг | | Кагоцел 60 мг/кг | | Обобщенный контроль | |
| | 5 | 6 | 7 | 7 | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Плацебо | Плацебо | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Обобщенный контроль |
| Количество самок | 36,67 | 43,24 | 38,10 | 42,50 | 47,73 | 34,15 | 37,50 | 36,14 | 14 | | | | | |
| Умеренные кровоизлияния в различных органах и тканях | | | | | | | | | | | | | | |
| Холестаз | 6,67 | 2,70 | 4,76 | 7,50 | 2,27 | 4,88 | 9,38 | 4,82 | | | | | | |
| Гидронефроз | 3,33 | 5,41 | 2,38 | 5,00 | 9,09 | 4,88 | 6,25 | 3,61 | | | | | | |
| Умеренные расширения желудочков головного мозга | 6,67 | 5,41 | 2,38 | 2,50 | 4,55 | 2,44 | 3,13 | 2,41 | | | | | | |
| Нефроз | 3,33 | 2,70 | 4,76 | 5,00 | 6,82 | 2,44 | 6,25 | 3,61 | | | | | | |
| Гемоперикард | 30,00 | 32,43 | 11,90 | 17,50 | 15,91 | 12,20 | 31,25 | 12,05 | | | | | | |
| Состояние процессов оссификации плодов | | | | | | | | | | | | | | |
| Количество точек окостенения, ср. абс | | | | | | | | | | | | | | |
| Плосна | 2,45±0,14 | 2,66±0,10 | 2,85±0,05 | 2,42±0,13 | 2,73±0,11 | 2,84±0,10 | 2,71±0,12 | 2,85±0,05 | | | | | | |
| Пясть | 2,48±0,14 | 2,53±0,12 | 2,67±0,08 | 2,25±0,13 | 2,30±0,13 | 2,33±0,11 | 2,32±0,14 | 2,51±0,07 | | | | | | |
| Крестец | 1,55±0,14 | 1,61±0,13 | 1,80±0,14 | 1,47±0,14 | 1,70±0,16 | 1,69±0,12 | 1,37±0,13 | 1,75±0,09 | | | | | | |
| Грудина | 1,62±0,21 | 1,95±0,16 | 2,13±0,12 | 1,69±0,13 | 2,00±0,14 | 1,82±0,13 | 1,76±0,15 | 1,98±0,09 | | | | | | |
| Рёбра | 13,00±0,00 | 13,00±0,00 | 13,00±0,00 | 13,00±0,00 | 13,00±0,00 | 13,00±0,00 | 13,00±0,00 | 13,00±0,00 | | | | | | |
| Наличие сформированных костей черепа, % | 75,86 | 81,58 | 82,61 | 77,78 | 85,00 | 84,44 | 65,79 | 65,79 | | | | | | |

Таблица 4. Выживаемость и масса крысят, рожденных от животных, получавших Кагоцел профилактическими курсами в неполовозрелом возрасте

| Группы\Показатели | Интактные самки, спаренные с самцами, получавшими препарат | | | | получавшие препарат, спаренные с интактными самцами | | | | Самки, получавшие препарат, спаренные с самцами, подвергнутыми такому же воздействию | | | | | |
|-----------------------------------|--|-------------|-------------|-------------|---|------------------|-------------|-------------|--|------------------|------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | Кагоцел 60 мг/кг | | Плацебо | | Кагоцел 60 мг/кг | | Плацебо | | Кагоцел 60 мг/кг | | Кагоцел 60 мг/кг | | Обобщенный контроль | |
| | 4 | 5 | 6 | 5 | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Плацебо | Плацебо | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Кагоцел 60 мг/кг | Обобщенный контроль |
| Количество пометов | 97,22±2,78 | 91,00±5,57 | 96,43±3,57 | 98,18±1,82 | 94,45±3,62 | 97,62±2,38 | 96,67±3,33 | 97,02±2,05 | | | | | | |
| 1-4 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 97,62±2,38 | 98,57±1,43 | 96,97±3,03 | 96,67±3,33 | 98,08±1,92 | 100,00±0,00 | | | | | | |
| 4-7 | 94,88±3,21 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 97,14±2,86 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 83,33±10,21 | 100,00±0,00 | | | | | | |
| 7-14 | 87,07±8,61 | 96,36±3,64 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | | | | | | |
| 14-21 | 100,00±0,00 | 94,13±4,31 | 100,00±0,00 | 98,33±1,67 | 94,10±3,78 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | 100,00±0,00 | | | | | | |
| 21-28 | 79,68±6,81 | 82,30±6,45 | 94,05±3,88 | 92,23±2,29 | 85,52±3,09 | 94,29±3,69 | 78,56±9,23 | 94,17±2,55 | | | | | | |
| 1-28 | 7,08±0,32 | 7,83±0,34 | 7,92±0,24 | 7,53±0,11 | 7,41±0,12 | 7,80±0,11 | 7,22±0,14 | 7,86±0,01 | | | | | | |
| 4 | 10,81±0,63 | 11,96±0,52 | 11,72±0,30 | 11,83±0,88 | 11,28±0,12 | 11,88±0,21 | 11,53±0,44 | 11,80±0,33 | | | | | | |
| 7 | 21,78±1,41 | 24,76±0,44 | 22,24±0,53 | 25,56±1,33 | 22,45±0,24 | 23,36±0,05 | 22,93±0,85 | 22,80±0,21 | | | | | | |
| 14 | 37,14±0,76 | 40,29±1,59 | 36,63±0,80 | 36,54±0,13 | 38,02±0,04 | 38,67±1,10 | 39,54±1,20 | 37,45±0,11 | | | | | | |
| 21 | 64,34±0,95 | 65,15±1,43 | 60,48±2,31 | 62,61±2,00 | 60,08±0,86 | 60,67±0,85 | 68,56±0,92 | 63,72±2,44 | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | | | | | |
| Выживаемость, дни жизни, % | | | | | | | | | | | | | | |
| Масса тела, г | | | | | | | | | | | | | | |

ченные данные свидетельствуют о том, что субстанция Кагоцела в ВД и ТД не снижает способность к зачатию, не повышает риск самопроизвольного прерывания беременности, не вызывает в половых клетках генетических нарушений, приводящих к гибели оплодотворенной яйцеклетки.

При внешнем осмотре состояния плодов ($n=726$) аномалий развития обнаружено не было. Масса, размер плодов и распределение их по полу во всех исследуемых группах животных оказались сходными ($p \geq 0,017$). Количество плодов с наружными кровоизлияниями в экспериментальных группах статистически значимо не отличалось от таковых в группах контроля. Результаты оценки состояния внутренних органов и процессов ossификации плодов на 20-й день беременности представлены в табл. 3. Установлено, что у плодов контрольной группы (плацебо, $n=144$) выявлялись такие патологические изменения внутренних органов, как кровоизлияния в различные органы ткани, холестаза, гидронефроз, умеренное расширение желудочков головного мозга, нефроптоз, гемоперикард. В экспериментальных группах плодов ($n=206$) был обнаружен тот же спектр патологических изменений. Частота встречаемости отмеченных нарушений в сравниваемых группах оказалась сходной. Аномалий развития скелета у плодов ($n=293$) не наблюдалось. Состояние процессов ossификации плодов, судя по количеству точек окостенения плюсны, пястья, грудины, крестца, черепа в опыте и контроле, оказались сходными (см. табл. 2). Длительность беременности крыс-самок во всех группах составила 22–23 дня. Внешних аномалий развития у родившихся крысят ($n=516$) обнаружено не было. Индекс выживаемости и масса тела крысят экспериментальных групп во все исследуемые сроки наблюдения статистически значимо не отличались от контрольных значений (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что введение Кагоцела в неполовозрелом возрасте крысам (самцам, самкам) в течение 3 курсов (по схеме профилактики) оказывало неблагоприятного влияния (при достижении ими репродуктивного возраста) на развитие их потомства как в антенатальном, так и постнатальном периоде.

Морфологическая картина семенников крыс, получавших Кагоцел, была сходной с таковой в контроле. Отёчности тестикулярной ткани не выявлялось, просвет сосудов не выглядел расширенным. Появления атрофированных извитых семенных канальцев не наблюдалось. Сперматогенный эпителий крыс-самцов экспериментальной группы, как и в контроле, был представлен сперматогониями, сперматоцитами, сперматидами, сперматозоидами. Источения сперматогенной ткани не выявлялось. Про-

светы канальцев были свободными, слушивание гоноцитов в их просвет выявлено не было. В сперматоцитах 1- и 2-го порядка проходили активные процессы мейотического деления, о чём свидетельствовало наличие клеток с 7- и 12-й стадией мейоза. В просветах между сперматогониями как в опыте, так и в контроле, просматривались клетки Сертоли. Их клеточные мембраны не выглядели повреждёнными, что свидетельствовало о целостности гематотестикулярного барьера. Между извитыми семенными канальцами семенников всех обследуемых животных располагались интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига). Большинство из них имели специфическую зернистость. Её наличие, как известно, характерно для функционально активных клеток. Морфологическая картина яичников крыс, получавших исследуемое лекарственное средство, оказалась сходной с таковой в контроле. Гемодинамических изменений обнаружено не было. В тканях желез выявлялись фолликулы, различной стадии зрелости: примордиальные, с двух- и более слоями гранулезных клеток, граафовы пузырьки. Достаточно часто можно было встретить атретические фолликулы. Отчётливо проявлялись формирующиеся жёлтые тела. Текальные оболочки не имели признаков дезорганизации. Интерстициальные клетки сохраняли свою целостность.

Таким образом, введение препарата Кагоцел крысам-самкам и крысам-самкам в неполовозрелом возрасте профилактическими курсами не вызывало патологических морфологических изменений в половых железах по достижении ими половозрелого возраста.

Выводы

Пероральное введение Кагоцела самцам и самкам крыс в течение всего периода неполовозрелости до достижения ими репродуктивного возраста в эквитерапевтической дозе (6 мг/кг) и в 10 раз её превышающей (60 мг/кг) тремя последовательными курсами с перерывами:

1. Не снижает способности животных к зачатию, не повышает риск самопроизвольного прерывания беременности, не вызывает в половых клетках генетических нарушений, приводящих к гибели оплодотворенной яйцеклетки;
2. Не оказывает токсического действия на потомство ни в антенатальном, ни в постнатальном периодах развития;
3. Не приводит к нарушению морфологического состояния половых желез.

Таким образом Кагоцел при пероральном введении не вызывает негативного воздействия на генеративную функцию животных. Введение Кагоцела периодически повторяющимися курсами на протяжении всего периода их неполо-

возрелости можно считать экспериментальной моделью применения препарата Кагоцел у детей раннего детского возраста (2—3 лет) и до периода полового созревания. Проведённые экспериментальные исследования могут служить

доказательной базой репродуктивной безопасности применения препарата Кагоцел для профилактики гриппа и других респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малахов А.Б., Кондюхина Е.Г., Елкина Т.Н., Ревякина В.А. Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с atopией. *Лечащий врач* 2007; 7: 1—3. / Malakhov A.B., Kondjukhina E.G., Elkina T.N., Revjakina V.A. Sovremennye aspekty profilaktiki respiratornykh infekcij u detej s atopiej. *Lechashhij vrach* 2007; 7: 1—3. [in Russian]
2. Кузнецова М.А. Современные средства профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Саратовский научно-мед журн* 2012; 8: 3: 803—812. / Kuznesova M.A. Sovremennye sredstva profilaktiki i lechenija ostrыkh respiratornykh virusnykh infekcij u detej. *Saratovskij nauchno-med zhurn* 2012; 8: 3: 803—812. [in Russian]
3. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Легкова Т.П. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел® для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста. *Эффективная фармакотер* 2012; 1: 26—34. / Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F., Sergeeva E.M., Nesterenko V.G., Legkova T.P. i dr. Vozmozhnosti primeneniya protivovirusnogo preparata Kagocel® dlja profilaktiki i lechenija grippa i drugikh ostrыkh respiratornykh infekcij u chasto bolejuhhikh detej mladshego vozrasta. *Jefferktivnaja farmakoter* 2012; 1: 26—34.
4. European Food Safety Authority. Scientific opinion. Gossypol as undesirable substance in animal feed. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSA-Q-2005-222). *The EFSA Journal* 2008; 908: 1—55.
5. de Peyster A., Wang Y. Genetic toxicity studies of gossypol. *Mutat. Res* 1993; 297: 3: 293—312.
6. An T., Ouyang W., Pan W., Guo D., Li J., Li L. et al. Amino acid derivatives of the (-) enantiomer of gossypol are effective fusion inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Antiviral Res* 2012; 94 (3): 276—287.
7. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных. *Токсикол вестник* 2013; 2: 19: 33—38. / Rybalkin S.P., Kovaleva E.V., Gus'kova T.A., Savinova T.B. Jeksperimental'naja ocenka vlijanija preparata Kagocel na generativnuju funkciju zhivotnykh. *Toksikol vestnik* 2013; 2: 19: 33—38. [in Russian]
8. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Машанова В.А., Шемерова Ю.А. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию крыс-самцов пубертатного возраста. *Бюллетень экспер биол мед* 2017; 163: 2: 176—179. / Borovskaja T.G., Polujektova M.E., Vychuzhanina A.V., Mashanova V.A., Shhemerova Ju.A. Jeksperimental'naja ocenka vlijanija preparata Kagocel na generativnuju funkciju krys-samcov pubertatnogo vozrasta. *Bjulleten' jeksper biol med* 2017; 163: 2: 176—179. [in Russian]
9. Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Немова Е.П., Соломина А.С., Гуськова Т.А. и др. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: ФГБУ НЦЭСМП; 2012; 80—93. / Durnev A.D., Smol'nikova N.M., Skosyreva A.M., Nemova E.P., Solomina A.S., Gus'kova T.A. i dr. Metodicheskie rekomendacii po izucheniju reproduktivnoj toksichnosti lekarstvennykh sredstv. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv*. М.: FGBU NCJeSMP; 2012; 80—93. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Боровская Татьяна Геннадьевна — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией фармакологии репродуктивной системы НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга, Томск

Машанова Валерия Александровна — м.н.с. лаборатории фармакологии репродуктивной системы НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга Томск