

Влияние нового производного ГАМК с анксиолитическим и антидепрессантным действиями на половое поведение, способность к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия

Е.Б. Лаврова , Е.А. Кузубова, Л.И. Бугаева, И.Н. Тюренков, М.В. Мальцев, А.В. Кузубов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В экспериментах на половозрелых крысах самках изучено влияние нового производного ГАМК – цитрокарда (цитрата 4-амино-3-фенилбутановой кислоты) на половое поведение и способность к оплодотворяемости. Цитрокард в дозах 50 мг/кг (экспериментально доказанная терапевтическая доза) и 700 мг/кг (доза, превышающая терапевтическую в 14 раз) вводили внутривенно крысам самкам в течение 2 недель. Установлено, что по окончании введения в половом поведении у крыс самок, получавших цитрокард в дозе 50 мг/кг, длительность половой активности не изменялась относительно контроля, но при этом отчетливо повышалась способность к спариванию с самцами, «эмоциональные» подходы и лордозы возрастали на 43,8 % ($p < 0,01$) и 30,4 % ($p > 0,05$) соответственно. У самок, получавших цитрокард в дозе 700 мг/кг, длительность половой активности несколько снижалась, но при этом их рецептивная способность была выше контрольных значений (количество лордозов, свидетельствующих о готовности их к спариванию, повышалось на 17,4 %, $p < 0,05$). Выявлено также, что при спаривании с интактными самцами у крыс самок предварительно, получавших цитрокард двухнедельным курсом, повышались процессы оплодотворяемости и показатели зачатия. Относительно контроля у самок опытных групп повышались индекс беременности, на 4,8 % ($p > 0,05$) и 33,3 % ($p < 0,05$), соответственно дозам и плодовитости, на 4,2 % ($p > 0,05$) и 19,0 % ($p < 0,05$), а также снижались у них показатели общей эмбриональной гибели плодов, как до имплантации, так и после имплантации.

Ключевые слова: производные ГАМК, антидепрессантное действие, генеративная функция, крысы самки, эстральный цикл, способность к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-125-129>

Effects of a new GABA derivative with anxiolytic and antidepressant actions on sexual behavior, fertility, and the development of products of conception

E.B. Lavrova , E.A. Kuzubova, L.I. Bugaeva, I.N. Tyurenkov, M.V. Maltsev, A.V. Kuzubov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. In experiments on adult rats, females studied the effect of a new derivative of GABA – citrocard (citrate of 4-amino-3-phenylbutanoic acid) on sexual behavior and fertility. Citrocard in doses of 50 mg/kg (experimentally proven therapeutic dose) and 700 mg/kg (dose exceeding the therapeutic 14 times) was administered intragastrically to female rats for 2 weeks. It was established that after the introduction of sexual behavior in rats of females receiving a citrocard at a dose of 50 mg/kg, the duration of sexual activity did not change relative to the control, but the ability to mate with males was clearly increased (“emotional” approaches and lordoses increased by 43,8 % ($p < 0.01$) and 30.4 % ($p > 0.05$)), respectively. In females treated with a citrocard at a dose of 700 mg/kg, the duration of sexual activity decreased slightly, but their receptive ability was higher than the control values (the number of lordoses indicating their readiness for mating increased by 17.4 % ($p < 0,05$)). It was also revealed that when mating with intact males in rats of females previously treated with a citrocard 2-week course, fertility processes and fertility rates increased. Relative to control, in females of the experimental groups, the pregnancy index increased, by 4.8% ($p > 0.05$) and 33.3 % ($p < 0.05$), respectively, in doses and fertility, by 4.2% ($p > 0.05$) and 19.0% ($p < 0.05$), as well as their overall fetal death rates decreased, both preimplantation and postimplantation.

Keywords: GABA derivatives, antidepressant effect, generative function, female rats, estrous cycle, fertility and development of conception products

В настоящее время является актуальным поиск новых высокоактивных и малотоксичных психотропных препаратов с широким диапазоном спектра фармакологического действия. В этой связи обращает на себя внимание новое производное ГАМК – цитрат

4-амино-3-фенилбутановой кислоты – цитрокард, у которого в экспериментах на крысах при внутривенном введении в дозах 25 и 50 мг/кг, наряду с анксиолитической, выявляется наличие антидепрессантной и ноотропной активностей [1, 2]. Токсикологическими

исследованиями у данного соединения была показана низкая токсичность [3], уровень его ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении крысам составил более 3500 мг/кг, что позволяет соотнести исследуемый цитрокард в разряд малотоксичных [4].

Учитывая приведённые сведения и возможность последующего внедрения цитрокарда в клиническую практику в качестве анксиолитического и антидепрессантного средства, сочли целесообразным исследовать в экспериментах на крысах его влияние на отдельные аспекты генеративной функции.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение возможного повреждающего влияния цитрокарда на половое поведение и способность к зачатию у крыс самок.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 66 белых нелинейных половозрелых крысах самках массой 200–240 г, 3,5-месячного возраста, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградской области) и прошедших двухнедельный карантин в виварии ВолгГМУ. При проведении исследований учитывались методические рекомендации «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [5]. Экспериментальное исследование и работа одобрена региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области: протокол № 2034-2017 от 15.09.2017 г.

Перед началом проведения эксперимента было сформировано 3 группы крыс самок (по 22 особи в каждой): одна – контрольная и две опытные. Опытным группам крыс субстанцию вещества цитрокарда внутрижелудочно вводили в водном растворе в дозах 50 мг/кг (терапевтическая доза) [3] и 700 мг/кг (превышающую терапевтическую дозу в 14 раз). Контрольной группе крыс самок внутрижелудочно вводили растворитель цитрокарда дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг. Курс введения цитрокарда, а также и дистиллированной воды составлял 2 недели, что приравнивается 3–4 эстральным циклам [5]. По окончании курса введения цитрокарда у крыс самок исследовали половое поведение, а также способность к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия. Половое поведение в паре с интактными самцами тестировали в установке «ПЗП» (площадка зоосоциальных предпочтений) [6] в течение 1 часа. Оценивали параметры процептивного полового поведения – латентный период (с) первого «эмоционального» подхода исследуемой крысы самки к интактному самцу крысы, количеству таких подходов и длительности половой активности (с) – и рецептивного полового поведения, в котором регистрировали количество лордозов у крыс самок, свидетельствующих о ее готовности к спариванию с самцами.

При исследовании способности самок к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия исследуемых крыс самок подсаживали к интактным самцам в соотношении 2:1 на 10 дней [5]. На 20-й день всех крыс самок подвергали эвтаназии (метод дислокации шейных позвонков) и некропсии [5]. На вскрытии у самок определяли наличие беременности и рассчитывали индекс беременности. У беременных крыс самок выделяли яичники и рога матки. В яичниках подсчитывали количество жёлтых тел. В рогах матки определяли количество плодов и их возраст (по которому судили о сроках зачатия), также подсчитывали количество резорбций и мест имплантаций, рассчитывали до- и послеимплантационную эмбриональную гибель [5]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ: Microsoft Excel 2007, Statistica 6,0. О достоверности полученных изменений в опытных группах относительно контроля судили с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования полового поведения у самок крыс, получавших цитрокард в дозе 50 мг/кг (1-я опытная группа), существенных различий с контролем не обнаружено (табл. 1) в таких параметрах процептивного полового поведения, как латентный период и длительность половой активности. При этом у самок в опытной группе выявлено статистически значимое увеличение количества «эмоциональных» подходов к самцу (на 43,8 %, $p < 0,001$) и незначимое количества лордозов (на 30,4 %, $p > 0,05$). В исследованиях на самках крыс, получавших цитрокард в дозе 700 мг/кг (2-я опытная группа) в процептивном поведении отмечено более, чем двукратное увеличение латентного периода первого «эмоционального» подхода к самцу и снижение длительности половой активности на 9,5 % ($p < 0,05$). При этом количество «эмоциональных» подходов к интактным самцам у этих самок крыс несколько снижалось на 12,4% ($p < 0,05$), а количество лордозов, напротив, увеличивалось на 17,4% ($p > 0,05$).

Таким образом, из проведенных исследований можно предположить, что при двухнедельном введении крысам самкам цитрокард в дозе 50 мг/кг существенно не влияет на длительность их полового поведения, но при этом способствует умеренному активизирующему влиянию на элементы спаривательного полового поведения – повышает у самок количество лордозов и количество эмоциональных подходов к самцам; цитрокард в дозе 700 мг/кг способствует снижению у крыс самок длительности полового поведения, но при этом также способствует и умеренной активации рецептивного полового поведения, что

сказывалось на незначимом, но отчетливом возрастании лордозов у них. Зафиксированное повышение элементов рецептивного полового поведения у всех

исследуемых крыс самок, получавших цитрокард, вероятно, может свидетельствовать об активирующем его влиянии на процессы спариваемости крыс.

Таблица 1

Влияние цитрокарда на половое поведение крыс самок

Регистрируемые показатели ($M \pm m$)	Группы животных ($n = 22$)		
	контрольная группа (дистиллированная вода, 10 мл/кг)	опытная группа-1 (цитрокард 50 мг/кг)	опытная группа-2 (цитрокард 700 мг/кг)
Латентный период половой активности (время, с)	24,00 ± 0,52	26,00 ± 1,03	56,00 ± 1,06**
Длительность половой активности (время, с)	841,00 ± 3,92	845,00 ± 12,43	761,00 ± 6,47**
Количество эмоциональных подходов к самцу	13,70 ± 0,21	19,70 ± 0,21**	12,00 ± 0,58*
Количество лордозов	2,30 ± 0,21	3,00 ± 0,37	2,70 ± 0,21

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

** результаты статистически значимы относительно группы контроль при $p < 0,001$.

Данное предположение нашло отражение в следующей серии исследований, в которой было обнаружено (табл. 2), что у 1-й опытной группы самок крыс, спаренных с интактными самцами крыс, индекс беременности и плодовитость статистически незначимо повышались на 4,8 % ($p > 0,05$) и 4,2 % ($p > 0,05$) соответственно. При этом доимплантационная гибель плодов у этих самок не различалась с данными контроля, а постимплантационная гибель плодов отчетливо снижалась на 30,0 % ($p > 0,05$). В исследованиях на 2-й опытной группе у самок, спаренных с интактными самцами крыс, выявлялось более отчетливое, чем в 1-й опытной группе, повышение индекса беременности – на 33,3 % ($p < 0,05$), относительно группы контроль-

ных самок. При этом у этой группы опытных самок крыс отмечалось статистически значимое повышение плодовитости на 19,0 % ($p < 0,05$) и снижение общей эмбриональной гибели плодов, как до имплантации (на 63,4 %, $p < 0,05$), так и после имплантации (на 19,1 %, $p > 0,05$).

Из проведенных исследований можно заключить, что у самок крыс, получавших до спаривания с самцами цитрокард в дозах 50 и 700 мг/кг, улучшаются показатели оплодотворяемости и процессов зачатия, которые сказывались на повышении индекса беременности у самок и их плодовитости, а также и снижении общей эмбриональной гибели плодов, регистрируемых в период их антенатального развития.

Таблица 2

Влияние цитрокарда 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 (цитрокард 50 мг/кг)	опытная группа 2 (цитрокард 700 мг/кг)
Индекс беременности (%)	75,00 ± 11,18	78,6 ± 10,1	100,0 ± 0,00
Возраст эмбриона (дни)	14,4 ± 0,5	13,10 ± 0,59	14,00 ± 0,65
Количество желтых тел	11,1 ± 0,4	11,70 ± 0,61	12,4 ± 0,5
Количество плодов	9,50 ± 0,57	9,90 ± 0,51	11,30 ± 0,49*
Количество резорбций	0,40 ± 0,18	0,6 ± 0,2	0,60 ± 0,26
Места имплантаций	9,90 ± 0,44	10,40 ± 0,48	11,90 ± 0,55*
Доимплантационная гибель, %	11,20 ± 2,34	10,70 ± 2,15	4,10 ± 1,57*
Постимплантационная гибель, %	4,20 ± 2,06	5,50 ± 1,93	5,00 ± 2,09

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое производное ГАМК цитрат 4-амино-3-фенилбутановой кислоты – цитрокард – при двухнедельном введении крысам самкам в дозах 50 и 700 мг/кг не оказывает повреждающего влияния на половое поведение и способность к зачатию у крыс самок.

В половом поведении у самок крыс, получавших цитрокард в дозах 50 и 700 мг/кг, длительность половой активности существенно не меняется, но при этом отчётливо повышаются элементы спаривательного поведения (возрастают эмоциональные подходы к самцам и количество лордозов).

Цитрокард в дозах 50 и 700 мг/кг при двухнедельном введении крысам самкам до спаривания с интактными самцами улучшает способность их к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Бородкина Л.Е. и др. Фенибут и его цитрат в предупреждении психоневрологических нарушений, вызванных хроническим стрессом – лишением парадоксальной фазы сна. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(6):8–13. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-6-8-13>.

2. Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Бородин Д.Д. Влияние новых солей фенибута на физическое и психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(3):18–20.

3. Багметова В.В., Бугаева Л.И., Тюренков И.Н., Кузубова Е.А. Изучение острой токсичности цитрокарда нового производного фенибута с кардио- и нейропротекторным действием. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1(61):33–35.

4. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. (Токсикометрия). М.: Медицина, 1970.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Елена Борисовна Лаврова – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; elena.lavrova34@mail.ru

Елена Александровна Кузубова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; eakuzubova@mail.ru

Любовь Ивановна Бугаева – доктор биологических наук, заведующая лабораторией токсикологии, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; li_bugaeva@mail.ru

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru

Михаил Васильевич Мальцев – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; m_maltsev_biolog@rambler.ru

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Под общ. ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 92 с.

6. Букатин М.В., Бугаева Л.И., Кузубова Е.А. Изучение влияния курсового введения бемитила на компоненты полового поведения крыс-самцов. *Современные наукоёмкие технологии*. 2013;1:100–101.

REFERENCES

1. Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V., Borodkina L.E. et al. Fenibut and its citrate prevent psychoneurological disorders caused by chronic stress (paradoxical sleep deprivation). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(6):8–13. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-6-8-13>.

2. Perfilova V.N., Ivanova L.B., Karamysheva V.I., Borodin D.D. Effect of new phenibut salts on the physical and mental development of offspring of rats with experimental gestosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(3):18–20. (In Russ.).

3. Bagmetova V.V., Bugaeva L.I., Tyurenkov I.N., Kuzubova E.A. Study of acute toxicity of the cytrocardium of a new derivative of phenibut with cardio- and neuroprotective action. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;1(61):33–35. (In Russ.).

4. Sanotsky I.V. Methods for determining toxicity and hazard of chemicals. (Toxicometry). Moscow; Medicine Publ., 1970. (In Russ.).

5. Guidelines for Nonclinical Studies of Medicinal Products. Part 1. Under the general ed. A.N. Mironova. Moscow; Grif i K. Publ., 2012. 92 p. (In Russ.).

6. Bukatin M.V., Bugaeva L.I., Kuzubova E.A. Studying the effect of course administration of bemtil on the components of sexual behavior of male rats. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern high technologies*. 2013;1:100–101. (In Russ.).

Александр Васильевич Кузубов – лаборант, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; akuzubov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.01.2024; одобрена после рецензирования 07.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena B. Lavrova – Junior Researcher at the Laboratory of Toxicology, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ elena.lavrova34@mail.ru

[Elena A. Kuzubova] – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; eakuzubova@mail.ru

Lyubov I. Bugaeva – Doctor of Biological Sciences, Head of the Toxicology Laboratory, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; li_bugaeva@mail.ru

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru

Mikhail V. Maltsev – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; m_maltsev_biology@rambler.ru

Alexander V. Kuzubov – laboratory assistant, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; akuzubov@yandex.ru

The article was submitted 17.01.2024; approved after reviewing 07.07.2024; accepted for publication 18.11.2024