

УДК 615.035 :615.281.8

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КАГОЦЕЛ НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЕГО ВВЕДЕНИИ В ИНФАНТИЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИХ РАЗВИТИЯ

Т.Г. Боровская, М.Е. Полуэктова,
А.В. Вычужанина, В.А. Машанова,
Ю.А. Щемерова

Структурное подразделение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634028, г. Томск, Российская Федерация

В экспериментальных исследованиях на крысах (самцах, самках) инфантильного возраста, начиная с 10 сут., изучено возможное отдаленное токсическое действие противовирусного препарата Кагоцел на систему репродукции. Лекарственное средство вводили в течение 12 дней в терапевтической дозе и в дозе, в 10 раз превышающей терапевтическую. Оценка репродуктивной безопасности проводилась по достижении животными репродуктивного возраста (2,5 мес). Установлено, что препарат при введении его в обеих дозах не снижает плодовитость животных, не вызывает появления морфологических патологических изменений в половых железах, не оказывает токсического действия на потомство. Полученные данные характеризуют Кагоцел как препарат, обладающий широким профилем репродуктивной безопасности, и свидетельствуют о том, что он может быть использован в педиатрической практике для детей раннего возраста.

Ключевые слова: препарат Кагоцел, инфантильный возраст (крысы самки самцы) репродуктивная токсичность.

Введение. Препарат Кагоцел является отечественным лекарственным средством, относящимся к группе индукторов интерферона и обладающим способностью усиливать иммунный ответ организма, направленный против вирусной инфекции. Он показан для лечения и профилактики гриппа, ОРВИ и герпеса [1-4]. Кагоцел способствует образованию в организме человека, так называемого позднего интерферона (ИНФ), который обладает противовирусной и иммуномоделирующей активностью. В настоящее время препарат относится к числу наиболее используемых в России противовирусных

средств (ЛС). Хорошо известно, что дети младшего возраста являются наиболее уязвимой возрастной группой для вирусных инфекций, что обусловлено, в значительной степени, незрелостью собственных иммунных механизмов. Особенно восприимчивы к вирусным инфекциям дети раннего детского возраста.

Действующее вещество Кагоцела является продуктом химического синтеза, в котором к полимерной полисахаридной матрице (карбоксиметилцеллюлозе) ковалентно присоединены молекулы госсипола (природного полифенольного пигмента хлопчатника), обладающего про-

Боровская Татьяна Геннадьевна (Borovskaya Tatiana Gennadievna), д.б.н., профессор, заведующая лабораторией фармакологии репродуктивной системы НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, 634028, г. Томск, repropharm@yandex.ru

Полуэктова Марина Евгеньевна (Poluektova Marina Evgenievna), к.б.н., с.н.с. лаборатории фармакологии репродуктивной системы НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, 634028, г. Томск, repropharm@yandex.ru

Анна Владимировна Вычужанина (Vychuzhanina Anna Vladimirovna), к.б.н., с.н.с. лаборатории фармакологии репродуктивной системы НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, 634028, г. Томск, repropharm@yandex.ru

Щемерова Юлия Александровна (Shchemerova Julia Aleksandrovna), к.б.н., н.с. лаборатории фармакологии репродуктивной системы НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, 634028, г. Томск, repropharm@yandex.ru

Машанова Валерия Александровна (Mashanova Valeria Aleksandrovna), м.н.с. лаборатории фармакологии репродуктивной системы НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, 634028, г. Томск, repropharm@yandex.ru

тивовирусной активностью. Данные литературы свидетельствуют о том, что госсипол обладает способностью угнетать мужскую репродуктивную функцию [5,6]. В тоже время получены убедительные доказательства того, что при структурных изменениях молекулы госсипола это его свойство не выявляется [7,8]. При этом, другие биологические свойства госсипола, включая его противовирусную активность, сохраняются [9,10]. Отсутствие антифертильного эффекта показано непосредственно и для Кагоцела. Так, в исследованиях, проведенных Рыбалкиным С.П., Ковалевой Е.В., Гуськовой Т.В. и др. (2013) установлено, что препарат не приводит к угнетению сперматогенеза, снижению плодовитости крыс репродуктивного возраста и не оказывает отрицательного влияния на их потомство [11].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию экспериментальных животных при введении его в инфантильном периоде их развития. Актуальность проведения данного исследования обусловлена тем, что это лекарственное средство планируется использовать для детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 260 аутбредных крысах (сток CD), из них 140 инфантильных животных (возраст 10 дней). Для спаривания использовали 120 половозрелых крыс. Животные получены из отдела экспериментальных биологических моделей Томского НИМЦ «НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга». Крыс содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Кагоцел (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС») вводили в дозах 6 мг/кг (n=35) (терапевтическая доза, ТД) и 60 мг/кг (n=35) (высшая доза, ВД, 10xТД). Растворитель (n=35) (дистиллированную воду, контрольная группа) использовали в количестве, эквивалентном ВД исследуемого препарата. Плацебо (n=35) вводили аналогичным способом в дозе, соответствующей содержанию вспомогательных веществ в высшей (60 мг/кг) дозе Кагоцела, что составляет 440 мг/кг. Все исследуемые вещества (препарат, плацебо, растворитель) вводили внутривенно с помощью зонда один раз в день, ежедневно в течение 12 дней. До достижения возраста 28 дней крыс вскармливали материнским молоком. Их содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к пище и воде. В возрасте 1 мес. крыс-самок отсаживали от потомства. Крысят разделяли по полу. В возрасте 2,5 мес. для части крыс проводилось ссаживание с интактными партнерами (в соотношении 1♂:2♀) в течение 10 дней. Первый день беременности определяли

по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке. Индекс фертильности животных вычисляли по отношению количества беременных крыс к числу подсаженных [11]. Часть крыс-самок после эвтаназии вскрывали на 20-й день беременности. Затем подсчитывалось количество желтых тел в яичниках, живых и мертвых плодов в матке. На основании полученных данных вычисляли пре- и постимплантационную гибель. Преимплантационную смертность определяли по разности между количеством желтых тел в яичниках и мест имплантации в матке, постимплантационную смертность – по разности между количеством мест имплантации и живых плодов. В дальнейшем плоды выделялись, определялась их масса, кранио-каудальный размер, пол. По 7 беременных самок в каждой группе оставлялись до родов. Крысята каждого помета после рождения тщательно осматривались с целью выявления внешних патологических изменений и аномалий развития. В течение одного месяца за ними проводилось наблюдение. Оценивались индекс выживаемости и динамика массы тела крысят на 4, 7, 14, 21 и 28-й дни жизни. При статистической обработке результатов за единицу наблюдения принимали средние значения для каждого помета, и данные, полученные при вскрытии одной самки. При изучении влияния ЛС на динамику массы тела крысят показатели фиксировались отдельно для крысят-самцов и крысят-самок. Проведенные исследования соответствовали методическим рекомендациям по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств [12].

Для другой части самцов (n=5) и самок (n=5) всех групп сразу после окончания введения проводилась эвтаназия ингаляцией CO₂. Животных вскрывали, извлекали половые железы и их фиксировали в жидкости Карнуа. Готовили гистологические парафиновые срезы и окрашивали их гематоксилин-эозином для морфологической оценки состояния семенников и яичников.

Для характеристики однородности групп по регистрируемым показателям вычисляли средние арифметические и средние квадратичные отклонения. Для попарного и множественного сопоставления групп, полученные экспериментальные данные обрабатывались статистически с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни, критерия X² и углового преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение. При изучении интегральных показателей генеративной функции установлено, что введение Кагоцела в токсической и терапевтической дозах инфантильным крысам (самцам, самкам) не приводило к снижению плодовитости животных по достижения ими репродуктивного возраста. Так, индексы

фертильности крыс-самок и крыс-самцов в экспериментальных группах находились на уровне таковых в группах контроля и «плацебо» (табл.1).

Количество желтых тел в яичниках, мест имплантации и живых плодов в матке, а также показатели пре- и постимплантационной гибели жи-

вотных всех экспериментальных групп оказались сходными (рис. 1, 2, табл.2). Полученные данные свидетельствуют о том, что Кагоцел не вызывает в мужских и женских половых клетках генетических нарушений, приводящих к гибели оплодотворенной яйцеклетки. Масса, размер плодов, распределение их по полу в экспериментальных группах статистически значимо не отличалось от таковых в группах сравнения. При макроскопическом осмотре плодов всех исследуемых животных внешних аномалий развития обнаружено не было. Однако у части плодов каждой из исследуемых групп выявлялись наличие наружных кровоизлияний. Количество плодов с данными патологическими изменениями в экспериментальных группах (табл. 3) статистически значимо не отличалось от таковых в группах «контроль» и «плацебо».

Средняя продолжительность внутриутробного развития потомства экспериментальных и контрольных групп оказалась сходной и составила 22-23 дня (табл. 4). Количество новорожденных крысят в пометах потомства крыс, один из родителей которого получал Кагоцел, не отличалось от такового в группах контроль и «плацебо». Индексы выживаемости, а также динамика массы потомства интактных самок и самцов, получавших Кагоцел (табл. 5, 7), а также интактных самцов и самок, которым вводили препарат (табл. 6, 8), находились на уровне контрольных значений.

Морфологическая картина семенников крыс, получавших Кагоцел, оказалась сходной с таковой в контроле. Отечности тестикулярной ткани не выявлялось, просвет сосудов не выглядел расширенным. Появления атрофированных из-

Таблица 1

Индекс фертильности половозрелых крыс (самцов и самок), получавших Кагоцел в течение 12 дней в инфантильном периоде

Группа, количество пометов		Индекс фертильности, %
Самцы	Кагоцел, 60 мг/кг	65,00
	Кагоцел, 6 мг/кг	80,00
	Плацебо	80,00
	Контроль	75,00
Самки	Кагоцел, 60 мг/кг	60,00
	Кагоцел, 6 мг/кг	70,00
	Плацебо	75,00
	Контроль	75,00

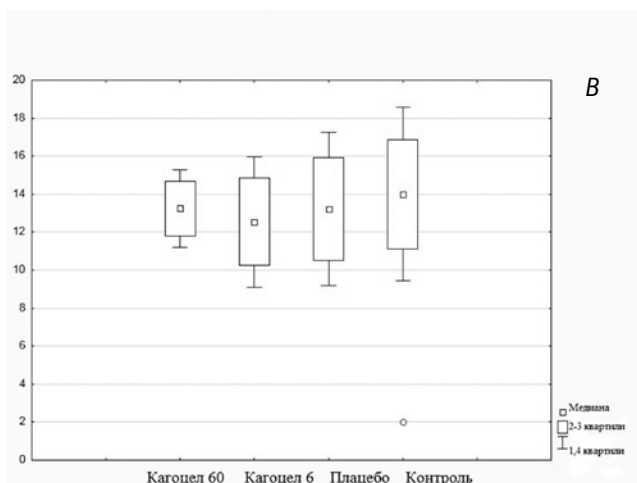
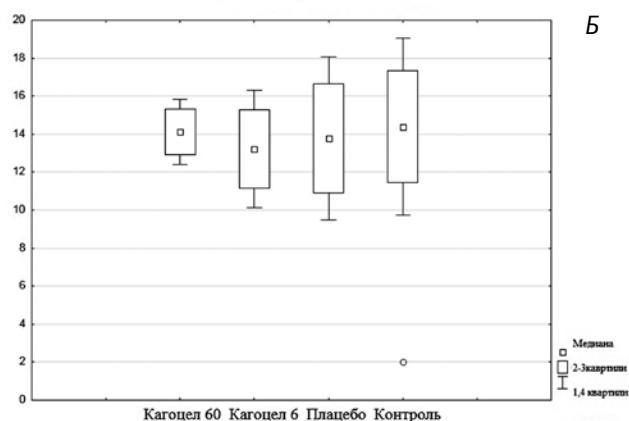
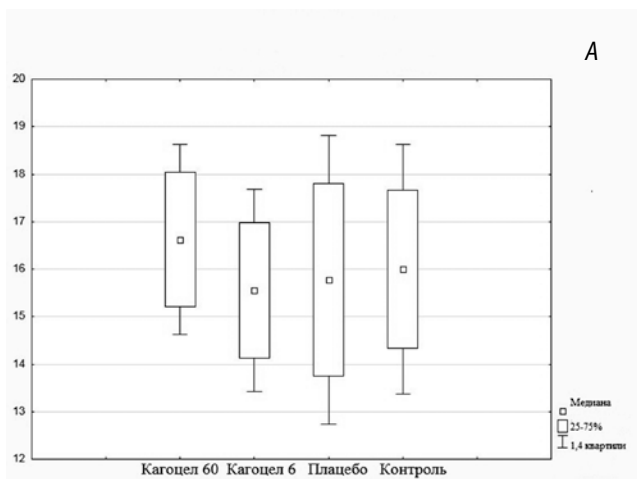


Рис.1. Количество желтых тел в яичнике (А.), мест имплантации (Б.) и живых плодов (В.) в матке на 20-й день беременности у интактных крыс самок, спаренных с самцами, получавшими Кагоцел в инфантильном возрасте

Таблица 2

Показатели пре- и постимплантационной смертности половозрелых крыс-самцов и крыс-самок, получавших Кагоцел, в течение 12 дней в инфантильном периоде (возраст 10 дней), (расчет проводился по критерию χ^2)

Группы	Число желтых тел	Число мест имплантации	Предимплантационная смертность	Предимплантационная смертность	Число выжившие плоды	Постимплантационная смертность	Постимплантационная смертность	Крит. Знач. χ^2	
				Расчетное значение χ^2 при групповом сравнении			Расчетное значение χ^2 при групповом сравнении		
Самцы	Кагоцел 60 мг/кг, N=8	133	113	20	3,537	106	7	1,475	7,815
	Кагоцел 6 мг/кг, N=9	140	119	21		113	6		
	Плацебо, N=9	142	124	18		119	5		
	Контроль, N=10	141	129	12		125	4		
Самки	Кагоцел 60мг/кг, N=6	94	86	8	1,429	81	5	0,205	7,815
	Кагоцел 6мг/кг, N=8	123	115	8		107	8		
	Плацебо, N=8	122	107	5		101	6		
	Контроль, N=9	143	133	10		125	8		

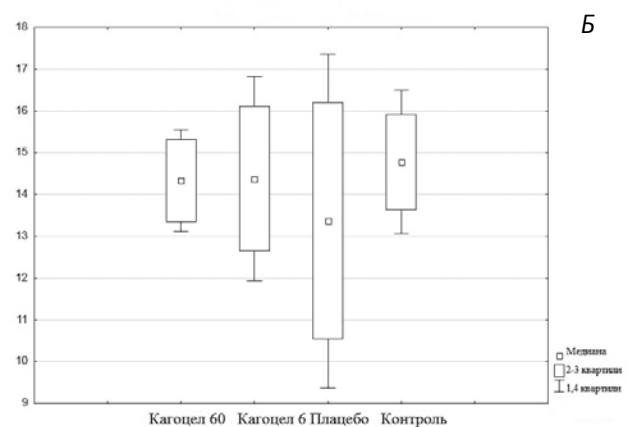
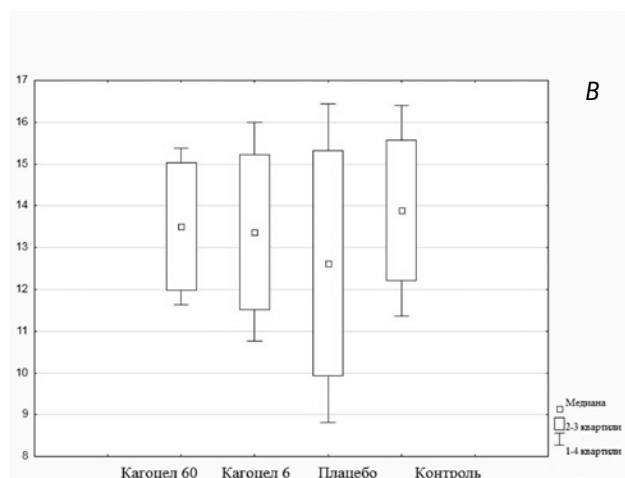
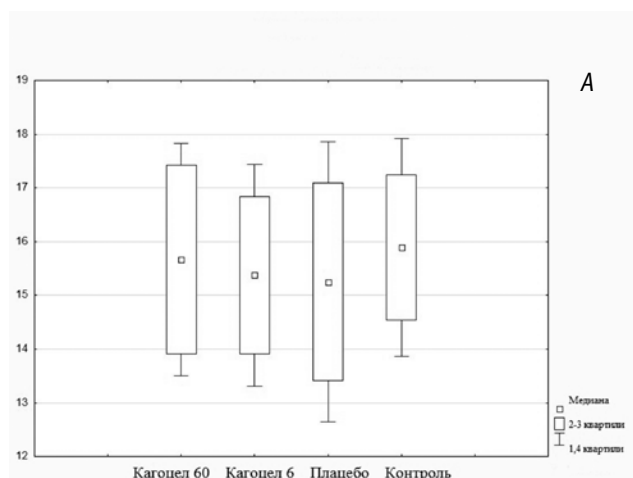


Рис. 2. Количество желтых тел в яичнике (А.), мест имплантации (Б.) и живых плодов (В.) в матке на 20-й день беременности у крыс самок, получавшими Кагоцел в инфантильном возрасте, спаренными с интактными самцами

витых семенных канальцев не наблюдалось. Сперматогенный эпителий крыс-самцов экспериментальных групп, как и в контроле, был представлен сперматогониями, сперматоцитами, сперматидами, сперматозоидами. Истончения сперматогенной ткани не выявлялось. Просветы канальцев были свободными, усиленного слущивания гоноцитов в их просвет выявлено не было. В сперматоцитах 1 и 2-ого порядка проходили ак-

Таблица 3

Состояние плодов половозрелых крыс-самок и крыс-самцов, получавших Кагоцел, в течение 12 дней в инфантильном периоде (возраст 10 дней)

Показатели Группа		Размер плодов, мм	Масса плодов, г	Количество (%)		
				Плодов с наружными кровоизлияниями	Плодов ♀	Плодов ♂
Самцы	Кагоцел 60 мг/кг	27,92±0,37	2,31±0,08	6,84±3,48	47,88±4,51	52,12±4,51
	Кагоцел 6 мг/кг	27,91±0,14	2,21±0,03	11,99±7,13	49,89±2,08	50,11±2,08
	Плацебо	28,21±0,21	2,31±0,04	7,46±2,66	50,47±3,89	49,53±3,89
	Контроль	27,92±0,16	2,33±0,04	5,77±2,07	48,59±1,71	51,41±1,71
Самки	Кагоцел 60 мг/кг	28,25±0,20	2,30±0,06	5,47±2,64	50,90±3,67	49,10±3,67
	Кагоцел 6 мг/кг	28,22±0,13	2,36±0,13	5,75±2,35	51,77±3,33	48,23±3,33
	Плацебо	28,53±0,21	2,22±0,07	6,47±3,20	50,06±3,08	49,94±3,08
	Контроль	28,54±0,21	2,06±0,14	4,48±1,44	48,95±1,65	51,05±1,65

Таблица 4

Продолжительность беременности и численность пометов при спаривании крыс (самцов и самок), получавших исследуемые препараты в течение 12 дней в инфантильном периоде, с интактными партнерами

Группа, количество пометов		Продолжительность беременности, дни	Число новорожденных крысят в помете
Самцы	Кагоцел, 60 мг/кг, 6	22,40±0,24	14,80±1,24
	Кагоцел, 6 мг/кг, 7	22,71±0,18	13,00±0,79
	Плацебо, 7	22,43±0,20	13,86±0,26
	Контроль, 5	22,60±0,24	13,80±0,37
Самки	Кагоцел, 60 мг/кг, 6	22,17±0,17	14,67±0,21
	Кагоцел, 6 мг/кг, 6	22,17±0,17	15,17±0,70
	Плацебо, 7	22,14±0,14	14,43±0,53
	Контроль, 6	22,17±0,17	12,00±0,82

тивные процессы мейотического деления, о чем 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 поврежденными, что свидетель-

ствовало о целостности гематотестикулярного барьера. Между извитыми семенными канальцами семенников всех обследуемых животных располагались интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига) которые являются, как известно, тестостерон-синтезирующими. Большинство

Таблица 5

Индекс выживаемости крысят, полученных от интактных крыс-самок, спаренных с самцами, которым вводили исследуемые вещества в течение 12 дней в инфантильном периоде (%)

Группа	Дни жизни крысят					
	1-4	4-7	7-14	14-21	21-28	1-28
Кагоцел, 60 мг/кг	100,00±0,00	97,65±2,35	85,67±4,64	98,18±1,82	100,00±0,00	82,12±5,16
Кагоцел, 6 мг/кг	100,00±0,00	100,00±0,00	97,40±2,60	98,09±1,24	100,00±0,00	95,49±2,57
Плацебо	98,03±1,27	100,00±0,00	97,88±1,37	98,98±1,02	100,00±0,00	94,96±1,96
Контроль	100,00±0,00	100,00±0,00	80,89±12,81	96,00±4,00	98,46±1,54	77,93±13,60

Таблица 6

Индекс выживаемости крысят, полученных от крыс-самок, которым вводили исследуемые вещества в течение 12 дней в инфантильном периоде (%)

Группа	Дни жизни крысят					
	1-4	4-7	7-14	14-21	21-28	1-28
Кагоцел 60 мг/кг	97,78±1,41	98,81±1,19	70,95±13,51	100,00±0,00	100,00±0,00	68,10±12,85
Кагоцел 6 мг/кг	96,74±2,26	93,76±3,66	99,07±0,93	98,61±1,39	100,00±0,00	88,70±4,71
Плацебо	99,05±0,95	99,05±0,95	94,58±4,41	94,65±2,89	97,96±2,04	85,83±4,78
Контроль	100,00±0,00	100,00±0,00	91,40±7,26	100,00±0,00	100,00±0,00	91,40±7,26

Таблица 7

Динамика массы крысят, полученных от интактных крыс-самок, спаренных с самцами, которым вводили исследуемые препараты в течение 12 дней в инфантильном периоде (г)

Группа, пол животных		Дни жизни крысят				
		4-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Кагоцел 60 мг/кг	♀	7,82±0,54	11,27±0,87	23,07±1,38	36,28±4,37	59,75±4,09
	♂	8,19±0,56	11,58±0,86	23,17±0,84	36,89±3,21	62,77±3,27
Кагоцел 6 мг/кг	♀	8,25±0,32	11,73±0,58	21,60±1,32	34,91±2,42	56,10±3,36
	♂	8,72±0,35	12,20±0,55	22,59±1,24	36,30±2,69	56,63±4,55
Плацебо	♀	8,01±0,24	11,19±0,46	21,69±0,55	33,48±1,15	57,87±1,28
	♂	8,42±0,31	11,71±0,55	22,70±0,67	35,24±1,16	62,47±1,35
Контроль	♀	8,00±0,25	10,88±0,47	22,32±1,26	41,56±5,78	61,98±4,71
	♂	8,32±0,32	11,24±0,47	22,67±1,09	36,13±4,17	64,92±4,05

Динамика массы крысят, полученных от крыс-самок, которым вводили исследуемые препараты в течение 12 дней в инфантильном возрасте (г)

Группа, пол животных		Дни жизни крысят				
		4-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Кагоцел 60 мг/кг	♀	7,60±0,24	10,37±0,47	22,74±1,59	37,27±2,85	59,43±5,37
	♂	7,70±0,14	10,71±0,46	23,78±1,81	39,03±3,65	65,83±6,14
Кагоцел 6 мг/кг	♀	7,67±0,18	10,54±0,31	21,37±1,45	32,55±2,01	56,61±3,85
	♂	8,07±0,25	10,94±0,41	21,65±1,39	33,91±2,60	59,68±3,47
Плацебо	♀	7,63±0,14	11,00±0,36	21,70±0,59	35,05±1,28	59,70±2,29
	♂	8,05±0,22	11,36±0,38	22,09±0,79	34,45±1,42	59,47±2,34
Контроль	♀	7,91±0,18	10,78±0,20	22,77±1,62	35,08±2,39	59,72±3,77
	♂	8,17±0,20	11,16±0,36	22,39±1,73	34,30±2,50	61,31±4,64

из них имели специфическую зернистость. Ее наличие характерно для функционально активных клеток.

Морфологическая картина яичников крыс, получавших Кагоцел, оказалась сходной с таковой в контроле. Гемодинамических изменений обнаружено не было. В тканях желез выявлялись фолликулы, находящиеся на различной стадии зрелости: примордиальные, с двух- и более слоями гранулезных клеток, граафовы пузырьки. В ряде случаев фолликулы имели признаки атрезии. Отчетливо проявлялись и формирующиеся желтые тела. Текальные оболочки не имели признаков дезорганизации. Интерстициальные клетки сохраняли свою целостность.

Таким образом, введение препарата Кагоцел инфантильным крысам (самкам и самцам) не оказывало отрицательного влияния на их половые железы, систему воспроизводства и на потомство при достижении ими репродуктивного возраста.

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования не установлено отрицательного действия препарата Кагоцел при введении его (в терапевтической дозе и дозе в 10 раз ее превышающей) крысам инфантильного возраста на морфологическое состояние половых желез (яичников и семенников) при достижении ими репродуктивного возраста. Препарат не оказывал отрицательного влияния на показатели генеративной функции крыс. Потомство животных, один из родителей которого получал Кагоцел в инфантильном возрасте, характеризовалось отсутствием внешних аномалий развития, снижения жизнеспособности и замедления показателей физического развития. Полученные данные характеризуют Кагоцел как препарат, обладающий широким профилем репродуктивной безопасности, и свидетельствуют о том, что он может быть использован в педиатрической практике для детей раннего возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ситников И.Г., Еганян Г.А., Гроппа Л.Г. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования. // Лечащий врач. 2015; 9:2-7.
2. Долгих Т.Н., Минакова Е. Ю., Запарий Н.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией. // Российский журнал кожных болезней. 2010; 1:15-18.
3. Лукиных Л.М., Толмачева С.М., Спиридонова С.А. Оценка эффективности комбинированного лечения герпетического стоматита противовирусными препаратами фамвир и кагоцел. // Медицинский альманах. 2012; 5: 223-225.
4. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замятина Л.Л., Еганян Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). // Терапевтический архив. 2016, Том 88, №11, С. 1-8.
5. Peyster A., Wang Y. Genetic toxicity studies of gossypol // Mutat. Res. 1993; 297: 293-312.
6. 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). Adopted on 4 December 2008 // The EFSA Journal. 2008; 908; 1-55.
7. An T, Ouyang W., Pan W., Guo D., Li J, Li L, Chen G, Yang J, Wu S, Tien P. Amino acid derivatives of the (-) enantiomer of

gossypol are effective fusion inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 / *Antiviral Res.* , 1986; 1: 48-52.

8. Huang J.X., Zhao S.X., Gu Z.P., Zhu Y.Q., Ji R.Y. Studies on the synthesis of gossypol derivatives and their anti-fertility action // *Shengzhi Yu Biyun.* 1986; 1: 48-52.

9. Илябаев К. З., Камаев Ф. Г., Выпова

Н. Л., Юлдашев А. М., Ибрагимов Б. Т., Талипов С. А. Синтез, структура и «острая» токсичность несимметричных альдегидных производных госсипола. // *Биоорганическая химия.* 2010; 3: 423-428.

10. Juanjuan Yin. Chemical modification and biological activity exploration of the natural product-gossypol // A

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy The Graduate School of Clemson University. 2010.

11. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных. // *Токсикологический вестник.* 2013; 2: 33-38.

12. Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Немова Е.П. и др. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Мионов А.Н. ред. Ч.1. М.: Изд. ФГБУ «НЦЭСМП»; 2013: 80-94.

REFERENCES:

1. Sitnikov I.G., Eganjan G.A., Groppa L.G. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in routine clinical practice: results of an interim analysis of non-interventional, open, prospective, observational study. // *Lechawij vrach.* 2015; 9:2-7 (in Russian).

2. Dolgih T.N., Minakova E. JU., Zaparij N.S. Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of Kagocel in the treatment of patients with recurrent herpes infection. // *Rossijskij zhurnal kozhnyh boleznej.* 2010; 1:15-18 (in Russian).

3. Lukinyh L.M., Tolmacheva S.M, Spiridonova S.A. Evaluating the effectiveness of the combined treatment of herpetic stamatiaprotivovirusnymi drugs Famvir and Kagocel. // *Medicinskij al'manah.*

2012; 5: 223-225.

4. Fazylov V.H., Sitnikov I.G., Silina E.V., SHEVCHENKO S.B., MOZHINA L.N., ZAMJATINA L.L., EGANJAN G.A., GROPPA L.G., KORSANTJA B.M. Treatment of acute viral infection with respiratory and flu in routine clinical practice (results of a multicenter observational study of international FLU-EE). // *Terapevticheskiy arhiv.* 2016, Tom 88, №11, S. 1-8.

5. Peyster A., Wang Y. Genetic toxicity studies of gossypol // *Mutat. Res.* 1993; 297: 293-312.

6. 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). Adopted on 4 December

2008 // *The EFSA Journal.* 2008; 908; 1-55.

7. An T, Ouyang W., Pan W., Guo D., Li J, Li L, Chen G, Yang J, Wu S, Tien P. Amino acid derivatives of the (-) enantiomer of gossypol are effective fusion inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 // *Antiviral Res.* 2012; 94(3):276-87.

8. Huang J.X., Zhao S.X., Gu Z.P., Zhu Y.Q., Ji R.Y. Studies on the synthesis of gossypol derivatives and their anti-fertility action // *Shengzhi Yu Biyun.* 1986; 1: 48-52.

9. Илябаев К. З., Камаев Ф. Г., Выпова Н. Л., Юлдашев А. М., Ибрагимов Б. Т., Талипов С. А. Синтез, структура и «острая» токсичность асимметричных альдегидных производных госсипола. // *Биоорганическая химия.* 2010; 3: 423-428 (in Russian).

10. Juanjuan Yin. Chemical modification and biological activity exploration of the natural product-gossypol / A Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy The Graduate School of Clemson University. 2010.

11. Rybalkin S.P., Kovaleva E.V., Gus'kova T.A., Savinova T.B. JEksperimental'naja ocenka vlijaniya preparata Kagocel na generativnuju funkciju zhivotnyh. // *Toksikologicheskij vestnik.* 2013; 2: 33-38 (in Russian).

12. Durnev A.D., Smol'nikova N.M., Skosyreva A.M., Nemova E.P. et al. Guidelines for the study of reproductive toxicity of drugs. In book Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products Mironov A.N. edited P.1. – Moscow, 2013: 80-94 (in Russian).

T.A.Borovskaya, M.E.Poluektova, A.V. Vychuzhanina, V.A. Mashanova, Yu.A.Shchemerova

EFFECT OF KAGOCEL PREPARATION ON THE GENERATIVE FUNCTION OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT ITS ADMINISTRATION IN THE INFANTILE PERIOD OF THEIR DEVELOPMENT

Structural unit «Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative» Medicine named after E.D. Goldberg», Federal State Budget Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center» of the Russian Academy of Sciences, 634028 Tomsk, Russian Federation

In experimental studies on rats (males, females) at their infantile stage starting from 10 days, a potential delayed toxic effect of the antiviral drug Kagocel on the reproductive system was studied. The drug was administered for 12 days in a therapeutic dose and at a dose 10-fold higher than the therapeutic one. Reproductive safety was estimated after animals reached the reproductive age (2.5 months). It was found out that the drug, when administered in both doses, does not decrease the fertility of animals, does not induce morphological and pathological changes in the sex glands, and does not have toxic effect on the offspring. Obtained data characterize Kagocel as a preparation with a wide reproductive safety profile and show that it can be used in pediatric practice for infants.

Keywords: Kagocel preparation, infantile age, (male, female rats,) reproductive toxicity.

Материал поступил в редакцию 13.03.2017 г.

