

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЧЕРНИКИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ (ГЕНЕРАТИВНУЮ) ФУНКЦИЮ САМОК КРЫС

З. Т. Шульгау¹, Л. В. Коваленко², Л. Д. Белоцерковцева², Ш. Д. Сергазы¹,
О. В. Толмачева¹, А. М. Жуликеева¹, А. Е. Гуляев¹, А. Э. Каспарова²,
И. И. Мордovina², Е. А. Белова², Т. А. Синюкова², А. В. Логутенко²

¹ Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан

² Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – изучение возможного отрицательного действия экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию у самок крыс на разных этапах репродукции (гаметогенез; половое поведение; созревание и качество половых клеток, их транспорт; способность к зачатию и оплодотворению). **Материал и методы.** Был получен полифенольный водно-спиртовой раствор экстрактов ягод дикорастущей черники. Гонадотоксичность экстракта проводилась в максимальной терапевтической дозе (50–70 мг/кг полифенолов, т. е. 0,5 мл/крысу внутривенно). Эксперименты проводились в два этапа: первый – оценка влияния препарата на половой цикл самок, состояние репродуктивных органов; второй – изучение способности к оплодотворению и зачатию. Всего участвовало 40 самок крыс: в экспериментальной группе – 20, в контрольной – 20 самок крыс. После 15 дней введения экстракта черники к самкам подсаживали самцов сроком на 2 эстральных цикла (10 дней). Все группы были разделены на две подгруппы. Эвтаназия самок осуществляли путем передозировки CO₂. Аутопсию одной подгруппы самок осуществляли на 20-й день беременности. Вторую подгруппу оставляли рожать и наблюдали за потомством 1 месяц, регистрировали общее физическое состояние и поведение, динамику массы и гибель крысят. Определяли уровни пред- и постимплантационной смертности. Для оценки способности к оплодотворению и зачатию вычисляли индекс фертильности. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на репродуктивную функцию и отсутствии эмбриотоксичности экстракта полифенолов черники и могут служить основой доклинической платформы предстоящих клинических исследований.

Ключевые слова: полифенолы, экстракт черники, токсичность полифенолов, репродуктивная функция.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Шульгау Зарина Токтамысовна, e-mail: shulgau@biocenter.kz

ВВЕДЕНИЕ

Полифенолы являются наиболее распространенными диетическими антиоксидантами и частыми составляющими растительной пищи, включая фрукты, овощи, семена, орехи, шоколад, вино, кофе и чай. Природные полифенолы вызывают значительный интерес в научном сообществе и в средствах массовой информации, так как получены данные, подтверждающие роль полифенолов в профилактике рака, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и нейродегенеративных расстройств [1–2].

Кроме того, распространено убеждение, что если продукт для здоровья сделан из натуральных веществ, то он должен быть безопасным [3]. В результате это вызвало реальный интерес у населения к увеличению потребления полифенолов из различных источников. Эти источники включают нутрицевтические продукты (например, отруби, льняные и конопляные оладьи), традиционные продукты питания (например, фиолетовый картофель, северные темноокрашенные ягоды), продукты и напитки, обогащенные нутрицевтическими экстрактами (например, гранат, виноград, клюква, черника), а также концентрированные и разнообразные источники полифенолов в пищевых до-

бавках, функциональных продуктах для здоровья, препаратах фитомедицины и даже традиционных китайских лекарствах. Все эти продукты часто потребляются специально или рутинно при зачатии и во время беременности. Антиоксидантная активность полифенолов объясняет пользу для здоровья и профилактики заболеваний диет, богатых фруктами и овощами [4–5]. Однако противоречивых данных о приеме полифенолов при беременности довольно много. Так, результаты большой работы Tiziana Filardi и соавт. [6], посвященной куркумину, свидетельствуют о наличии эмбриотоксичности этого полифенола.

Таким образом, несмотря на положительные эффекты, наблюдаемые во многих ситуациях при применении полифенолов, данные экспериментальных исследований вызывают опасения относительно потенциальных опасностей, которые может нести чрезмерное их потребление [7–9]. Одну из групп риска могут составлять беременные женщины и плод. Следовательно, понимание влияния потребления матерью этих широко распространенных полифенолсодержащих продуктов (особенно содержащих концентрат полифенолов) на репродуктивное здоровье является обязательным.

В настоящей работе рассматриваются вопросы токсикологии полифенолов черники и суммируется их возможное положительное и/или отрицательное влияние на репродуктивное здоровье и беременность.

Цель – изучение возможного отрицательного действия экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию у самок крыс на разных этапах репродукции (гаметогенез; половое поведение; созревание и качество половых клеток, их транспорт; способность к зачатию и оплодотворению).

План работы по изучению гонадотоксичности построен в соответствии с указаниями, изложенными в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [10–11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Полифенольный водно-спиртовой раствор экстрактов ягод черники был получен из дикорастущей черники, собранной в летне-осенний период 2020 г. в Сургутском районе Ханты-Мансийского округа – Югры Тюменской области Российской Федерации. Концентрирование и получение безспиртового экстракта проводили в вакуумном испарителе. Для количественного определения полифенолов в экстракте черники использовали набор Polyphenols Folin-Ciocalteu (ENOLOGY line by BioSystems, Spain) в соответствии с рекомендациями производителя. Результаты

выражали в эквиваленте галловой кислоты, т. е. мг галловой кислоты/мл ягодного экстракта (mgGAE/ml). При определении уровня полифенолов в трехкратной повторности концентрация установлена на уровне $29,1 \pm 1,4$ mgGAE/ml.

Выбор дозы экстракта черники осуществлялся с учетом результатов ранее проведенных токсикологических и фармакодинамических исследований, целей эксперимента и физиологических особенностей подопытных животных. Исследование гонадотоксичности экстракта черники проводилось с использованием максимальной терапевтически эффективной дозы, которая составляет 50–70 мг/кг полифенолов, т. е. 0,5 мл/крысу при массе крыс 180–220 г.

Экспериментальные животные – аутбредные лабораторные крысы массой тела 180–220 г, получены из вивария РГП «Национальный центр биотехнологии». В исследовании участвовало 40 самок крыс. Животные одного пола, возраста, полученные одновременно из одного питомника, были поделены на 2 группы: контрольную ($n = 20$) и экспериментальную, получавшую препарат ($n = 20$). Питание, условия содержания животных отвечали установленным требованиям. Все исследования были проведены утром, до обеда, ввиду того, что фармакологическое действие препарата зависит от физиологического состояния животных, изменяющегося под действием ряда внешних факторов.

THE EFFECT OF A BLUEBERRY EXTRACT ON THE REPRODUCTIVE (GENERATIVE) FUNCTION OF FEMALE RATS

Z. T. Shulgau¹, L. V. Kovalenko², L. D. Belotserkovtseva², Sh. D. Sergazy¹,
O. V. Tolmacheva¹, A. M. Zhulikeeva¹, A. E. Gulyaev¹, A. E. Kasparova²,
I. I. Mordovina², E. A. Belova², T. A. Sinyukova², A. V. Logutenko²

¹ National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

² Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze the possible negative effect of a blueberry extract on the reproductive (generative) function of female rats at different stages of reproduction (gametogenesis; sexual behavior; maturation, quality and transport of germ cells; ability to conceive and fertilize). **Material and methods.** In the course of the study, a polyphenolic ethanol and distilled water solution of extracts of wild blueberry was produced. The gonadotoxicity of the extract was carried out at the maximum therapeutic dose (50–70 mg/kg of polyphenols, i.e. 0.5 ml/rat intragastrically). The experiments ran in two stages: the first stage was to assess the effect of the drug on the sexual cycle of females and the state of the reproductive organs; the second stage was to study the ability to fertilize and conceive. The experiments were carried out on a total of 40 female rats: 20 female rats both in the trial and in the control groups. After female rats were injected with the blueberry extract for 15 days, male rats were paired up with them for a period of 2 estrous cycles (10 days). All the groups were divided into two subgroups. Orthothanasia of female rats was carried out by an overdose of CO₂. Autopsy of one subgroup of females was performed on the 20th day of pregnancy, while the second subgroup was left to give birth. The offsprings were observed for 1 month, with the general physical condition and behavior, weight dynamics and death of the rat pups recorded. The levels of pre- and post-implantation mortality were determined. The fertility index was calculated to assess the ability to fertilize and conceive. The statistical processing of the results was obtained using such programs as Microsoft Excel, STATISTICA 10. **Results.** The obtained data indicates that there is neither negative effect on the reproductive function nor embryotoxicity of blueberry polyphenol extract. The study can serve as the basis for a preclinical platform for upcoming clinical studies.

Keywords: polyphenols, blueberry extract, toxicity of polyphenols, reproductive function.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Zarina T. Shulgau, e-mail: shulgau@biocenter.kz

Эксперименты по изучению влияния экстракта черники на генеративную функцию проводились в два этапа. Первый этап включал оценку влияния препарата на половой цикл самок, состояние репродуктивных органов; второй – включал изучение способности к оплодотворению и зачатию. Для этого после 15 дней введения экстракта черники к самкам опытной группы подсаживали самцов в соотношении 2:1 на период продолжительностью 2 эстральных цикла (10 дней). К началу спаривания в группе было 20 самок и 10 самцов.

По ходу эксперимента все группы были поделены на две подгруппы. Аутопсию одной подгруппы самок выполняли на 20-й день беременности. Вторую подгруппу оставляли рожать и наблюдали за потомством до окончания вскармливания (1 месяц) для оценки влияния средства на потомство, регистрируемого в постнатальном периоде развития. Первым предполагаемым днем беременности считали день подсадки самцов к самкам. Рассчитывали уровни пред- и постимплантационной смертности, вычисляли индекс фертильности, характеризующий отношение числа беременных самок к числу ссаженных в процентах [11].

Экстракт вводили внутривенно в дозе 0,5 мл/крысу 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 15 дней (3 эстральных цикла). Контрольной группе животных вводился соответствующий растворитель (вода питьевая) в том же объеме и по той же схеме, что и исследуемый препарат. После окончания введения препарата виргинных самок подсаживали к интактным самцам в соотношении 2:1 на 10 дней (2 эстральных цикла). Первым возможным днем беременности считали день подсадки самок к самцам.

Взвешивание крыс производили до начала исследования, по окончании введения фармакологического вещества и перед эвтаназией на 20-й день беременности. Изучали состояние репродуктивных органов самок: подсчитывали число желтых тел в яичниках, в матке – места имплантации, живых и мертвых плодов. Предимплантационную смертность определяли по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке. Постимплантационную смертность определяли по разности между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов.

В каждой группе оставляли до родов часть беременных крыс и в течение 30 дней наблюдали за развитием потомства (общее физическое состояние и поведение, динамика массы и гибель крысят).

Оценка влияния экстракта черники на половой цикл самок. Эстральный цикл – совокупность регулярно повторяющихся изменений половой системы у самок млекопитающих. Циклическая функция яичников, связанная с происходящими в них ритмическими процессами (развитие фолликулов, овуляция и образование желтого тела), гормональным путем определяет синхронные характерные изменения во всем организме самки, особенно в половом аппарате (яйцеводы, матка и влагалище). В каждой фазе эстрального цикла происходят определенные изменения слизистой оболочки влагалища и клеточного состава влагалищного содержимого. Продолжительность эстрального цикла у крыс и мышей составляет 4–5 суток. Эстральный цикл у грызунов можно условно разделить на стадии: диэструс (стадия покоя, или межтечки); проэструс (стадия подготовки к течке, или предтечки); эструс; метаэструс (стадия послетечки). В стадии диэструса в мазке преоб-

ладает слизь и лейкоциты. В стадии проэструса мазок состоит почти из одних эпителиальных клеток, спущенных со стенок влагалища. В стадии эструса в мазке одни чешуйки – безъядерные, ороговевающие клетки. Нормальное спаривание животных происходит лишь в начале стадии эструса. В мазке в стадии метаэструса среди массы ороговевающих клеток (чешуек) появляются лейкоциты. Эстральный цикл наблюдается только у животных с нормально функционирующими яичниками.

Эвтаназия животных и получение эмбрионального материала. Эвтаназию самок проводили путем передозировки CO_2 . Вскрывали брюшную полость, вырезали матку, помещали в чашку Петри с изотоническим раствором натрия хлорида. Вскрывали рога матки, подсчитывали количество живых, мертвых, резорбированных плодов, обследовали слизистую оболочку матки, отмечая места имплантации. Отделяли плоды, освобождая их из оболочек. В яичниках подсчитывали количество желтых тел, в матке – число мест имплантаций и плодов.

Наружный осмотр, взвешивание плодов. Все живые плоды каждого помета обследовали под биноклярным микроскопом типа МБС для обнаружения видимых аномалий развития, отмечали состояние каждого плода.

Оценка развития потомства в постнатальном периоде жизни, полученного после применения экстракта черники. Беременных самок за 3–4 дня до родов рассаживали по одной в клетку и обеспечивали подходящей подстилкой для устройства гнезда. В каждом помете оставляли по 6–8 новорожденных. Исследования начинали проводить с 2-дневного возраста и продолжали до месячного возраста.

Наблюдение за постнатальным развитием потомства. Оценка включала следующие типы исследований: общие наблюдения за физическим развитием потомства; изучение скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания самкой; изучение двигательного и эмоционального поведения и способности к координации движений у потомства после окончания вскармливания.

Во время эксперимента проводили мониторинг массы тела потомства на 1, 7, 14, 21, 28-й дни жизни. Оценка физического развития потомства включала такие параметры, как размер помета, число живых и мертвых новорожденных, число особей разного пола, отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников, открытие влагалища.

Формирование сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания. Тест «Перевоорачивание на плоскости»: 5-дневных крысят помещали на спину на плоской поверхности, быстро отпускали и измеряли время, необходимое для возвращения в нормальное положение. Формирование рефлекса считается завершенным (в среднем – на 8-й день), если крысята возвращаются на все 4 лапы. Исследование проводили не более 30 секунд с каждым животным до полного формирования рефлекса во всех контрольных пометах.

Тест «Отрицательный геотаксис»: опыт проводили один раз в день, по 1 минуте. Крысят помещали на наклонную плоскость (25 °) головой вниз. Рефлекс считается сформированным, если крысята перевоорачивались на 180 ° (в среднем – 7-й день). Измеряли время удержания на наклонной плоскости.

Тест «Избегание обрыва»: 7-дневных крысят помещали на стол таким образом, чтобы передние лапы касались края стола и в течение 10 секунд фиксировали факт отползания/неотползания от края. Исследование проводили до полного формирования рефлекса во всех контрольных пометах.

Тест «Мышечная сила»: крысят помещали на густую проволочную сетку, которую медленно переворачивали на 180°. Рефлекс считается сформированным, если крысята находятся под сеткой не менее 15 секунд. Исследование проводили до полного формирования рефлекса во всех контрольных пометах после открытия глаз.

Тест «Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом)»: крысят помещали на площадку, поднятую на высоту 45 см. Избегание падения принимали за положительное решение. Исследование проводили однократно, после открытия глаз.

Исследование эмоционально-двигательного поведения и способности к координации движений. Тест «Переворачивание в свободном падении»: крысят держали спиной вниз на высоте 60 см над мягкой поверхностью и быстро отпускали. Визуально регистрировали, переворачиваются ли крысята в воздухе, чтобы упасть на все 4 лапы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel [12–14] и STATISTICA 10. Учитывая нахождение показате-

лей в пределах нормального распределения, данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность различий в группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости между процентными долями двух выборок оценивался критерий углового распределения Фишера (ϕ). Статистически значимыми показателями считались значения $p < 0,05$.

Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Протокол исследования влияния экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию самок крыс одобрен комитетом по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех самок перед началом опыта определяли эстральный цикл. Результаты опытов по изучению влияния экстракта черники на эстральный цикл, проведенных на половозрелых крысах-самках, показали, что ежедневное введение препарата, в сравнении с контрольной группой, не вызывало изменений в картине эстрального цикла у крыс. Продолжительность эстрального (полового) цикла и фазы эструса (течки) в опытной группе не отличалась от соответствующих параметров в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

Влияние экстракта черники на эстральный цикл половозрелых крыс: $M \pm m$

Группа	Продолжительность в днях				
	Цикл	Проэструс	Эструс	Метэструс	Диэструс
Экстракт черники, n = 20	$3,4 \pm 0,1$ $p = 0,599$	$3,1 \pm 0,2$ $p = 0,601$	$3,4 \pm 0,1$ $p = 0,599$	$2,4 \pm 0,2$ $p = 0,559$	$6,2 \pm 0,2$ $p = 0,531$
Контроль, n = 20	$3,5 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,2$

Примечание: n – число животных в группе.

Проведенные исследования показали, что экстракт черники не нарушает эстральный (половой) цикл у крыс.

Результаты изучения влияния экстракта черники на способность к оплодотворению и зачатию. На протяжении всего периода введения препарата и после спаривания самок с самцами осуществлялось наблюдение за поведением и состоянием экспериментальных животных, проводилось еженедельное взвешивание.

Результаты исследования показали, что введение экстракта черники в течение 15 дней (3 эстральных цикла) до и после спаривания с самцами не влияло на прибавку массы тела крыс опытной группы в сравнении с контролем (табл. 2).

В вагинальных мазках у всех исследуемых групп самок на 2–4-й день подсадки обнаруживались сперматозоиды. После ежедневного (в течение 15 дней) применения препарата у крыс-самок и последующей подсадки самцов период зачатия в опытных группах наступал так же, как и в контрольной группе (табл. 3).

При вскрытии крыс на 20-й день беременности в опытной группе, получавшей экстракт черники,

и в контрольной группе в полости рогов матки имелись живые, нормально развитые плоды без каких-либо отклонений от нормы.

Согласно данным, полученным в ходе исследования (табл. 4), курсовое применение экстракта черники не влияет на показатели пред- и постимплантационной гибели плодов.

Результаты изучения развития потомства в постнатальном периоде жизни. После применения экстракта черники у крыс продолжительность беременности и инстинкт материнства не отличались от соответствующих показателей крыс контрольной группы.

Как видно из табл. 5, количество жизнеспособных плодов после применения экстракта черники в течение 15 дней до беременности у самок крыс не имеет статистически значимого отличия от соответствующего показателя в контрольной группе. Массы новорожденных крысят в опытной группе не отличаются от данных в контроле.

При наблюдении за постнатальным развитием потомства не установлено увеличения показателя гибели детенышей в сравнении с контрольными показате-

Динамика массы тела экспериментальных самок крыс

Время исследования	Контроль, n = 20	Экстракт черники, n = 20
Исходный	213,0 ± 2,1	214,6 ± 2,5 (p = 0,625)
7-е сутки	222,3 ± 2,1	225,3 ± 2,4 (p = 0,358)
14-е сутки	233,5 ± 2,1	236,0 ± 2,4 (p = 0,450)
21-е сутки	241,8 ± 2,2	245,1 ± 2,5 (p = 0,322)
28-е сутки	254,8 ± 2,5	256,5 ± 2,6 (p = 0,640)
35-е сутки	266,8 ± 2,3	267,9 ± 2,8 (p = 0,773)

Таблица 3

Индекс, характеризующий отношение числа беременных самок к числу ссаженных после применения экстракта черники

Показатели	Число ссаженных самок, абс.	Число беременных самок, абс.	Индекс, %
Самки (экстракт черники) + самец	20/10	15	75
Самки (контроль) + самец	20/10	17	85

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено, p > 0,05.

Таблица 4

Общие показатели генеративной функции самок

Показатели	Контроль	Экстракт черники
Число беременных самок	8/10	7/10
Желтых тел	127	111
Мест имплантации	119	100
Живых плодов	113	97
Число резорбций	6	3
Предимплантационная гибель, %	6,3	9,9
Постимплантационная гибель, %	5,0	3,0

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено, p > 0,05.

телями. У всех крысят основной и контрольной группы динамика развития (покрытие шерстью, открытие глаз, прорезывание резцов, отлипание ушных раковин, открытие вагины, опускание яичек) соответствовала возрастным нормам при наблюдении в течение 30 суток.

Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов и способности к тонкой координации движений в период вскармливания у потомства самок, получавших экстракт черники до наступления беременности, не отличалась от соответствующего показателя потомства самок из контрольной группы (табл. 6).

Таким образом, применение экстракта черники в течение 15 дней (3 эстральных цикла) до наступления беременности у самок крыс не вызывает нарушений развития потомства, проявляющихся в постнатальном периоде жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование полифенолов в качестве диетических продуктов часто основывается на ошибочном представлении о том, что «натуральный» эквивалентен «безопасному». Хотя благоприятные эффекты полифенолов, продемонстрированные в основном в экс-

Количество жизнеспособных плодов на помёт после применения экстракта черники в течение 15 дней до беременности у самок крыс

Группы	Контроль	Экстракт черники
Количество помётов	9/10	8/10
Количество живых новорожденных	125	116
Количество мертвых новорожденных	0	0
Масса тела новорожденных крысят, г	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,1 (p = 0,3013)
Динамика массы тела крысят, г		
1-я неделя	12,8 ± 0,2	13,1 ± 0,2 (p = 0,2089)
2-я неделя	21,2 ± 0,4	22,3 ± 0,4 (p = 0,0711)
3-я неделя	32,1 ± 0,4	33,0 ± 0,4 (p = 0,1380)

Таблица 6

Влияние экстракта черники на физиологическое развитие потомства

Дни наблюдений	Показатели	Контроль n = 125	Экстракт черники n = 116
7-й	Перевоорачивание на плоскости, сек.	6,5 ± 0,2	6,1 ± 0,2 p = 0,2697
7-й	Отрицательный геотаксис, сек.	33,6 ± 0,6	34,0 ± 0,7 p = 0,6552
Количество сформировавшихся рефлексов на группу, %			
7-й	Избегание обрыва	100	100
14–15-й	Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом)	100	100
15–16-й	Мышечная сила	100	100
17–20-й	Перевоорачивание в свободном падении	100	100

периментальных исследованиях, обнадеживают, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, могут ли полифенолы нести абсолютную пользу при беременности. Кроме того, существует рекомендация регуляторных органов большинства стран до начала клинических исследований полифенолсодержащих продуктов определять наличие или отсутствие потенциальных нежелательных эффектов полифенолов во время зачатия и беременности [15]. Ранее мы занимались в течение длительного времени исследованием потенциальных терапевтических свойств полифенолов северных ягод. В данной работе, следуя вышеприведенным рекомендациям, были описаны результаты исследования влияния экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию самок крыс.

Таким образом, в ходе исследования влияния полифенольного экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию самок крыс при курсовом

внутрижелудочном введении были получены результаты, позволяющие сделать следующее заключение.

Применение экстракта черники в максимальной терапевтически эффективной дозе 0,5 мл/крысу в течение 15 дней (3 эстральных цикла) не оказывает отрицательного влияния на половой цикл самок. Продолжительность эстрального (полового) цикла и фазы эструса (течки) в опытной группе не отличались от соответствующих параметров в контрольной группе.

Экстракт черники при курсовом внутрижелудочном введении в максимальной терапевтической дозе в течение 15 дней (3 эстральных цикла) не влияет на показатели пред- и постимплантационной гибели.

Применение экстракта черники в течение 15 дней (3 эстральных цикла) в максимальной терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на развитие потомства (физическое развитие, скорость

созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания самкой; двигательное и эмоциональное поведение и способность к координации движений после окончания вскармливания).

Многokrатно высказываются предположения, что сбалансированная добавка диетических антиоксидантов до и во время беременности играет важную роль в эмбриональной имплантации и органогенезе, а потребление продуктов, богатых полифенолами, в период до зачатия может улучшить здоровье матери и, следовательно, может влиять на развитие плаценты и плода, что, в свою очередь, позволит уменьшить риск нарушения послеродового развития и риск патологии во взрослом состоянии [16]. Такая гипотеза кажется логичной, но до уровня доказательности пока многого не хватает. В первую очередь необходимы исследования, которые позволят определить влияние диеты, богатой полифенолами, на пре- и постнатальное развитие и здоровье.

Результаты, полученные в условиях нашего эксперимента, свидетельствуют об отсутствии репро-

дуктивной токсичности, а также эмбриотоксичности у экстракта полифенолов черники и могут служить основой доклинической платформы предстоящих клинических исследований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

1) Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией» (ИРН AP09058121).

2) Исследование выполнено в рамках темы «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонализированной терапии», поддержанной грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 18-415-860006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scalbert A., Johnson I. T., Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond // *Am J Clin Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 215S–217S.
2. Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005. Vol. 45, Is. 4. P. 287–306.
3. Ipsos-Reid Natural health product tracking survey. 2010. URL: <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/135-09/report.pdf>. (дата обращения: 31.07.2021).
4. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J. P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases // *Antioxid Redox Signal.* 2013. Vol. 18, Is. 14. P. 1818–1892.
5. Liu R. H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet // *Adv Nutr.* 2013. Vol. 4, Is. 3. P. 384S–392S.
6. Filardi T., Vari R., Ferretti E., Zicari A., Morano S., Santangelo C. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 10. P. 3179.
7. Chavarro J. E., Toth T. L., Sadio S. M., Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic // *Hum Reprod.* 2008. Vol. 23, Is. 11. P. 2584–2590.
8. Zielinsky P., Piccoli A., Manica J. et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics // *J Perinatol.* 2010. Vol. 30. P. 17–21.
9. Jacobsen B., Jaceldo-Siegl K., Knutsen S. F., Fan J., Oda K., Fraser G. E. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2 // *Int J Womens Health.* 2014. Vol. 6. P. 377–384.
10. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профес-

REFERENCES

1. Scalbert A., Johnson I. T., Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond // *Am J Clin Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 215S–217S.
2. Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005. Vol. 45, Is. 4. P. 287–306.
3. Ipsos-Reid Natural health product tracking survey. 2010. URL: <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/135-09/report.pdf> (accessed: 31.07.2021).
4. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J. P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases // *Antioxid Redox Signal.* 2013. Vol. 18, Is. 14. P. 1818–1892.
5. Liu R. H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet // *Adv Nutr.* 2013. Vol. 4, Is. 3. P. 384S–392S.
6. Filardi T., Vari R., Ferretti E., Zicari A., Morano S., Santangelo C. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 10. P. 3179.
7. Chavarro J. E., Toth T. L., Sadio S. M., Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic // *Hum Reprod.* 2008. Vol. 23, Is. 11. P. 2584–2590.
8. Zielinsky P., Piccoli A., Manica J. et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics // *J Perinatol.* 2010. Vol. 30. P. 17–21.
9. Jacobsen B., Jaceldo-Siegl K., Knutsen S. F., Fan J., Oda K., Fraser G. E. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2 // *Int J Womens Health.* 2014. Vol. 6. P. 377–384.
10. Mironov A. N., Bunatyan N. D. *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv.* Pt. I. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russian).
11. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv.* Ed. R. U. Khabriev, corresponding member of RAMS, professor.

- сора Р. У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 2005. 832 с.
12. Лакин Г. Ф. Биометрия, 4-е издание. М. : Высш. шк., 1990. 352 с.
 13. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд., перераб. и доп. Ленинград : Медгиз, 1963. 146 с.
 14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. 459 с.
 15. Ly C., Yockell-Lelièvre J., Ferraro Z. M., Arnason J. T., Ferrier J., Gruslin A. The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development // Human Reproduction Update. 2015. Vol. 21, Is. 2. P. 228–248.
 16. Al-Gubory K. H. Plant polyphenols, prenatal development and health outcomes // Biological Systems Open Access. 2014. Vol. 3, Is. 1. P. e110. DOI 10.4172/2329-6577.1000e111.
- 2nd edition, Rev. Ed. Moscow : Meditsina, 2005. 832 p. (In Russian).
12. Lakin G. F. Biometria, 4th edition. Moscow : Vyssh. shk., 1990. 352 p. (In Russian).
 13. Belenky M. L. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo effekta. 2nd edition, Rev. Ed. Leningrad : Medgiz, 1963. 146 p. (In Russian).
 14. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moscow : Praktika, 1998. 459 p. (In Russian).
 15. Ly C., Yockell-Lelièvre J., Ferraro Z. M., Arnason J. T., Ferrier J., Gruslin A. The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development // Human Reproduction Update. 2015. Vol. 21, Is. 2. P. 228–248.
 16. Al-Gubory K. H. Plant polyphenols, prenatal development and health outcomes // Biological Systems Open Access. 2014. Vol. 3, Is. 1. P. e110. DOI 10.4172/2329-6577.1000e111.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульгау Зарина Токтамысовна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией токсикологии и фармакологии, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

ORCID: 0000-0001-8148-0816.

Researcher ID: L-1400-2015.

Scopus ID: 25651954000.

Author ID: 832859.

SPIN: 4159-5883.

E-mail: shulgau@biocenter.kz

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

Author ID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

Сергазы Шынгыс Даулетханулы – PhD, старший научный сотрудник, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

ORCID: 0000-0002-6030-620X.

Researcher ID: AAR-6438-2020.

Scopus ID: 57053283300.

E-mail: shyngys.sergazy@gmail.com

Толмачева Ольга Владимировна – научный сотрудник, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

E-mail: tolmatcheva@biocenter.kz

Жуликеева Айгерим Манарбековна – младший научный сотрудник, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

E-mail: zhulikeeva@biocenter.kz

Гуляев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

Researcher ID: AAR-7030-2020.

Scopus ID: 7006184241, 57188714393.

E-mail: akin@mail.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по подготовке кадров высшей квалификации и ПДО, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия; профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-7665-2249.

SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Мордовина Инна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-4415-7897.

Author ID: 892581.

SPIN: 8210-1032.

E-mail: mar-mariot@yandex.ru

Белова Екатерина Андреевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: dietolog.belova@yandex.ru

Синюкова Татьяна Александровна – научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-6079-8841.

Author ID: 958355.

SPIN: 1654-1561.

E-mail: proles@bk.ru

Логутенко Анатолий Владимирович – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Zarina T. Shulgau – Candidate of Sciences (Medicine), Head, Toxicology and Pharmacology Laboratory, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

ORCID: 0000-0001-8148-0816.

Researcher ID: L-1400-2015.

Scopus ID: 25651954000.

Author ID: 832859.

SPIN: 4159-5883.

E-mail: shulgau@biocenter.kz

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Head, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

Author ID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

Shyngys D. Sergazy – PhD, Senior Researcher, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

ORCID: 0000-0002-6030-620X.

Researcher ID: AAR-6438-2020.

Scopus ID: 57053283300.

E-mail: shyngys.sergazy@gmail.com

Olga V. Tolmacheva – Researcher, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

E-mail: tolmacheva@biocenter.kz

Aigerim M. Zhulikeeva – Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

E-mail: zhulikeeva@biocenter.kz

Alexander E. Gulyaev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Scientific Consultant, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Researcher ID: AAR-7030-2020.

Scopus ID: 7006184241, 57188714393.

E-mail: akin@mail.ru

Anzhelika E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Vice-Rector for Training Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia; Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-7665-2249.

SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Inna I. Mordovina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-4415-7897.

Author ID: 892581.

SPIN: 8210-1032.

E-mail: mar-mariot@yandex.ru

Ekaterina A. Belova – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: dietolog.belova@yandex.ru

Tatyana A. Sinyukova – Researcher, Scientific and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-6079-8841.

Author ID: 958355.

SPIN: 1654-1561.

E-mail: proles@bk.ru

Anatoly V. Logutenko – Student, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.