

О. Н. Павлова², М. Л. Тёмкин¹, О. Н. Гуленко², В. В. Масляков²

Особенности антенатального развития потомства крыс на фоне нагрузки водным экстрактом центеллы азиатской

Аннотация.

Цель: изучение особенностей антенатального развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водный экстракт центеллы азиатской.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 126 (90 самок и 36 самцов) белых беспородных крысах, которые были разделены поровну на 9 групп и в соответствии с групповой принадлежностью, а также установленным сроком получали ежедневно внутрижелудочно водный растительный экстракт центеллы азиатской в дозе 30 мг/100 г массы тела животного, объемом 1 мл: 1 группа – интактные животные (контроль); 2 группа – водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней получали самки и самцы до наступления беременности; 3 группа – водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней получали самки до наступления беременности, а самцы – дистиллированную воду; 4 группа – водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней получали самцы до спаривания, самки – воду дистиллированную до спаривания; 5 группа – водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней до спаривания и до 13 суток беременности получали самки, а самцы – воду дистиллированную; 6 группа – водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней до спаривания и с 14 по 20 сутки беременности получали самки, а самцы – воду дистиллированную; 7 группа – водный экстракт центеллы азиатской с 1 по 13 сутки беременности получали самки, самцы – воду дистиллированную; 8 группа – водный экстракт центеллы азиатской с 14 по 20 сутки беременности получали самки, самцы – воду дистиллированную; 9 группа – водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней до спаривания и в течение 20 суток беременности получали самки, а самцы – воду дистиллированную. Животные контрольной группы ежедневно внутрижелудочно получали дистиллированную воду объемом 1 мл. Для получения самок с датированным сроком беременности использовали стандартные методы. Учет результатов эксперимента проводили на 20-й день беременности крыс путем эвтаназии животных, подсчитывали количество живых, мертвых, резервированных плодов, отмечая места имплантации, оценивали анатомическое строение плодов, их массу и размер; считали эмбриональную (пред- и постимплантационную) гибель плодов, выявляли аномалии внешнего и внутреннего развития.

Результаты. Дополнительная внутрижелудочная нагрузка самцов и самок крыс водным экстрактом центеллы азиатской способствовала увеличению среднего количества плодов в помете, желтых тел в расчете на 1 самку, мест имплантации, снижению доимплантационной гибели эмбрионов и общей смертности, а также увеличению массы плодов и их крацио-каудальных размеров, причем длительность нагрузки выражалась в более положительной тенденции. Нагрузка в течение 50 дней нашла отражение в самых высоких показателях среди изучаемых групп. В отношении наличия аномалий внешнего и внутреннего развития плодов следует отметить крайне низкий процент особей с дефектами как в контрольной, так и в экспериментальных группах.

Ключевые слова: центелла азиатская, антенатальное развитие, доимплантационная гибель, постимплантационная гибель, плод, желтое тело.

Авторы:

Павлова Ольга Николаевна – доктор биологических наук, профессор; e-mail: casiopeya13@mail.ru;

Тёмкин Михаил Леонидович – аспирант;

Гуленко Ольга Николаевна – кандидат биологических наук;

Масляков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор;

¹ Медицинский университет «Реавиз»; 443030, Россия, г. Самара, ул. Чкалова, д. 100.

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410000; Россия, Саратовская обл., Саратов, Большая Садовая ул., 137.

Введение. Антенатальное развитие организма определяет его физиологическую полноценность в дальнейшем [1,2]. Процессы формирования зародыша чувствительны к воздействию неблагоприятных экологических факторов. Появление

новорожденных с различными патологиями также зависит от состояния здоровья беременных, у которых нередко имеются системные функциональные расстройства, связанные со сдвигами реактивности организма под влиянием факторов

внешней среды [3,4].

Дополнительное употребление антиоксидантов в различных формах позволяет нивелировать негативные эффекты различных факторов окружающей среды на организм. В связи с этим актуален поиск биологически активных веществ, способных поддерживать гомеостаз [3].

Центелла азиатская (*Centella asiatica*) – ползучее многолетнее травянистое растение рода Центелла, семейства сельдерейных (*Apiaceae*). Водный экстракт центеллы азиатской получают из листьев и корней. Основные активные компоненты, содержащиеся в центелле азиатской, представляют собой тритерпеновые сапонины (азиатокозиды (24-44 %), мадекассозиды (34-66 %), производные тритерпеновых кислот, производные R1-барригенола, полиацетиленовые соединения, гликозиды, флавоноиды, танины, алкалоид гидрохотин, тритерпеноиды, минеральные вещества и другие соединения [5-8]. Водный экстракт центеллы азиатской содержит основные вышеперечисленные водорастворимые компоненты, проявляющие антиоксидантный эффект.

В связи с этим, цель нашего исследования – изучение особенностей антенатального развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водный экстракт центеллы азиатской.

Для реализации поставленной цели предстояло решить следующие задачи: в зависимости от длительности нагрузки водным экстрактом взрослых половозрелых крыс обоих полов установить особенности антенатального развития их потомства.

Материалы и методы. Исследование проведено согласно методическим рекомендациям по до-клиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств, предложенным Б. И. Любимовым и соавторами [9,10]. Эксперимент проводили на 126 (90 самок и 36 самцов) белых беспородных крысах, которые были разделены поровну на 9 групп и в соответствии с групповой принадлежностью, а также установленным сроком получали ежедневно внутрижелудочно водный растительный экстракт центеллы азиатской в дозе 30 мг/100 г массы тела животного, объемом 1 мл: 1 группа - интактные животные (контроль); 2 группа – водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней получали самки и самцы до наступления беременности; 3 группа - водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней получали самки до наступления беременности, а самцы – дистиллиированную воду; 4 группа - водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней получали самцы до спаривания, самки –

воду дистиллированную до спаривания; 5 группа - водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней до спаривания и до 13 суток беременности получали самки, а самцы – воду дистиллированную; 6 группа - водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней до спаривания и с 14 по 20 сутки беременности получали самки, а самцы – воду дистиллированную; 7 группа - водный экстракт центеллы азиатской с 1 по 13 сутки беременности получали самки, самцы – воду дистиллированную; 8 группа - водный экстракт центеллы азиатской с 14 по 20 сутки беременности получали самки, самцы – воду дистиллированную; 9 группа - водный экстракт центеллы азиатской в течение 30 дней до спаривания и в течение 20 суток беременности получали самки, а самцы – воду дистиллированную.

Животные контрольной группы ежедневно внутрижелудочно получали дистиллированную воду объемом 1 мл. Водный экстракт центеллы азиатской приобретали в ООО "КоролёвФарм". Для получения самок с датированным сроком беременности использовали стандартные методы.

Учет результатов эксперимента проводили на 20-й день беременности крыс путем эвтаназии животных, подсчитывали количество живых, мертвых, резервированных плодов, отмечая места имплантации, оценивали анатомическое строение плодов, их массу и размер; считали эмбриональную (пред- и постимплантационную) гибель плодов, выявляли аномалии внешнего и внутреннего развития [9, 10]. Также проводили статистическую обработку полученных результатов.

Результаты и обсуждение. Результаты количественной оценки репродуктивной функции крыс и состояния потомства в антенатальном периоде на фоне нагрузки водным экстрактом центеллы азиатской, представлены в таблице 8.

Установлено, что среднее количество плодов в помете в 7 экспериментальной группе было практически как в контроле, в 8 группе ниже, чем у интактных крыс на 6,4 %, а во 2, 3, 4, 5, 6 и 9 группах больше, чем в контроле на 23,9 % (Manna-Whitney: $U = 222,5000$, $Z = -3,35571$, при $p = 0,000172$), 14,7 % (Manna-Whitney: $U = 249,4000$, $Z = 2,957882$, при $p = 0,003273$), 7,3 %, 33,9 % (Manna-Whitney: $U = 66,000000$, $Z = 5,687121$, при $p = 0,001452$), 21,1 % (Manna-Whitney: $U = 193,500000$, $Z = 2,974583$, при $p = 0,000014$) и 38,5 % (Manna-Whitney: $U = 371,800000$, $Z = 5,963471$, при $p = 0,000115$), соответственно. Очевидно, что нагрузка самок и самцов водным экстрактом центеллы азиатской способствовала увеличению среднего количества плодов в помете крыс (во 2, 3, 5 и 6 группах изучаемый показатель достоверно отличался от

контрольной группы).

Количество желтых тел из расчета на одну самку при нагрузке животных водным центеллы азиатской в группах 4, 7 и 8 соответствовало контролю, а в группах 2, 3, 5, 6 и 9 было больше на 18,4 % (Manna-Whitney: U = 98,600000, Z = 4,364785, при p = 0,001124), 8,5 %, 14,8 % (Manna-Whitney: U = 124,560000, Z = 2,975631, при p = 0,000017), 9,2 % и 17,7 % (Manna-Whitney: U=147,600000, Z = 3,478516, при p = 0,000119), соответственно.

Количество мест имплантации из расчета на одну самку в группах 7 и 8 также соответствовало контролю, а в группах 2, 3, 4, 5, 6 и 9 было больше на 21,4 % (Manna-Whitney: U=222,00000, Z = 5,678142, при p = 0,000016), 17,1 % (Manna-Whitney: U=96,60000, Z = 6,451278, при p = 0,000000), 7,7 %, 35,0 % (Manna-Whitney: U=00,00000, Z = 4,275146, при p = 0,000154), 18,8 % (Manna-Whitney: U=74,60000, Z = 3,498126, при p = 0,003147) и 43,6 % (Manna-Whitney: U=93,70000, Z = 3,637124, при p = 0,000014), соответственно, причем во 2, 3, 5 и 9 группах изучаемый показатель достоверно отличался от контроля.

Доимплантационная гибель зародышей у крыс всех экспериментальных групп была ниже, чем в контроле: во 2 группе – ниже на 44,8 %

(Manna-Whitney: U=145,70000, Z = 2,945781, при p = 0,000000), в 3 – 27,6 % (Manna-Whitney: U=68,000000, Z = 3,475119, при p = 0,000013), в 4 – 24,1 %, в 5 и 6 группах – на 41,4 % (Manna-Whitney: U=122,000000, Z = 4,784997, при p = 0,000111; Manna-Whitney: U=93,6000000, Z = 3,477112, при p = 0,000000), в 7 группе – ниже на 20,7 %, в 8 – на 10,3 %, в 9 – на 48,3 % (Manna-Whitney: U=227,45000, Z = 3,795144, при p = 0,001274). Самые низкие показатели доимплантационной гибели зародышей отмечены у животных, получавших водный экстракт центеллы азиатской длительное время.

Постимплантационная гибель зародышей во 2, 4 и 7 экспериментальных группах соответствовала контролю, в 3, 5, 6 и 8 группах была существенно выше, чем в контрольной на 16,7 %, 50 % (Manna-Whitney: U=79,00000, Z=4,766112, при p=0,003412), 33,3 % (Manna-Whitney: U=122,00000, Z = 5,477881, при p=0,000011) и 50,0 % (Manna-Whitney: U=0,0, Z = 3,466768, при p=0,000111), соответственно. В 9 экспериментальной группе она была на 33,3 % (Manna-Whitney: U=153,6000, Z = 2,877441, при p=0,003114) ниже чем в контроле.

Общая смертность зародышей в 8 группе соответствовала контролю, а во 2, 3, 5, 6, 7 и 9 экспериментальных группах была ниже, чем в контроле

Таблица 1. Репродуктивная функция крыс и состояние потомства в антенатальном периоде при нагрузке водным экстрактом центеллы азиатской

Показатели		Группы животных								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Количество	Плодов/самку	10,9± 0,31	13,5± 0,42 ¹	12,5± 0,36 ¹	11,7± 0,33	14,6± 0,51 ¹	13,2± 0,48 ¹	11,0± 0,32	10,2± 0,36	15,1± 0,47 ¹
	Желтых тел/самку	14,1± 0,29	16,7± 0,51 ¹	15,3± 0,58	14,5± 0,51	16,2± 0,55 ¹	15,4± 0,44	14,6± 0,42	14,3± 0,34	16,6± 0,53 ¹
	Мест имплантации/самку	11,7± 0,33	14,2± 0,49 ¹	13,7± 0,44 ¹	12,6± 0,33	15,8± 0,51 ¹	13,9± 0,47 ¹	11,5± 0,42	11,6± 0,36	16,8± 0,57 ¹
Гибель зародышей доимплантационная	абс.	2,9± 0,07	1,6± 0,03 ¹	2,1± 0,06 ¹	2,2± 0,14	1,7± 0,03 ¹	1,7± 0,04 ¹	2,3± 0,07	2,6± 0,08	1,5± 0,04 ¹
Гибель зародышей постимплантационная	абс.	0,6± 0,01	0,6± 0,02	0,7± 0,04	0,6± 0,04	0,9± 0,04 ¹	0,8± 0,02 ¹	0,6± 0,01	0,9± 0,04 ¹	0,4± 0,02 ¹
Общая смертность	абс.	3,3± 0,11	2,7± 0,09 ¹	2,9± 0,08 ¹	4,1± 0,12 ¹	2,4± 0,07 ¹	2,6± 0,08 ¹	3,0± 0,09	3,4± 0,12	2,5± 0,08 ¹
Средняя масса плода, г	20 день эмбрионального развития	1,48± 0,05	1,79± 0,06 ¹	1,71± 0,07 ¹	1,49± 0,05	1,88± 0,07 ¹	1,75± 0,06 ¹	1,59± 0,05	1,51± 0,05	1,81± 0,07 ¹
Кранио-каудальные размеры плода, см		2,64± 0,09	2,93± 0,08 ¹	2,94± 0,09 ¹	2,60± 0,08	3,16± 0,11 ¹	3,04± 0,09 ¹	2,84± 0,08	2,82± 0,09	3,19± 0,19 ¹
Коэффициент массы/длины плодов		0,56± 0,02	0,61± 0,02 ¹	0,58± 0,02	0,57± 0,02	0,59± 0,02	0,58± 0,02	0,56± 0,02	0,54± 0,02	0,57± 0,02
Средняя масса плаценты, г	абс.	0,41± 0,01	0,44± 0,013 ¹	0,42± 0,013	0,40± 0,011	0,46± 0,016 ¹	0,42± 0,011	0,41± 0,014	0,39± 0,010	0,45± 0,013 ¹
Плодово-плацентарный индекс	абс.	0,28± 0,01	0,25± 0,01 ¹	0,25± 0,01 ¹	0,27± 0,01	0,24± 0,01 ¹	0,24± 0,01 ¹	0,26± 0,01	0,26± 0,01	0,25± 0,01 ¹

Примечание: ¹ P<0,05: – по сравнению с показателями животных контрольной группы.

на 18,2 % (Manna-Whitney: $U=140,5000$, $Z = 3,644771$, при $p=0,000000$), 12,2 % (Manna-Whitney: $U=220,4000$, $Z = 2,784475$, при $p=0,000117$), 27,3 % (Manna-Whitney: $U=0,00$ $Z = 3,411771$, при $p=0,000011$), 21,2 % (Manna-Whitney: $U=155,5000$, $Z = 3,366778$, при $p=0,000117$), 9,1 % и 24,2 % (Manna-Whitney: $U=196,5000$, $Z = 4,4971115$, при $p=0,000015$), соответственно. В 4 группе общая смертность зародышей превышала уровень контроля на 24,2 % (Manna-Whitney: $U=0,00$, $Z = 4,121114$, при $p=0,000012$).

Средняя масса плода у крыс 4 и 8 групп почти не отличалась от контроля. В остальных экспериментальных группах масса плодов была больше, чем у крыс контрольной группы: в 2 группе – на 20,9 % (Manna-Whitney: $U=112,4000$, $Z = 2,784779$, при $p=0,000000$), в 3 группе – на 15,5 % (Manna-Whitney: $U=185,5000$, $Z = 3,446227$, при $p=0,002417$), в 5 группе – на 27,0 % (Manna-Whitney: $U=155,5000$, $Z = 3,496551$, при $p=0,000011$), в 6 группе – на 18,2 % (Manna-Whitney: $U=93,0000$, $Z = 2,698559$, при $p=0,000000$), в 7 группе – на 7,4 % и в 9 группе – на 22,3 % (Manna-Whitney: $U=200,000$, $Z = 3,552887$, при $p=0,002317$).

Кранио-каудальный размер плодов в группе 4 соответствовал контролю, а в группах 2, 3, 5, 6, 7, 8 и 9 был больше на 10,9 % (Manna-Whitney: $U=98,3000$, $Z = 3,414225$, при $p=0,002214$), 11,4 % (Manna-Whitney: $U=110,5000$, $Z = 2,966445$, при $p=0,000013$), 19,7 % (Manna-Whitney: $U=79,00$, $Z = 4,422253$, при $p=0,000000$), 15,2 % (Manna-Whitney: $U=124,5000$, $Z = 4,411226$, при $p=0,000000$), 7,6 %, 6,8 % и 20,8 % (Manna-Whitney: $U=129,4000$, $Z = 2,963447$, при $p=0,000000$), соответственно, относительно контроля.

Коэффициент массы/длины плодов в 3, 4, 6, 7, 8 и 9 группах соответствовал контролю, а во 2 и 5 группах был больше, чем в контроле на 8,9 % (Manna-Whitney: $U=157,6000$, $Z = 3,323694$, при $p=0,000135$) и 5,4 %, соответственно.

Средняя масса плаценты в группах 3, 4, 6 и 7 группах соответствовала контролю, в группах 2, 5 и 9 была больше, чем у интактных крыс на 7,3 % (Manna-Whitney: $U=93,0000$, $Z = 2,963445$, при $p=0,000000$), 12,2 % (Manna-Whitney: $U=103,0000$, $Z = 3,112478$, при $p=0,000111$) и 9,8 % (Manna-Whitney: $U=110,7000$, $Z = 2,966658$, при $p=0,000000$), соответственно, а у крыс 8 группы – была меньше на 4,9 %.

Плодово-плацентарный индекс в 4 группе со-поставим с контролем, а в группах 2, 3, 5, 6, 7, 8 и 9 был ниже, чем в контроле на 10,7 % (Manna-Whitney: $U=163,5000$, $Z = 2,254144$, при $p=0,000132$), 10,7 % (Manna-Whitney: $U=177,000$, $Z = 2,933356$, при $p=0,001142$), 14,3

% (Manna-Whitney: $U=125,0000$, $Z = 3,366262$, при $p=0,003331$), 14,3 % (Manna-Whitney: $U=197,3000$, $Z = 3,333663$, при $p=0,000002$), 7,1 %, 7,1 % и 10,7 % (Manna-Whitney: $U=127,7000$, $Z = 4,411151$, при $p=0,000000$), соответственно.

Результаты внешнего осмотра плодов показали, что в группах 3, 6, 8 и 9 аномалий развития не наблюдается. В контрольной группе выявлено 2 плода с нарушениями внешнего развития (1,7 %), в группе 2 – 1 плод (0,7 %), в группе 4 – 3 плода (2,6 %), в группе 5 – 2 плода (1,4 %) и в группе 7 – 2 плода (1,7 %).

Аномалии в развитии внутренних органов крысят выявлены в контрольной группе у 8 плодов (6,7 %), в 3 группе – у 2 плодов (1,6 %), в 4 группе – у 1 плода (0,9 %), в 5 группе – у 1 плода (0,7 %), в группе 6 – у 1 плода (0,7 %), в 8 группе – у 3 плодов (2,6 %) и в 9 группе – у 1 плода (0,7 %).

Задержка оссификации грудной кости наблюдалась у 1 плода во 2 и 8 группах (0,7 % и 0,9 %, соответственно). Задержка оссификации подъязычной кости наблюдалась у 3 плодов (2,5 %) контрольной группы, 2 плодов в 4 и 8 групп (1,7 % и 1,7 %, соответственно). Задержка оссификации костей пясти и плюсны наблюдалась у 1 плода (0,7 %) в 9 группе.

В ходе подробного обследования внутренних органов плодов было установлено наличие кровоизлияния в печени у 1 плода в 5 группе (0,7 %). Подкожные кровоизлияния наблюдались у 1 плода в 6 и 9 группах (0,7 % и 0,7 %, соответственно). Кровоизлияние в почках зафиксировано у 3 плодов в 8 группе (2,6 %) и 3 плодов (2,5 %) контрольной группы. Кровоизлияние в желудке и кишечнике зафиксировано у 5 плодов (4,2 %) контрольной группы и 2 плодов (1,6 %) 3 экспериментальной группы. Кровоизлияния в мозговых оболочках зафиксировано не было.

Заключение. Дополнительная внутрижелудочная нагрузка самцов и самок крыс водным экстрактом центеллы азиатской способствовала увеличению среднего количества плодов в помете, желтых тел в расчете на 1 самку, мест имплантации, снижению доимплантационной гибели эмбрионов и общей смертности, а также увеличению массы плодов и их кранио-каудальных размеров, причем длительность нагрузки выражалась в более положительной тенденции. Нагрузка в течение 50 дней нашла отражение в самых высоких показателях среди изучаемых групп. В отношении наличия аномалий внешнего и внутреннего развития плодов следует отметить крайне низкий процент особей с дефектами как в контрольной, так и в экспериментальных группах.

Литература

1. Протопопова Н. В. Состояние фетальной гемодинамики и закономерности ее изменений в условиях антенатальной гипоксии и задержки внутриутробного развития плода / Н. В. Протопопова, Е. В. Одареева, Н. Н. Бондаренко // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 39-42.
2. Бондарева Н. И. К вопросу о перинатальной патологии // ЭКО - Ставрополь. – 2006. – Вып. 19-20. – С. 33-34.
3. Павлова О. Н. Состояние потомства крыс в антенатальном периоде при нагрузке гуматом калия // О. Н. Павлова, О. Н. Пинаева, В. В. Леонов, Е. А. Грибанова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. –2014. – № 4 (16). – С. 59-63.
4. Павлова О. Н. Реактивные изменения репродуктивной системы крыс и их потомства в антенатальный период онтогенеза на фоне нагрузки щротом семян кунжута // О. Н. Павлова, Т. В. Гарипов, О. Н. Пинаева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2014. – Т. 220. – С. 184-187.
5. Мир лекарственных растений NSP: Иллюстрированный справочник / под ред. П. В. Дружинина, А. Ф. Новикова; сост. И. Турова. – М., 2010.
6. Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения: учебное пособие / под ред. Г. П. Яковлева. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 847 с.
7. Патент RU 2570733 c2. Комбинация проантоксианидинов, таких как пикногенол или виноградные косточки, и центеллы азиатской для лечения сердечно-сосудистых нарушений, таких как атеросклероз / Белкаро Джанни, Бурки Каролина, Феррари Виктор. Патентное ведомство: Россия. – 2015.
8. Centella // Ботаника. Энциклопедия «Все растения мира»: Пер. с англ. = Botanica / ред. Д. Григорьев и др. – М.: Киппманн, 2006. С. 208. 1020 с. ISBN 3-8331-1621-8.
9. Аршавский И. А. Некоторые методологические и теоретические аспекты анализа закономерностей индивидуального развития организмов / И. А. Аршавский // Вопросы философии. – 1986. – № 11. – С. 95-104.
10. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств / Б. И. Любимов [и др.] // Биомед. журнал Medline.ru [Электронный ресурс].

Pavlova O.², Tyomkin M.¹, Gulenko O.², Maslyakov V.³

Peculiarities of antenatal development of rat offspring against aqueous extract of centella asiatica

Abstract.

Purpose: study of the characteristics of the antenatal development of the offspring of rats treated with an aqueous extract of centella asiatica as an additional load.

Materials and methods. The experiment was carried out on 126 (90 females and 36 males) white outbred rats, which were divided equally into 9 groups and, in accordance with the group affiliation, as well as the established period, received daily intragastrically an aqueous plant extract of *Centella asiatica* at a dose of 30 mg/100 g of body weight animal, 1 ml: group 1 - intact animals (control); group 2 - females and males received an aqueous extract of *Centella asiatica* for 30 days before pregnancy; group 3 - an aqueous extract of *Centella Asiatica* for 30 days received females before pregnancy, and males - distilled water; group 4 - an aqueous extract of *Centella asiatica* for 30 days received males before mating, females - distilled water before mating; group 5 - an aqueous extract of *Centella asiatica* within 30 days before mating and up to 13 days of pregnancy, females received, and males - distilled water; group 6 - an aqueous extract of *Centella asiatica* within 30 days before mating and from 14 to 20 days of pregnancy, females received, and males - distilled water; group 7 - an aqueous extract of *Centella asiatica* from 1 to 13 days of pregnancy received females, males - distilled water; group 8 - water extract of *centella asiatica* from 14 to 20 days of pregnancy received females, males - distilled water;

Group 9 - an aqueous extract of Centella asiatica within 30 days before mating and within 20 days of pregnancy, females received, and males - distilled water. Animals of the control group received daily intragastric distilled water, 1 ml. Standard methods were used to obtain dated gestation females. Accounting for the results of the experiment was carried out on the 20th day of pregnancy of rats by euthanasia of animals, the number of live, dead, reserved fetuses was counted, marking the implantation sites, the anatomical structure of the fetuses, their weight and size were evaluated; embryonic (pre- and post-implantation) death of fetuses was considered, anomalies of external and internal development were revealed.

Results. Additional intragastric loading of male and female rats with an aqueous extract of centella asiatica contributed to an increase in the average number of fetuses in a litter, corpus luteum per 1 female, implantation sites, a decrease in pre-implantation death of embryos and overall mortality, as well as an increase in the weight of fetuses and their crano-caudal sizes, moreover, the duration of the load was expressed in a more positive trend. The load for 50 days was reflected in the highest rates among the studied groups. With regard to the presence of anomalies in the external and internal development of the fetus, an extremely low percentage of individuals with defects should be noted, both in the control and experimental groups.

Keywords: Centella asiatica, antenatal development, preimplantation death, postimplantation death, foetus, corpus luteum.

Authors:

Pavlova O. – Dr. Habil (Biol. Sci.), Professor; e-mail: casiopeya13@mail.ru;

Tyomkin M. – post-graduate student;

Gulenko O. – PhD (Biol. Sci.);

Maslyakov V. – Dr. Habil (Med. Sci.).

¹ Medical University "Reaviz"; 443030, Russia, Samara, st. Chkalova, d. 100.

² Samara State Medical University; 443099, Russia, Samara, st. Chapaevskaya, 89.

³ Saratov State Medical University named after IN AND. Razumovsky; 410000; Russia, Saratov region, Saratov, Bolshaya Sadovaya St., 137.

References

1. Protopopova N. V. Status of fetal hemodynamics and regularities of its changes under conditions of antenatal hypoxia and intrauterine growth retardation / N. V. Protopopova, E. V. Odareeva, N. N. Bondarenko // Siberian Medical Journal. – 2012. – № 7. – P. 39-42.
2. Bondareva N. I. On the issue of perinatal pathology // IVF - Stavropol. – 2006. – Issue. 19-20. – From 33-34.
3. Pavlova O. N. The state of the offspring of rats in the antenatal period when loaded with potassium humate // O. N. Pavlova, O. N. Pinaeva, V. V. Leonov, E. A. Gribanova // Bulletin of the medical institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health. –2014. – № 4 (16). – P. 59-63.
4. Pavlova O. N. Reactive changes in the reproductive system of rats and their offspring in the antenatal period of ontogenesis against the background of loading with sesame seed meal // O. N. Pavlova, T. V. Garipov, O. N. Pinaeva // Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. E. Bauman. – 2014. – Vol. 220. – P. 184-187.
5. World of Medicinal Plants NSP: An Illustrated Guide / ed. P. V. Druzhinina, A. F. Novikov; comp. I. Turov. - M., 2010.
6. Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin: textbook / ed. G. P. Yakovleva. - St. Petersburg: SpecLit, 2010. – 847 p.
7. Patent RU 2570733 c2. Combination of proanthocyanidins such as pycnogenol or grapeseed and centella asiatica for the treatment of cardiovascular disorders such as atherosclerosis / Belcaro Gianni, Burki Carolina, Ferrari Victor. Patent office: Russia. – 2015.
8. Centella // Botany. Encyclopedia "All plants of the world": Per. from English. = Botanica / ed. D. Grigoriev et al. – M.: Konemann, 2006. 1020 p. ISBN 3-8331-1621-8.
9. Arshavsky I. A. Some methodological and theoretical aspects of the analysis of the patterns of individual development of organisms / I. A. Arshavsky // Questions of Philosophy. – 1986. – № 11. – P. 95-104.
10. Lyubimov B. I. Guidelines for the preclinical study of the reproductive toxicity of pharmacological agents / B. I. Lyubimov [et al.] // Biomedical journal Medline.ru [Electronic resource].