

## ВЛИЯНИЕ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО (*VITIS VINIFERA* L.) ЛИСТЬЕВ КРАСНЫХ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС

### Л.В. Крепкина

к.б.н., зав. отделом токсикологии,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)  
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

### В.В. Бортникова

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел токсикологии,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)  
E-mail: bortnikova.v@yandex.ru

### М.В. Боровкова

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)  
E-mail: borovkova\_65@mail.ru

### О.С. Кузина

ст. науч. сотрудник, отдел токсикологии,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)  
E-mail: oskt@list.ru

Приведены результаты изучения репродуктивной токсичности винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) листьев красных экстракта сухого. Показано, что введение указанного экстракта в желудок крысам с 1-го по 19-й день беременности в дозах 100 и 500 мг/кг (10- и 50-кратная суточные терапевтические) вызывало снижение прибавки массы тела беременных самок, увеличение общего количества 20-дневных плодов с кровоизлияниями в брюшную и грудную полости и задержку оксификации скелета (общая задержка развития) по сравнению с контролем. Исследуемый экстракт не влиял на постнатальное развитие потомства. Не выявлено повреждающего действия винограда листьев красных экстракта сухого на генеративную функцию крыс-самцов и самок.

**Ключевые слова:** винограда листьев красных экстракт сухой, репродуктивная токсичность, крысы.

**Для цитирования:** Крепкина Л.В., Бортникова В.В., Боровкова М.В., Кузина О.С. Влияние винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) листьев красных экстракта сухого на репродуктивную функцию крыс. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(9):25–32. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-09-03>

В настоящее время хроническая венозная недостаточность является широко распространенным заболеванием. По данным ВОЗ, 10% населения страдает лимфедемой нижних конечностей, число вновь выявленных больных растет с каждым годом. В развитых странах мира частота варикозной болезни составляет 25–33% среди женщин и 10–20% среди мужчин. Только в России официально зарегистрировано более 38 млн человек, страдающих различными формами варикозной болезни [1–3]. Венозная недостаточность выявляется в 7–35% случаев у беременных, причем у половины из них она впервые появляется во время беременности, осложняет течение беременности, родов и послеродового периода, приводя к росту материнской заболеваемости [4].

С учетом возрастающей частоты развития указанного заболевания создание новых эффективных лекарственных средств для его лечения сохраняет свою актуальность. Сегодня на фармацевтическом рынке представлены высокоэффективные флеботропные (флеботоники) препараты, действующие на разные звенья патогенеза хронической венозной недостаточности, одним из которых является зарубежный препарат «Антистакс», содержащий комплекс биологически активных веществ красных листьев винограда культурного. Высокая эффективность Антистакса проявляется уменьшением выраженности симптомов хронической венозной недостаточности и способствует улучшению качества жизни пациентов. Препарат оказывает защитное действие на эндотелий сосу-

дов, стабилизируя мембраны и увеличивая эластичность сосудов, и нормализует сосудистую проницаемость [5].

Согласно федеральной целевой программе развития фармацевтической промышленности Российской Федерации, направленной на поэтапное замещение импортируемых лекарственных средств, препаратами отечественного производства, в ФГБНУ ВИЛАР разработан аналог Антистакса – сухой экстракт на основе винограда культурного листьев красных (ВЛКЭС). Химический состав, полученного экстракта представлен веществами фенольной природы (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, танины) и ресвератролом. В нем обнаружены аминокислоты, в том числе незаменимые (валин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, лизин) и макро- и микроэлементы, из которых преобладающими по количественному содержанию являются кальций и марганец [6, 7].

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях было показано, что винограда листьев красных экстракт сухой малотоксичен, не проявляет аллергенности, гонадотоксичности, оказывает стимулирующее действие на гуморальный иммунный ответ экспериментальных животных. На основе указанного экстракта разработана лекарственная форма для местного применения – крем 3%-ный, который хорошо переносится и не раздражает кожу экспериментальных животных [8–10].

**Ц е л ь р а б о т ы** – изучение влияния сухого экстракта на основе винограда культурного листьев красных на репродуктивную функцию крыс.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [11]. Животные получены из питомника ФГБНУ ВИЛАР (Москва). Эксперименты на животных проведены в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [12]. Протокол эксперимента одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Влияние винограда листьев красных экстракта сухого на потомство крыс линии Wistar в пре- и постнатальном периодах развития изучали при введении в желудок с 1-го по 19-й день беременности в дозах 100 и 500 мг/кг (соответственно

10- и 50-кратные терапевтические). Контрольным животным вводили эквивалентные объемы водопроводной воды. В течение беременности еженедельно учитывали прирост массы тела беременных крыс. Состояние потомства оценивали в конце антенатального периода развития на 20-й день беременности, определяли пред- и постимплантационную гибель, проводили внешний осмотр плодов, измеряли их размер и массу тела, изучали их внутренние органы и костную систему. Состояние потомства в постнатальном периоде исследовали с 1-го до 21-го день жизни, учитывали прирост массы тела и выживаемость. Скорость формирования сенсорно-двигательных рефлексов оценивали в период вскармливания в тестах: «переворачивание на плоскости» (2–3-й день), «отрицательный геотаксис» (7–8-й день), «переворачивание в свободном падении» (20-й день), «мышечная сила» (20-й день) и «открытое поле» (30-й день).

Влияние винограда листьев красных экстракта сухого на генеративную функцию крыс изучали при введении в желудок крысам-самкам в течение 15 дней, а крысам-самцам – в течение 60 дней в тех же дозах, что и в предыдущем эксперименте. Затем их спаривали с интактными животными. Контролем служили интактные самки и самцы, скрещенные между собой. Для скрещивания самок подсаживали к самцам в соотношении 2:1 сроком на два эстральных цикла. Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков. Рассчитывали индекс плодовитости и индекс беременности. Половину беременных самок вскрывали на 20-й день беременности для регистрации пре- и постимплантационной гибели и внешнего осмотра плодов. Вторую половину оставляли до естественных родов. У полученного потомства учитывали динамику массы тела и гибели до окончания срока вскармливания, оценивали физическое развитие, формирование рефлексов, эмоционально-двигательное поведение.

Возможность токсического действия винограда листьев красных экстракта сухого на сперматогенез оценивали с помощью функциональных (среднее количество и продолжительность движения сперматозоидов, наличие патологических форм) и морфологических (масса семенников, индекс сперматогенеза) методов исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Уилкоксона–Манн–Уитни [13].

Достоверность различий с контролем считали при  $p < 0,05$ . Статистические данные обрабатывали с помощью программы Office Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение винограда листьев красных экстракта сухого в дозах 100 и 500 мг/кг в желудок крысам-самкам с 1-го по 19-й день беременности вызвало статистически достоверное снижение прироста их массы тела по сравнению с контролем (рис. 1).

Винограда листьев красных экстракт сухой при введении в испытанных дозах в желудок крысам в течение всей беременности не вызывал увеличения внутриутробной гибели эмбрионов и не влиял на их массу тела, составлявшую 2,3–2,5 г во всех группах, и на краниокаудальный размер, который не имел статистически значимых различий между опытом и контролем и соответствовал 29,0–30,0 мм.

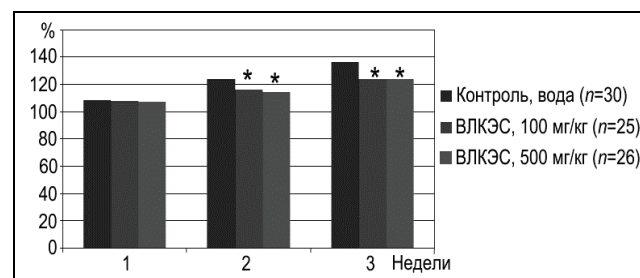
При наружном осмотре эмбрионов не выявлено внешних пороков развития, что свидетельствует об отсутствии тератогенного действия у исследуемого экстракта.

Анализ состояния внутренних органов эмбрионов показал, что в обеих опытных группах увеличилось в 2,6 и 3,0 раза общее количество плодов с кровоизлияниями в брюшную и грудную полости, по сравнению с контролем (табл. 1).

Изучение костной системы 20-дневных плодов по методу Доусона показало, что введение ис-

следуемого экстракта в течение всей беременности крысам в дозах 100 и 500 мг/кг не увеличивало общего количества плодов с нарушениями развития скелета по сравнению с контролем, однако число аномалий на один плод в этих группах было значительно выше, чем в контроле: наиболее часто отсутствовали кости пястья, седалищная и лонная, а также отмечено отсутствие и укорочение 13 ребра. У эмбрионов крыс, которым вводили исследуемый экстракт в дозе 500 мг/кг, дополнительно зарегистрировано искривление ребер и недостаточное окостенение позвоночника (табл. 2).

Исследование потомства в постнатальном периоде развития не установило влияния винограда листьев красных экстракта сухого в испытанных дозах на продолжительность беременности крыс, число новорожденных крысят в помете, массу их тела и смертность на протяжении первых 30 дней жизни.



**Рис. 1.** Динамика массы тела беременных крыс (в % к исходной), получавших с 1-го по 19-й день беременности винограда листьев красных экстракт сухой; \* – достоверность различий с контролем при  $p < 0,05$

**Таблица 1.** Нарушения развития внутренних органов плодов при введении винограда листьев красных экстракта сухого в желудок крысам в течение беременности

Исследуемый показатель	Группа животных		
	Контроль, вода	ВЛКЭС, 100 мг/кг	ВЛКЭС, 500 мг/кг
Число обследованных плодов	65	59	64
Число плодов с нарушениями, абс. (%)	12 (18,5)	28 (47,5)	36 (56,3)
в том числе:			
кровоизлияния в брюшную полость	7 (10,8)	15 (25,4*)	25 (39,1*)
кровоизлияния в грудную полость	1 (1,5)	12 (20,3*)	12 (18,8*)
кровоизлияния под кожу	2 (3,1)	3 (5,1)	0 (0)
кровоизлияния во внутренние органы	1 (1,5)	1 (1,7)	1 (1,5)

П р и м е ч а н и е : \* – здесь и в последующих таблицах достоверность различий с контролем ( $p < 0,05$ )

**Таблица 2. Нарушения развития костной системы плодов крыс при введении винограда листьев красных экстракта сухого в желудок крысам в течение беременности**

Исследуемый показатель	Группа животных		
	Контроль, вода	ВЛКЭС, 100 мг/кг	ВЛКЭС, 500 мг/кг
Число обследованных плодов	62	69	89
Число плодов с нарушениями, абс. (%), в том числе:	24 (38,7)	34 (49,3)	44 (49,4)
отсутствие метакарпальных костей	2	3 (4,8)	19 (27,5*)
	3	2 (3,2)	3 (4,3)
	4	2 (3,2)	11 (15,9*)
отсутствие седалищной кости	2 (3,2)	5 (7,2*)	10 (11,2*)
укорочение 13-го ребра	1 (1,6)	3 (4,3)	6 (6,7*)
отсутствие 13-го ребра	0 (0)	2 (2,9)	2 (2,2)
искривление ребер	0 (0)	0 (0)	3 (3,4*)
недостаточное окостенение позвоночника	0 (0)	1 (1,4)	9 (10,1*)

Примечание: см. табл. 1.

Физическое развитие потомства (отлипание ушных раковин, покрытие шерстью, открытие глаз и др.) и формирование сенсорно-двигательных рефлексов в тестах: «переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «переворачивание в свободном падении», «мышечная сила» и «открытое поле» в опытных группах проходило в те же сроки, что и в контроле и соответствовало физиологической норме.

Полученные изменения: снижение динамики массы тела беременных крыс, увеличение количества 20-дневных плодов с кровоизлияниями в брюшную и грудную полости и аномалий развития костной системы, не позволяют рекомендовать назначение винограда листьев красных экстракта сухого беременным.

Провести сравнительную оценку влияния ВЛКЭС и Антистакса на состояние беременных самок и полученного потомства не представлялось возможным, так как экспериментальные исследования по безопасности применения Антистакса у беременных не проводились.

Результаты исследований подтверждают существующие ограничения к назначению флебото-

ников в период беременности, которые сводятся к разрешению применения некоторых из них не ранее II и III триместров беременности и в случае, если гарантировано непроникновение их через плацентарный барьер [3].

При изучении влияния винограда листьев красных экстракта сухого на генеративную функцию крыс установлено, что введение его в желудок крысам-самцам в течение 60 дней и самкам в течение 15 дней в дозах 100 и 500 мг/кг до спаривания с интактными самками и самцами, не влияло на индекс плодовитости и беременности по сравнению с контролем, который находился в пределах 88,9–100%.

Введение исследуемого экстракта в испытанных дозах крысам обоего пола до спаривания с интактными животными не вызывало увеличения показателей пред- и постимплантационной гибели по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Потомство, полученное во всех экспериментальных группах, было клинически здоровым; количество новорожденных в помете и масса их тела статистически значимо не различались (табл. 4).

**Таблица 3. Показатели эмбриональной гибели при введении винограда листьев красных экстракта сухого крысам самцам и самкам до спаривания с интактными животными**

Исследуемый показатель	Группа животных					
	♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀
	Интактные × Интактные	ВЛКЭС × Интактные	ВЛКЭС × Интактные	Интактные × Интактные	Интактные × ВЛКЭС	Интактные × ВЛКЭС
Доза, мг/кг	0	100	500	0	100	500
Предимплантационная смертность, %	6,2	7,2	6,3	6,5	7,9	9,7
Постимплантационная смертность, %	4,4	3,1	1,9	6,9	5,2	4,6

**Таблица 4. Влияние винограда листьев красных экстракта сухого на генеративную функцию крыс: постнатальное развитие потомства**

Исследуемый показатель		Группа животных					
		♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀	♂ × ♀
		Интактные × Интактные	ВЛКЭС × Интактные	ВЛКЭС × Интактные	Интактные × Интактные	Интактные × ВЛКЭС	Интактные × ВЛКЭС
Доза, мг/кг		0	100	500	0	100	500
Число пометов		8	7	10	8	13	12
Число новорожденных крысят в помете		4,8 ± 1,2	6,2 ± 1,7	8,2 ± 1,5	7,2 ± 0,7	7,2 ± 0,8	10,1 ± 0,8
Масса тела крысят, г	1-й день	6,3 ± 0,7	6,2 ± 1,6	5,8 ± 0,5	6,3 ± 0,4	7,1 ± 0,3	6,2 ± 0,2
	4-й день	9,9 ± 0,7	8,9 ± 0,5	9,9 ± 0,6	10,8 ± 0,5	10,4 ± 0,5	10,4 ± 0,9
	7-й день	15,1 ± 1,1	11,2 ± 1,8	15,8 ± 1,5	14,3 ± 0,6	12,6 ± 0,6	13,0 ± 0,6
	14-й день	27,1 ± 3,1	23,5 ± 2,4	27,9 ± 1,1	23,4 ± 1,8	27,8 ± 2,1	24,3 ± 2,0
	21-й день	35,1 ± 4,3	34,6 ± 2,1	38,9 ± 0,8	38,0 ± 2,5	39,1 ± 1,8	37,6 ± 2,9

Показатели физического развития крысят опытных и контрольных групп регистрировали в одни и те же сроки.

При обследовании потомства в постнатальном периоде развития в тестах: «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», «переворачивание в воздухе» и «открытое поле», не установлено влияния винограда листьев красных экстракта сухого на формирование у крысят поведенческих реакций и координации движений по сравнению с контролем.

Исследование функционального состояния сперматозоидов крыс-самцов, получавших виногра-

да листьев красных экстракта сухого в течение 60 дней до спаривания с интактными самками, не выявило статистически значимых различий в исследуемых показателях: (продолжительность движения, общее количество сперматозоидов в 1 мл эякулята, количество патологических форм сперматозоидов) в подопытных и контрольной группах (табл. 5).

Морфологическое исследование семенников крыс не установило повреждающего действия винограда листьев красных экстракта сухого в обеих испытанных дозах на сперматогенез, индекс которого соответственно составил 3,48 ± 0,05 (контроль); 3,45 ± 0,05 и 3,40 ± 0,03 (опытные группы).

**Таблица 5. Показатели функционального состояния сперматозоидов крыс-самцов, получавших винограда листьев красных экстракт сухой в течение 60 дней до спаривания**

Метод исследования	Исследуемый показатель	Группа животных		
		Контроль, интактный	ВЛКЭС, 100 мг/кг	ВЛКЭС, 500 мг/кг
Функциональный	Продолжительность движения сперматозоидов, мин	184,2±6,5	180,1±7,5	193,6±15,1
	Среднее количество сперматозоидов, млн /мл	170,1±16,9	173,4±18,9	153,1±11,4
	Количество неподвижных форм, млн/мл (%)	23,1±0,5 (13,6)	25,5±3,6 (14,7)	21,3±3,9 (13,9)
	Патологические формы, %	4,3±0,56	4,2±0,39	4,8±0,37
Морфометрический	Средняя абсолютная масса семенников, г	3,3±0,1	3,3±0,2	3,6±0,1
	Коэффициент массы семенников (в г на 100 г массы тела)	0,87±0,03	0,92±0,04	0,85±0,02

Примечание:  $p > 0,05$ .

Таким образом, винограда листьев красных экстракт сухой при длительном введении в желудок крысам (самцы и самки) в дозах 100 и 500 мг/кг в период, предшествующий спариванию с интактными животными, не влиял на их генеративную функцию и показатели физического развития потомства.

Анализ полученных результатов свидетельствует о возможности применения лекарственных средств, созданных на основе винограда листьев красных экстракта сухого женщинам и мужчинам репродуктивного возраста, но не в период беременности. В случае необходимости применения беременным лекарственных средств на основе исследуемого экстракта, врач должен принимать решение с учетом того, что ожидаемая польза превысит возможные риски для матери и плода.

## ВЫВОДЫ

1. Введение винограда листьев красных экстракта сухого в желудок крысам с 1-го по 19-й день беременности в 10- и 50-кратных суточных терапевтических дозах вызывало снижение прибавки массы тела беременных самок в обеих подопытных группах по сравнению с контролем. Изучаемый экстракт в испытанных дозах не влиял на эмбриональную гибель, массу и краниокаудальный размер плодов крыс.
2. Винограда листьев красных экстракт сухой в обеих исследуемых дозах увеличивал общее количество эмбрионов с кровоизлияниями в

брюшную и грудную полости и повышал число аномалий костной системы у 20-дневных плодов.

3. Исследуемый экстракт не влиял на постнатальное развитие крысят.
4. Длительное введение винограда листьев красных экстракта сухого крысам-самцам и самкам в желудок в испытанных дозах не выявило его повреждающего действия на способность животных к оплодотворению и зачатию, а также на процесс сперматогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богачёв В.Ю. Системное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей // CONSILIUM-PROVISORUM. 2002. Т. 2. № 2. С. 21–26.
2. Стуров Н.В. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: эпидемиология, патогенез, клиника и принципы терапии // Врач. 2008. № 4. С. 22–24.
3. Юпатов Е.Ю. Хроническая венозная недостаточность и беременность // Практическая медицина. 2009. № 2(34). С. 44–48.
4. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: Руководство для врачей. Изд. МИА. 2011. 336 с.
5. Регистр лекарственных средств России. Электронный ресурс: <https://www.rlsnet.ru/>.
6. Дул В.Н., Даргаева Т.Д., Копытько Я.Ф., Сокольская Т.А. Изучение состава фенольных веществ красных листьев винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) методом ВЭЖХ // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2014. № 3. С. 33–36.
7. Дул В.Н., Даргаева Т.Д., Сайбель О.Л. Разработка методик контроля качества сухого экстракта красных листьев винограда культурного // Сб. трудов второй науч.-практ.

- конф. аспирант. и мол. уч. «Молодые ученые и Фармация XXI века». 2014. С. 72–75.
8. *Бабенко А.Н., Савинова Т.Б., Крепкова Л.В., Дмитриева О.П.* Экспериментальная оценка влияния винограда (*Vitis vinifera* L.) листьев красных экстракта сухого на генеративную функцию крыс // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2017. № 1(21). С. 74–78.
  9. *Бабенко А.Н., Кузина О.С., Бортникова В.В., Дмитриева О.П., Крепкова Л.В., Джавахян М.А.* Экспериментальное токсикологическое изучение крема, созданного на основе экстракта сухого винограда листьев красных // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2016. № 4(14). С. 23–27.
  10. *Бортникова В.В., Боровкова М.В., Крепкова Л.В.* Изучение иммуномодулирующего действия винограда (*Vitis vinifera* L.) листьев красных экстракта сухого. XXIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» // Тезисы докладов. М. 2016. С. 167.
  11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К. 2012. С. 80–93.
  12. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург. 1986.
  13. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М. 1990. 350 с.

Поступила 7 июля 2018 г.

## THE INFLUENCE OF RED LEAVES EXTRACT ISOLATED FROM *VITIS VINIFERA* L. ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF RATS

© Authors, 2018

### L.V. Krepkova

Ph.D. (Biol.), Head of Toxicology Department,  
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)  
E-mail: krepkova2011@yandex.ru

### V.V. Bortnikova

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Department of Toxicology,  
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)  
E-mail: bortnikova.v@yandex.ru

### M.V. Borovkova

Senior Research Scientist, Department of Toxicology,  
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)  
E-mail: borovkova\_65@mail.ru

### O.S. Kuzina

Senior Research Scientist, Department of Toxicology,  
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)  
E-mail: oskt@list.ru

**Purpose:** the study of the influence of red leaves extract from *Vitis Vinifera* L. on the reproductive function of rats.

**Methods:** dry extract was administered to Wistar rats from the 1st to the 19th day of pregnancy in doses of 100 (group II) and 500 mg/kg (group III), the maximum of which was 50 times higher than the daily therapeutic dose. Intact rats (group I) served as control. Evaluation of the offspring was performed on the 20th day of pregnancy. The pre- and post-implantation death was determined, external examination of the fruit was performed, their size and body weight were measured, the condition of their internal organs was assessed by the Wilson method and the bone system by the Dawson method. In the postnatal period of development took into account the body weight growth, survival, and the rate of formation of sensory-motor reflexes during the feeding in the tests: turning on the plane (day 2), the negative geotaxis (7-8 day), turning in free fall (20-day), muscle strength (20-21 day), open field (30-day). The effect of red leaves extract on the generative function of rats was studied when administered to female rats in the stomach for 15 days, and to male rats for 60 days at the same doses. Spermatogenesis was assessed by functional (mean number and duration of sperm movement, presence of pathological forms) and morphological (weight of testes, spermatogenesis index) methods.

**Results:** of red leaves extract from *Vitis Vinifera* L. caused a decrease in body weight gain of pregnant females in both test groups compared to the control. The extract had no effect on fetal death, the weight and craniocaudal size of the fruit rats. Of red leaves extract in both doses increased the total number of embryos with hemorrhages in the abdominal and thoracic cavities and increased the number of bone abnormalities in 20-day fruit. The extract did not affect the postnatal development of rats.

Long-term administration of red leaves extract rats-males and females in the stomach in tested doses did not reveal its damaging effects on the ability of animals to fertilize and conceive, as well as spermatogenesis.

**Conclusions:** taking into account the changes: decrease in body weight of pregnant rats, increase in the number of 20-day fetuses with hemorrhages in the abdominal and thoracic cavities and abnormalities of the bone system, it is not recommended to prescribe of red leaves extract from *Vitis Vinifera* L. during pregnancy.

**Key words:** of red leaves extract, *Vitis Vinifera*, reproductive toxicity, rats.

**For citation:** Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Borovkova M.V., Kuzina O.S. The influence of red leaves extract isolated from *Vitis vinifera* L. on the reproductive function of rats. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(9):25–32. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-09-03>

REFERENCES

1. Bogachyov V.Yu. Sistemnoe lechenie hronicheskoy venoznoj nedostatochnosti nizhnih konechnostej // CONSILIUM-PROVISORUM. 2002. Т. 2. № 2. S. 21–26.
2. Sturov N.B. Hronicheskaya venoznaya nedostatochnost' nizhnih konechnostej: epidemiologiya, patogenez, klinika i principy terapii // Vrach. 2008. № 4. S. 22–24.
3. Yupatov E.Yu. Hronicheskaya venoznaya nedostatochnost' i beremennost' // Prakticheskaya medicina. 2009. № 2(34). S. 44–48.
4. Sokolova M.Yu. Ekstragenital'naya patologiya u beremennyh: Rukovodstvo dlya vrachej. Izd. MIA. 2011. 336 s.
5. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. Elektronnyj resurs: <https://www.rlsnet.ru/>.
6. Dul V.N., Dargaeva T.D., Kopyt'ko Ya.F., Sokol'skaya T.A. Izuchenie sostava fenol'nyh veshchestv krasnyh list'ev vinograda kul'turnogo (*Vitis vinifera* L.) metodom VEZhH // Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv. 2014. № 3. S. 33–36.
7. Dul V.N., Dargaeva T.D., Sajbel' O.L. Razrabotka metodik kontrolya kachestva suhogo ekstrakta krasnyh list'ev vinograda kul'turnogo // Sb. trudov vtoroj nauch.-prakt. konf. aspir. i mol. uch. «Molodye uchenye i Farmaciya XXI veka». 2014. S. 72–75.
8. Babenko A.N., Savinova T.B., Krepkova L.V., Dmitrieva O.P. Eksperimental'naya ocenka vliyaniya vinograda (*Vitis vinifera* L.) list'ev krasnyh ekstrakta suhogo na generativnyuyu funkciyu krysa // Problemy veterinarnoj sanitarii, gigieny i ekologii. 2017. № 1(21). S. 74–78.
9. Babenko A.N., Kuzina O.S., Bortnikova V.V., Dmitrieva O.P., Krepkova L.V., Dzhavahyan M.A. Eksperimental'noe toksikologicheskoe izuchenie krema, sozdannogo na osnove ekstrakta suhogo vinograda list'ev krasnyh // Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv. 2016. № 4(14). S. 23–27.
10. Bortnikova V.V., Borovkova M.V., Krepkova L.V. Izuchenie immunomoduliruyushchego dejstviya vinograda (*Vitis vinifera* L.) list'ev krasnyh ekstrakta suhogo. XVIII Ros. nac. kongr. «Chelovek i lekarstvo» // Tezisy dokladov. M. 2016. S. 167.
11. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Ch. I. M.: Grif i K. 2012. S. 80–93.
12. Evropejskaya konvenciya o zashchite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlya eksperimentov ili v inyh nauchnyh celyah. Strasburg. 1986.
13. Lakin G.F. Biometriya. M. 1990. 350 s.



Федеральное агентство научных организаций  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений»  
ФГБНУ ВИЛАР

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений приглашает принять участие в **Международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеводства»**, которая состоится **1–2 ноября 2018 года**.

Конференция посвящается 100-летию со дня рождения выдающегося ученого ботаника и ресурсоведа, заслуженного деятеля науки РФ, профессора **Алексея Ивановича Шретера**.

**Тематика конференции:**

1. Мобилизация генетических ресурсов лекарственных и ароматических растений для использования в медицине, фармацевтической и пищевой промышленности.
2. Ботаническое ресурсоведение: биоразнообразие, популяционная биология, продуктивность лекарственных растений в природных экосистемах.
3. Лекарственное растениеводство: интродукция, селекция, агротехнологии.
4. Изучение метаболома растений.
5. Биотехнология в лекарственном растениеводстве.
6. Фитохимическое изучение и стандартизация лекарственного растительного сырья, субстанций и создание современных лекарственных форм.
7. Доклинические и клинические исследования лекарственных растительных средств.

**Форма участия** – очно-заочная.

**Рабочие языки конференции** – русский, английский.

Желающим принять участие в работе конференции необходимо прислать анкету-заявку (форма прилагается) до 1 мая 2018 г. по e-mail: [konf-vilarnii@yandex.ru](mailto:konf-vilarnii@yandex.ru).

**Информация о проведении** Международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеводства» представлена на сайте <http://vilarnii.ru/> в разделе «Конференции».

По всем вопросам, связанным с участием в конференции, обращаться в оргкомитет конференции по телефону:

8(495)712-09-63 Свистунова Наталья Юрьевна  
8(495)388-45-63 Булушева Мария Константиновна  
8(495)388-59-27 Зайко Леонид Николаевич  
8(495)388-48-55 Масляков Валерий Юрьевич

Текст статей, рецензии и анкеты направлять на e-mail: [konf-vilarnii@yandex.ru](mailto:konf-vilarnii@yandex.ru).

**Адрес ФГБНУ ВИЛАР:**

Москва, ул. Грина, д.7, к.1. Проезд: м. Аннино, м. бульвар Дмитрия Донского.  
Далее автобусы № 668, 118. Остановка «Ботанический сад».