

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕСТОЗА

В. И. Карамышева, Л. Б. Иванова, В. Н. Перфилова

*Кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей,
Научно-исследовательский институт фармакологии ВолгГМУ*

Проведено исследование влияния производных гамма-аминомасляной кислоты на родоразрешение крыс при экспериментальном гестозе, физическое и психическое развитие их потомства. Выявлено, что соединение РГПУ-152 в 8 раз снижает число случаев мертворождения по сравнению с группой негативного контроля. Соединение РГПУ-151 способствует повышению уровня физического и психического развития потомства, о чем свидетельствуют более высокие мышечная сила, ориентировочно-исследовательская активность и когнитивная функция по сравнению с потомством контрольной группы с гестозом. Полученные результаты сопоставимы с действием препарата сравнения — «Сулодексида».

Ключевые слова: гестоз, производные гамма-аминомасляной кислоты, физическое и психическое развитие потомства.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF GABA DERIVATIVES ON THE PRESENTATIONS OF EXPERIMENTAL GESTOSIS

V. I. Karamysheva, L. B. Ivanova, V. N. Perfilova

We researched the influence of GABA derivatives on rat delivery in experimental gestosis and on the physical and mental development of their posterity. It is revealed that the compound RSPU-152 decreases the rate of still birth 8 times better in comparison with the negative control group. The compound RSPU-151 is conducive to the increase of the physical and mental development of the posterity, which is indicated by a higher muscle strength, position-finding activity, a longer latent period of entering the dark chamber in the passive avoidance test in comparison with the control group posterity with gestosis. The obtained results are comparable with the effect of sulodexide, the drug of comparison.

Key words: gestosis, GABA derivatives, physical and mental development of posterity.

Гестоз остается основной причиной перинатальной заболеваемости (64—78 %) [1], увеличивает случаи мертворождения, материнской смертности и гибели потомства в раннем послеродовом периоде [5].

Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза гестоза, возможности патогенетических подходов к фармакотерапии этой патологии не удовлетворяют врачей, что требует поиска новых эффективных средств для профилактики и лечения гестозов. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и ее производные обладают антиоксидантными [2, 3], антиагрегантными [8], улучшающими реологию и микроциркуляцию крови [6], эндотелиопротективными [2, 3, 5] и иными положительными свойствами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния производных ГАМК — соединений РГПУ-151 и РГПУ-152 на родоразрешение крыс с экспериментальным гестозом, физическое развитие, локомоторную, ориентировочно-исследовательскую активность, тревожно-эмоциональную сферу, мнестические функции потомства.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный гестоз моделировался на белых беспородных крысах-самках массой 220—240 г путем замены питьевой воды на 1,8%-й раствор хлорида

натрия с первого дня гестации (определялся по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке) до родов [7]. Были сформированы следующие группы животных: группа позитивного контроля (беременные самки без гестоза) $n = 6$; группа негативного контроля (беременные самки с гестозом) $n = 6$; опытная группа (беременные самки с гестозом, получавшие соединение РГПУ-151 в дозе 30 мг/кг) $n = 6$; опытная группа (беременные самки с гестозом, получавшие соединение РГПУ-152 в дозе 50 мг/кг) $n = 8$; опытная группа (беременные самки с гестозом, получавшие препарат сравнения «Сулодексид» в дозе 30 BLE/кг) $n = 6$.

Соединения вводились перорально ежедневно с первого дня гестации и до родов. Регистрировалось количество родившегося потомства и летальных исходов у него. Вычислялся индекс мертворождения по формуле: число мертворожденных особей / число родившихся живыми и мертвыми $\times 100 \%$.

В послеродовом периоде проводились наблюдения за физическим (в тестах «переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», мышечная сила) и психическим [в тесте «открытое поле», обучаемости и памяти в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ)] развитием потомства в исследуемых группах [4]. Тест УРПИ проводился на 40-й день жизни (1-й день исследования) и через 48 часов (3-й день исследования).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием парного критерия Стьюдента, однофакторного рангового анализа Крускала-Уоллиса, критерия Даннета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что замена питьевой воды 1,8%-м раствором натрия хлорида приводит к развитию экспериментального гестоза и появлению случаев мертворождения, отставанию в психическом и физическом развитии потомства.

В группе позитивного контроля (беременные без гестоза) из 6 родильниц в 100 % наблюдений было зарегистрировано живорождение. В послеродовом периоде постнатальных потерь не выявлено.

Из 6 родильниц контрольной группы (беременные самки с гестозом) у 5 (83,3 %) выявлены одновременно случаи живо- и мертворождения, у 1 (16,7 %) — только живорождения. У 4 из 6 (66,6 %) наблюдались случаи постнатальной смерти (60 % потомства) на (1,3 ± 0,48) сутки после родов.

У родильниц, получавших во время беременности соединение РГПУ-152, из 8 у 6 были зарегистрированы случаи живорождения; у 1 — живо- и мертворождения, у 1 — мертворождения. У половины родильниц в пост-

натальном периоде на 2-е сутки погибло 50,9 % потомства. В потомстве родильниц, получавших РГПУ-151, живорождение отмечалось у 4, живо- и мертворождение — у 1, только мертворождение — у 1 родильницы. У 3 (50 %) родильниц в послеродовом периоде погибло 53,8 % потомства в среднем на (2,6 ± 1,53) сутки.

В опытной группе животных, получавших сулодексид для лечения гестоза, из 6 родильниц случаи живорождения были зарегистрированы в 83,3 % наблюдений. Впоследствии у 3 (50 %) зарегистрирована постнатальная смерть 55,5 % потомства в среднем на (1,3 ± 0,57) сутки после родов.

Индекс мертворождения у потомства родильниц контрольной группы без гестоза составил 0 %; в контрольной группе с гестозом — 66,6 %. В опытных группах у потомства родильниц, получавших во время беременности соединение РГПУ-151, — 11,4 %, РГПУ-152, — 8,6 %, сулодексид, — 13,3 % соответственно.

Результаты тестов физического развития потомства представлены в табл. 1.

Результаты психического развития потомства в тесте «открытое поле», УРПИ представлены в табл. 2 и на рис. 1а, б, 2.

Данные, отражающие уровень обучаемости и памяти (число животных, не посещавших темный отсек

Таблица 1

Влияние производных ГАМК на физическое развитие потомства самок с экспериментальным гестозом

Группа	Кол-во животных, <i>n</i>	Длина тела, мм	Переворачивание на плоскости, %	Отрицательный геотаксис	Избегание обрыва, %		Время удержания на горизонтальной сетке, с
				8-е сут	8-е сут	15-е сут	15-е сут
Без гестоза	19	63,9 ± 4,3	100	100	100	100	11,09 ± 5,10
Гестоз + физраствор	27	58,0 ± 2,36 [#]	100	87,5	43,75	87,5	3,80 ± 1,78 *
Гестоз + РГПУ-152	23	63,92 ± 4,57 [^]	100	92,3	88,46	100	8,20 ± 1,67**
Гестоз + РГПУ-151	20	58,50 ± 2,95	100	100	90	100	21,10 ± 9,36**
Гестоз + сулодексид	11	59,8 ± 1,6	100	100	100	100	15,60 ± 1,34

* Данные достоверны относительно группы позитивного контроля ($p < 0,001$);

[#] данные достоверны относительно группы позитивного контроля ($p < 0,05$);

** данные достоверны относительно контрольной группы с гестозом ($p < 0,001$);

[^] данные достоверны относительно контрольной группы с гестозом ($p < 0,05$) по *t*-критерию Стьюдента.

Таблица 2

Влияние производных ГАМК на психическое развитие потомства самок с экспериментальным гестозом

Группа	Пересеченные квадраты	Заглядывания в отверстия	Стойки	Грумминг	Время без активности, с
Без гестоза	28,9 ± 2,4	2,78 ± 1,49	4,13 ± 0,65	1,14 ± 0,85	35,26 ± 16,30
Гестоз + физраствор	27,7 ± 4,4	1,20 ± 0,65	1,20 ± 0,15	0,8 ± 0,1	74,6 ± 54,6
Гестоз + РГПУ-152	13,2 ± 1,97	2,08 ± 0,5	2,25 ± 0,14	1,3 ± 0,2	88,2 ± 37,2
Гестоз + РГПУ-151	15,5 ± 0,4	1,30 ± 0,34	1,60 ± 0,04	0,7 ± 0,1	110 ± 27
Гестоз + сулодексид	21,00 ± 2,38	2,5 ± 1,7	2,5 ± 0,2	1,16 ± 0,75	35 ± 5

* Данные достоверны относительно группы негативного контроля $p < 0,05$ — ранговый однофакторный критерий Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений.

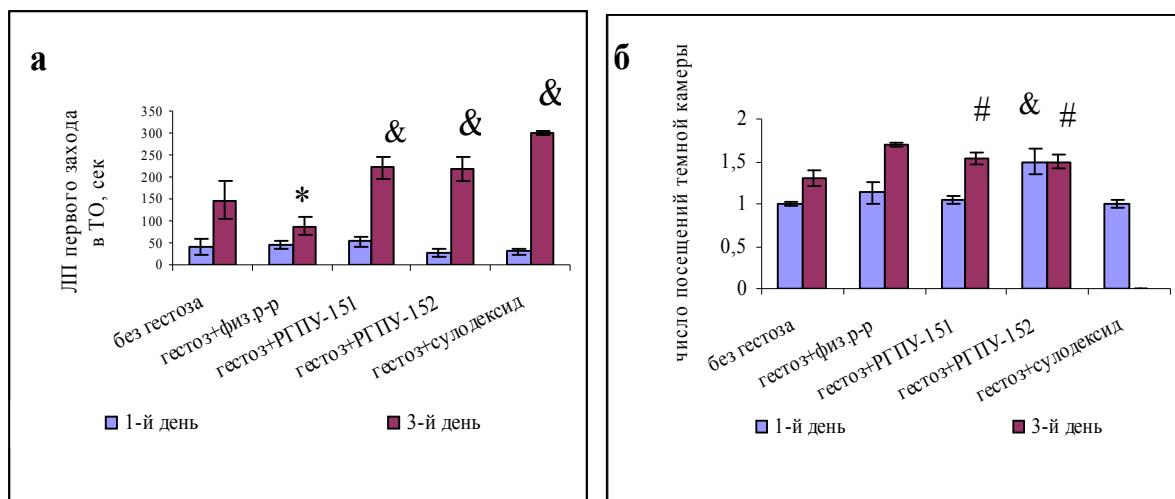


Рис. 1. Влияние производных ГАМК: а — на латентный период (ЛП) первого захода в темный отсек (ТО), б — на число посещений темной камеры:

* Данные достоверны относительно группы позитивного контроля $p < 0,01$;

данные достоверны относительно контрольной группы с гестозом $p < 0,05$;

& $p < 0,001$ (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений)

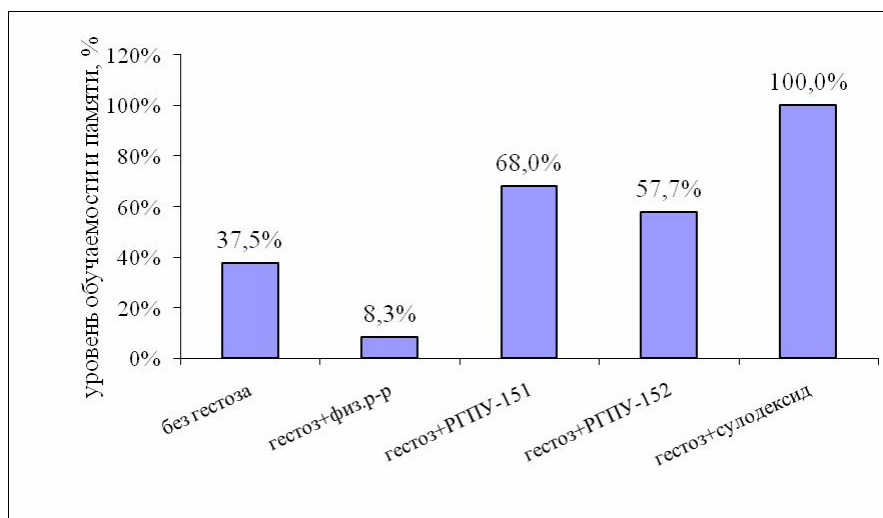


Рис. 2. Влияние производных ГАМК на уровень обучаемости и памяти в тесте УРПИ, %

на 3-и сутки исследования / общее число животных в группе $\times 100$ %) представлены на рис. 2.

У животных, получавших во время беременности соединение РГПУ-151, наблюдалось уменьшение случаев постнатальной гибели, соответствующее возрасту развития когнитивных функций у потомства (большее число случаев выполнения потомством тестов «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва»), более высокий уровень, чем у потомства самок с гестозом, ориентировочно-исследовательского поведения (заглядывания в отверстия, число стоек), физического развития (увеличение продолжительности удержания под сеткой), а также снижение тревожно-эмоционального состояния (достоверное уменьшение количества актов груминга, что возможно свидетельствует о наличии у соединения анксиолитических свойств). Соединение РГПУ-151 позитивно влияет на мнестическую функцию потомства, что выражается в увеличении латентного периода первого захода в темный отсек, высоком уровне обучаемости и памяти по сравнению с группой негативного контроля в тесте УРПИ, что указывает на наличие у соединения ноотропных свойств.

У самок с гестозом, получавших во время беременности соединение РГПУ-152, рождалось большее количество живого помета и меньше погибало в постнатальном периоде. У потомства отмечались более высокие показатели физического (отрицательный геотаксис, избегание обрыва, мышечная сила) и психического развития (число заглядываний в отверстия, стойки), мнестической функции (число посещений и латентный период первого захода в темный отсек, уровень обучаемости и памяти) в сравнении с группой негативного контроля в тесте УРПИ.

Препарат сравнения «Сулодексид» ограничивает число случаев мертворождения, обеспечивает высокий уровень физического развития (в тестах отрицательного геотаксиса, избегания обрыва, мышечной силы); ориентировочно-исследовательской активности (число заглядываний в отверстия, стоек), обуславливает снижение тревожно-эмоционального состояния (время отсутствия активности), повышение уровня обучаемости и памяти по сравнению с группой негативного контроля.

Можно предположить, что снижение случаев мертворождения у родильниц, получавших в период гестации производные ГАМК, связано с эндотелиопротективными, антигипоксическими, антиоксидантными, улучшающими реологию крови свойствами [3] последних, что может приводить к нормализации фето-плацентарного кровотока, транспорта питательных веществ и кислорода [1]. Снижение локомоторной активности и уменьшение выраженности вегетативных коррелятов тревоги в тесте «открытое поле» возможно обусловлено наличием у производных ГАМК седативных и анксиолитических свойств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Замена питьевой воды на 1,8%-й раствор натрия хлорида во время беременности самок-крыс вызывает гестоз, о чем свидетельствует появление случаев мертворождения у потомства, снижение уровня их физического и психического развития.

2. Соединение РГПУ-151 снижает случаи постнатальной гибели, сохраняет эквивалентный интактной группе уровень физического развития потомства, высокие показатели ориентировочно-исследовательского поведения, когнитивных функций, снижает тревожно-эмоциональные проявления.

3. Соединение РГПУ-152 ограничивает повреждающее действие гестоза, что способствует повышению ко-

личества живорожденного потомства и улучшает показатели его физического развития, мнестические функции.

4. Препарат сравнения «Сулодексид» снижает число случаев мертворождения в потомстве, сохраняет высокий уровень физического развития потомства, ориентировочно-исследовательской деятельности, памяти; снижает тревожно-эмоциональное состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Радзинский В. Е., Кулаков В. И., Савельева Г. М. Акушерство. Национальное руководство. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — С. 443—447.
2. Перфилова В. Н., Тюрников И. Н., Гречко О. Ю., Ламтюгин Ю. В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 1. — С. 74—76.
3. Перфилова В. Н., Тюрников И. Н., Берестовицкая В. М., Васильева О. С. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 3. — С. 84—87.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. Р. У. Хабриев. — М., 2005.
5. Сидорова И. С., Калюжина Л. С. // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 5. — С. 55—59.
6. Тюрников И. Н., Бородкина Л. Е., Воронков А. В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2004. — № 11. — С. 24—27.
7. Beausejour Annie, Auger Karine, St-Louis Jean and Brochu Michele. Research Centre, Hospital Sainte-Justine, and Department of Obstetrics and Gynecology, Universite de Montreal, Montreal, Quebec, Canada. Submitted 21 December. — 2002.
8. Davidson J. M., Homuth V., Jeyabalan A., et al. // Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 2440—2448.

Контактная информация

Перфилова Валентина Николаевна — к. б. н., старший научный сотрудник кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, e-mail: vnperfilova@mail.ru