

КОРРЕКЦИЯ ОТКЛОНЕНИЙ В ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ПОТОМСТВА ОТ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГЕСТОЗОМ НОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ ГАМК — СОЕДИНЕНИЕМ РГПУ-242

Л. И. Михайлова, Г. А. Жакупова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии и биофармации ФУВ*

В статье приведены результаты исследования постнатального развития потомства от крыс с экспериментальным гестозом, вызванного заменой питьевой воды на 1,8%-й раствор хлорида натрия с 7-го по 21-й дни гестации. Показано положительное влияние нового производного ГАМК, соединения РГПУ-242, на физическое развитие и скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов потомства.

Ключевые слова: экспериментальный гестоз, физическое развитие потомства, сенсорно-двигательные рефлексы, производное ГАМК.

CORRECTION OF ABNORMALITIES IN POSTNATAL DEVELOPMENT OF RAT OFFSPRING WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA BY NEW GABA COMPOUND RGPU-242 DERIVATIVES

L. I. Mikhailova, G. A. Zhakupova

The article presents the results of a study of postnatal development of rat offspring with experimental preeclampsia induced by replacing drinking water by 1.8% sodium chloride solution from the 7th to the 21st day of gestation. Beneficial effect of compound RGPU-242, a new GABA derivative, on the physical development and maturation rate of sensory-motor reflexes in the offspring.

Key words: experimental preeclampsia, physical development of the offspring, sensory-motor reflexes, GABA derivative.

Гестоз является одним из самых частых и опасных осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике [2]. В России, несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие снижение абсолютного числа родов, частота гестоза из года в год увеличивается и достигает 16—21 % [1]. В настоящее время общепризнано, что ключевым звеном патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению плацентарно-плодового кровообращения, гипоксии плода, окислительному стрессу, гиперагрегации и гиперкоагуляции. Как следствие, возникает задержка внутриутробного развития плода, что приводит к отставанию физического развития и формирования сенсорно-двигательных рефлексов у детей в постнатальном периоде [4, 8]. Несмотря на достаточно широкий спектр лекарственных средств, используемых в клинике для коррекции гестозов, их применение не всегда эффективно, что диктует необходимость поиска новых препаратов для лечения и профилактики осложнений беременности. Показано, что некоторые производные ГАМК (цитрат фенибута, салицилат фенибута) оказывают выраженное эндотелиопротективное действие, обладают антигипоксическими, антиоксидантными, антиагрегантными свойствами [5, 7, 9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния производного ГАМК, соединения РГПУ-242, на физическое развитие и скорость созревания сенсорных рефлексов потомства от крыс с экспериментальным гестозом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный гестоз (ЭГ) моделировали на белых беспородных крысах-самках массой 220—240 г путем замены питьевой воды на 1,8%-й раствор NaCl с 7-го по 21-й дни гестации [11].

Были сформированы следующие группы животных: группа позитивного контроля (беременные самки без ЭГ ($n = 6$), (потомство, $n = 49$); группа негативного контроля (беременные самки с ЭГ, получавшие физиологический раствор ($n = 10$), (потомство, $n = 86$); опытная группа 1 (беременные самки с ЭГ, получавшие соединение РГПУ-242 в дозе 23 мг/кг ($n = 7$), (потомство, $n = 64$); опытная группа 2 (беременные самки с ЭГ, получавшие препарат сравнения сулодексид в дозе 30 мг/кг ($n = 6$), (потомство, $n = 65$). Соединения вводились перорально ежедневно с седьмого дня гестации и до родов. Отмечалось количество мертворожденных крысят и постнатальная гибель потомства.

Показатели физического развития потомства (отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, мышечную силу) регистрировали со 2-го по 15-й день, созревание сенсорно-двигательных рефлексов (отрицательный геотаксис, реакция на акустический стимул, ползание, переворачивание в свободном падении) изучали со 2-го по 17-й день [6].

Статистическую обработку результатов исследований проводили в пакете прикладных программ «Statistica 10» с применением точного ϕ -критерия Фишера и t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе самок с неосложненной беременностью гибели потомства не наблюдалось. У самок с ЭГ 25,7 % крысят родились мертвыми, в различные сроки постнатального периода погибло 22,1 % особей от общего количества потомства. Соединение РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид достоверно снижали число мертворожденного потомства на 24,1 и 24,2 % соответственно и предотвращали гибель животных в постнатальном периоде в 1,3 и 7,1 раза (табл.).

Гибель потомства от самок с экспериментальным гестозом при рождении и в постнатальном периоде

Группа животных	Кол-во потомства в группе (на момент родов)	Кол-во мертворожденных крысят, (%)	Кол-во крысят, погибших после рождения, (%)
Самки без ЭГ	49	—	—
Самки с ЭГ + физ. р-р	86	22 (25,7) [#]	19 (22,1) [#]
Самки с ЭГ + РГПУ-242	64	1(1,6) [*]	11 (17,2)
Самки с ЭГ + сулодексид	65	1 (1,5) [*]	2 (3,1) [*]

[#]Различия достоверны по точному ц-критерию Фишера относительно группы позитивного контроля;

^{*}различия достоверны по точному ц-критерию Фишера относительно группы негативного контроля.

Отлипание ушной раковины у всех крысят из группы позитивного контроля отмечалось на 3-и сут., в группе негативного контроля и обеих опытных группах — на 4-е.

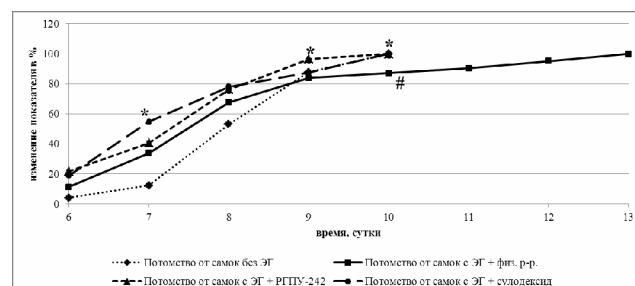
Первичный волосяной покров во всех сравниваемых группах животных появился на 4-е сут. постнатального развития.

У потомства животных без ЭГ прорезывание резцов в 100 % случаев наблюдалось на 10-е сут., в то время как у крысят, рожденных от самок с ЭГ — на 13-е сут. В опытных группах резцы у всего потомства прорезались на 10-е сут. (рис. 1).

Открытие глаз в 100 % случаев у крысят, рожденных от самок с неосложненной беременностью, произошло на 18-е сут., в группе негативного контроля — на 19-е сут. Крысята, рожденные от самок, получавших соединение РГПУ-242, в 100 % случаев открыли глаза на 18-е сут., получавших сулодексид — на 19-е сут.

Время удержания на горизонтальной сетке в группе крысят позитивного контроля составило $(28,2 \pm 7,5)$ с, у потомства животных негативного контроля — $(18,9 \pm 6,4)$ с. Исследуемое соединение РГПУ-242 существенно не влияло на развитие мышечной силы, о чем свидетельствует практически одинаковое время удержания на горизонтальной сетке $(21,2 \pm 8,3)$ с по сравнению с животными, рожденными от самок с ЭГ. Препарат

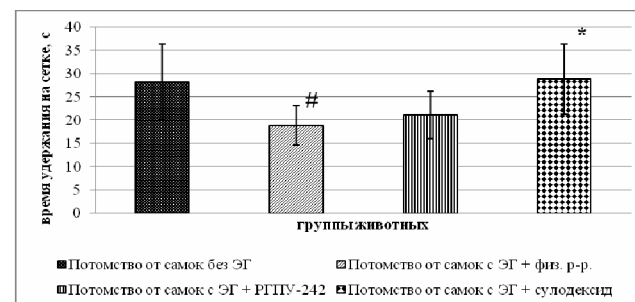
сравнения сулодексид способствовал увеличению мышечной силы крысят, время удержания их на горизонтальной сетке составило $28,9 \pm 7,9$ ($p \leq 0,05$), что было достоверно выше, чем у потомства группы негативного контроля (рис. 2).



[#] $p < 0,05$ — данные достоверны по отношению к показателю группы животных позитивного контроля по ц-критерию Фишера;

^{*} $p < 0,05$ — данные достоверны по отношению к показателю группы животных негативного контроля по ц-критерию Фишера.

Рис. 1. Сроки прорезывания резцов у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации



[#] $p < 0,02$ — данные достоверны по отношению к показателю группы животных позитивного контроля (t -критерий Стьюдента);

^{*} $p < 0,02$ — данные достоверны по отношению к показателю группы животных негативного контроля (t -критерий Стьюдента).

Рис. 2. Оценка мышечной силы потомства от самок с экспериментальным гестозом в тесте удержания на горизонтальной сетке

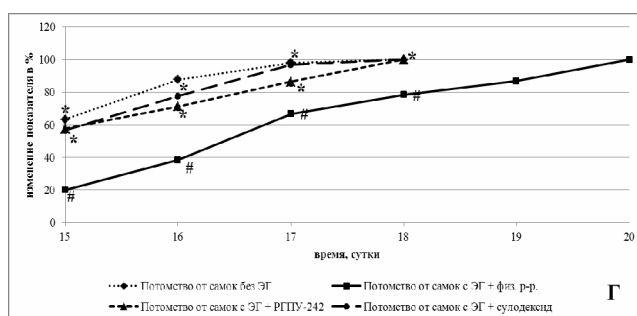
Для оценки развития сенсорно-двигательных рефлексов был проведен тест на наклонной плоскости, который позволяет выявить у новорожденного потомства способность адекватного восприятия положения вниз головой и возможность поворачиваться против вектора гравитации (реакция «отрицательный геотаксис»). Тест дает оценку вестибулярной функции, мышечной силе и координации движений. Крысята, рожденные от самок без ЭГ, выполняли тест «отрицательный геотаксис» в 100 % случаев на 8-е сут. постнатального периода, в группе негативного контроля — на 10-е сут. У потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-242,

формирование вестибулярной функции завершалось на 8-е сут., у крысят, рожденных от самок, получавших сулодексид — на 9-е сут. (рис. 3 А).

Реакция на акустический стимул у всех крысят, рожденных от самок с неосложненной беременностью, наблюдалась на 10-е сут. В группе негативного контроля — на 13-е сут. Потомство от самок с ЭГ, получавших исследуемое соединение РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид, реагировало на акустический стимул в 100 % случаев на 11-е сут., данные достоверно отличались от группы негативного контроля (рис. 3 Б).

Ползание в группе животных, рожденных от самок без ЭГ, отмечалось на 10-е сут. У крысят от самок с ЭГ в 100 % случаев ползание наблюдалось на 14-е сут. В опытных группах 1 и 2 100 % результата показатель достиг на 10-е сут. (рис. 3 В).

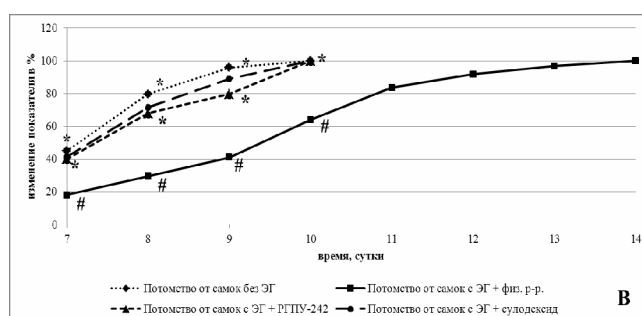
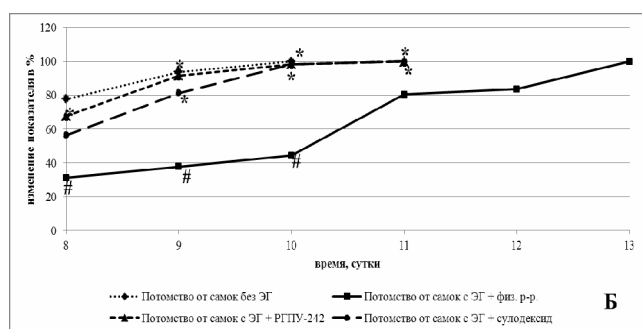
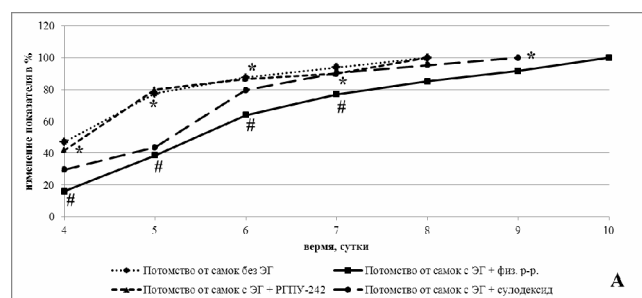
Переворачивание в свободном падении у всех крысят из группы позитивного контроля отмечалось на 18-е сутки, в группе негативного контроля — на 20-е сут. Соединение РГПУ-242 и сулодексид оказывали положительное влияние на время появления данного показателя и в 100 % случаев он отмечался на 18-е сут. (рис. 3 Г).



* $p < 0,05$ — данные достоверны по отношению к показателю группы животных позитивного контроля по χ^2 -критерию Фишера;

* $p < 0,05$ — данные достоверны по отношению к показателю группы животных негативного контроля по χ^2 -критерию Фишера.

Рис. 3. Сроки формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й дни гестации: А — реакция на наклонной плоскости (тест «отрицательный геотаксис»); Б — реакция на акустический стимул; В — выполнение теста «ползание»; Г — вестибулярная реакция (тест «переворачивание в свободном падении»)



Очевидно, случаи мертворождения и гибели потомства от самок с ЭГ, отставание в физическом развитии и задержка формирования у них сенсорно-двигательных рефлексов связаны с внутриутробной гипоксией. По литературным данным, внутриутробная гипоксия и гипоксия в родах в 38,4 % случаев является причиной перинатальной смертности, а в 59 % — причиной мертворождений, приводит к нарушению физического и психического развития потомства [3]. Гипоксия, в свою очередь, может быть следствием эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется генерализованным вазоспазмом, гиперагрегацией и гиперкоагуляцией, нарушением микроциркуляции, имеющих место при ЭГ, что было показано в ранее проведенных исследованиях [1]. Производное ГАМК, соединение РГПУ-242, способствует уменьшению количества летальных исходов у потомства при рождении и в постнатальном периоде, оказывает положительное влияние на его физическое развитие и формирование сенсорно-двигательных рефлексов. Вероятно, это связано с его анти-гипоксическим, антиагрегантным, вазодилатирующим и эндотелио-протекторным действиями, характерными для многих производных ГАМК [5, 7, 9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, соединение РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид снижают число мертворожденного потомства у самок с экспериментальным гестозом, а также уменьшают процент его гибели в постнатальном периоде. Препараты оказывают положительное влияние на динамику физического развития крысят, рожденных от самок с экспериментальным гестозом, а также повышают скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
2. Антошина Н. Л., Михалевич С. И. // Медицинские новости. — 2005. — № 3.
3. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-X, 2005. — 670 с.
4. Евтушенко И. Д., Красноносенских Т. П., Балашов П. П. // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — № 2 (108). — С. 9—11.
5. Иванова Л. Б., Карамышева В. И., Перфилова В. Н. и др. // Проблемы репродукции. — 2012. — № 1. — С. 28—30.
6. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

7. Робертус А. И. Эндотелиопротективные свойства ГАМК при недостаточности половых гормонов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Волгоград, 2010. — 25 с.
8. Тулякова О. В. // Экология человека. — 2012. — № 7. — С. 38—41.
9. Тюрников И. Н., Перфилова В. Н., Иванова Л. Б. и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2012. — № 2. — С. 61—65.
10. Тюрников И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардио-протекторные свойства ГАМК / И. Н. Тюрников, В. Н. Перфилова. — Волгоград: ВолгГМУ, 2008. — 204 с.
11. Beausejour A. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P. 375—383.

Контактная информация

Михайлова Людмила Ивановна — аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, ВолгГМУ, e-mail: mih-li@mail.ru

УДК 615.15:547.751

АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

М. Тянь, А. Ф. Кучерявенко, А. А. Спасов, К. Ф. Суздальев

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии, Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного федерального университета, Ростов-на-Дону*

На экспериментальной модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов плазмы кроликов была изучена антиагрегантная активность новых производных индола. 7 исследованных веществ превышали по $Э_{50}$ препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту.

Ключевые слова: индол, антиагрегантная активность, ацетилсалициловая кислота.

ANTIAGGREGATION ACTIVITY OF NOVEL INDOL DERIVATIVES

M. Tyan, A. F. Kucheryavenko, A. A. Spasov, K. F. Suzdalev

Antiaggregation activity of a novel indol derivatives was investigated in vitro in comparison with the antiaggregant drug acetylsalicylic acid (ASA) using the method of ADP- induced aggregation of platelets in rabbits. Both the standard antiaggregant drug acetylsalicylic acid and the studied compound showed a dose-dependent antiaggregation activity. 7 novel indol derivatives showed an effect better than that of acetylsalicylic acid.

Key words: indol, antiaggregation activity, acetylsalicylic acid.

Тромбоциты являются ключевыми медиаторами тромбообразования [8]. Изучение столь важного значения красных кровяных телец показало ведущую роль препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов, в профилактике и лечении тромбозов и стимулировало дальнейшее изучение новых и известных антиагрегантных средств, показавших свою эффективность в широкомасштабных исследованиях [6]. Известные к настоящему времени данные позволяют без сомнения утверждать, что, используя антитромбоцитарные вмешательства при различных проявлениях активации тромбоцитарного звена гемостаза, можно существенно уменьшить риск развития осложнений [5]. Доступные в настоящее время антиагрегантные препараты оказывают влияние на некоторые этапы в процессе активации,

адгезии, высвобождения активных веществ и агрегации тромбоцитов и тем самым заметно влияют на риск развития тромбозов.

В клинической практике наиболее широкое применение нашли антиагрегантные препараты, такие как: ацетилсалициловая кислота, подавляющая циклооксигеназный путь агрегации тромбоцитов и блокаторы $P2Y_{12}$ -рецепторов — Тиклопидин, Клопидогрель, Прасургель, Тикангрелор, Кангрелор [1, 10]. Эти препараты проявляют различные механизмы действия, основной точкой приложения для данных лекарственных средств является стадия необратимой агрегации. Кроме того, эти препараты обладают рядом недостатков — позднее наступление основного терапевтического эффекта, повышение риска кровотечений различного генеза, нейт-