

# ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

## ВЛИЯНИЕ НОВЫХ СОЛЕЙ ФЕНИБУТА НА ФИЗИЧЕСКОЕ И ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГЕСТОЗОМ

В. Н. Перфилова, Л. Б. Иванова, В. И. Карамышева, Д. Д. Бородин<sup>1</sup>

Соли фенибута с лимонной и салициловой кислотами — соединения РГПУ-147 и РГПУ-189 позитивно влияют на психическое (увеличение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности по тесту “открытое поле”, сохранение памятного следа по тесту УРПИ) и физическое (по тестам “переворачивание на плоскости”, “отрицательный геотаксис”, “избегание обрыва”, “мышечная сила”) развитие потомства, родившегося от самок с экспериментальным гестозом, вызванным заменой питьевой воды на 1,8 % раствор NaCl в период гестации.

**Ключевые слова:** экспериментальный гестоз, производные ГАМК, психическое и физическое развитие потомства

### ВВЕДЕНИЕ

Гестоз является актуальной медицинской проблемой. Частота его колеблется от 2 до 20 % и не имеет тенденции к снижению. В патогенезе гестоза в настоящее время ведущую роль играет снижение адаптационных возможностей организма к условиям гестации, что, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции, которая ведет к фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной задержке развития и гибели плода [1, 11, 12]. У 80 % детей, родившихся у матерей с гестозом, наблюдаются церебральные изменения, нарушение физического и психоэмоционального развития, увеличение заболеваемости в раннем детском возрасте.

Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и ее аналоги обладают эндотелиотропным [3], ноотропным [4] действием, актопротекторной активностью [5], улучшают системное и региональное кровообращение [6, 9]. Фенибут — гидрохлорид  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенил-масляной кислоты. Это послужило основанием для исследования влияния новых солей фенибута — соединений под лабораторными шифрами РГПУ-147 (соль фенибута с лимонной кислотой) и РГПУ-189 (соль фенибута с салициловой кислотой) на физическое и психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный гестоз (ЭГ) моделировали на белых беспородных крысах-самках массой 220 – 240 г путем замены питьевой воды на 1,8 % раствор натрия хлорида с первого дня гестации до родов [10]. Были сформированы следующие группы животных: группа позитивного контроля, беременные самки без гестоза — 7 животных; группа негативного контроля, беременные самки с гестозом — 6 животных; опытная группа, бере-

менные самки с гестозом, получавшие соединение РГПУ-147 в дозе 50 мг/кг — 6 животных; опытная группа, беременные самки с гестозом, получавшие соединение РГПУ-189 в дозе 15 мг/кг — 6 животных; опытная группа, беременные самки с гестозом, получавшие препарат сравнения сулодексид в дозе 30 ЕВЛ/кг — 6 животных. Соединения вводили внутрь ежедневно с первого дня гестации и до родов.

В послеродовом периоде проводили наблюдение за физическим (тесты “переворачивание на плоскости”, “отрицательный геотаксис”, “избегание обрыва”, “мышечная сила”) и психическим (тест “открытое поле”, УРПИ) развитием потомства в исследуемых группах [8].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием парного критерия Стьюдента,  $\phi$ -критерия Фишера, непараметрического U-критерия Манна-Уитни, рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Даннета для множественных сравнений.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании физического развития потомства на 8-е сутки выявлено, что у самок контрольных групп животных без гестоза средняя длина крысят составила  $64,7 \pm 3,2$  мм, с гестозом —  $58,7 \pm 4,3$  мм ( $p < 0,05$ ). Средняя длина тела у потомства родильниц, получавших во время беременности соединения РГПУ-147, равнялась  $59,1 \pm 3,94$  мм; РГПУ-189 —  $61,1 \pm 4,12$  мм ( $p < 0,05$ ); сулодексид —  $59,14 \pm 2,81$  мм.

В группе позитивного контроля потомство, выполнившее тест “отрицательный геотаксис”, составило 76 %, у самок с гестозом — 48 %. В опытных группах, получавших во время гестации соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид, тест выполнили 77,2, 80, 85,7 % животных соответственно (данные достоверны по  $\phi$ -критерию Фишера).

Помет группы самок без гестоза выполнил тест “избегание обрыва” на 8-е сутки в 64 %, животных группы негативного контроля — в 36 %. У самок, которые получа-

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ (зав. — проф. И. Н. Тюренков) Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, ул. Пугачевская, 3. НИИ фармакологии ВолГМУ.

ли в течение беременности соединение РГПУ-147, потомство выполнило тест в 86 %; РГПУ-189 — в 80 %, сулодексид — в 82,1 % наблюдений. На 15-е сутки у животных с гестозом тест выполнили 80 % помета, в остальных группах — почти 100 %.

Соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид увеличивали время удерживания потомства на горизонтальной сетке на 15 и 40-е сутки по сравнению с группой негативного контроля (рис. 1).

Соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид увеличивали локомоторную (рис. 2, а) и ориентировочно-исследовательскую активность (рис. 2, б), потомство в тесте “открытое поле” уменьшало число актов кратковременного тревожного груминга (рис. 2, в) и количество болюсов (рис. 2, з), что свидетельствует о снижении у животных эмоционального напряжения.

Исследуемые соединения позитивно влияли на когнитивную функцию потомства крыс с ЭГ, о чем свидетельствует увеличение латентного периода (ЛП) первого захода в темный отсек (ТО) и снижение количества заходов в ТО через 48 ч по сравнению с потомством контрольной группы самок с ЭГ (таблица).

В результате исследования установлено, что замена питьевой воды 1,8 % раствором натрия хлорида приводит к развитию экспериментального гестоза, проявляющегося в отставании психического и физического развития потомства.

Соединения РГПУ-189 и РГПУ-147 уменьшают негативное влияние гестоза на физическое (по тестам “отрицательный геотаксис”, “избегание обрыва”, “мышечная сила”) и психическое (увеличение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности на 45-е сутки в тесте “открытое поле”) развитие потомства. Соединения снижают тревожно-эмоциональный потенциал (уменьшение количества актов груминга, числа болюсов), позитивно влияют на когнитивные и мнестические функции потомства, что выражается в увеличении латентного периода первого захода в темный отсек и снижении количества заходов в темный отсек по сравнению с группой негативного контроля в тесте УРПИ. Влияние производных ГАМК на физическое и психическое развитие потомства крыс с ЭГ сопоставимо с таковым препарата сравнения сулодексид.

По современным представлениям в патогенезе гестоза существенную роль играет эндотелиальная дисфункция. Возможно, исследуемые соединения ограничивают по-

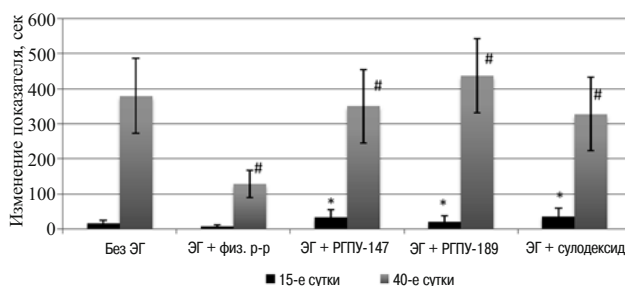


Рис. 1. Влияние солей фенибута на физическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ).

\* — данные достоверны относительно группы позитивного контроля по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,001$ ). # — данные достоверны относительно контрольной группы с гестозом по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,001$ ).

вреждающее действие гестоза благодаря наличию у них эндотелиопротекторных свойств, выявленных в раннее проведенных исследованиях [7]. Кроме того, соли фенибута улучшают когнитивную функцию, обладают актопротекторными свойствами, что также оказывает позитивное влияние на психическое и физическое развитие потомства крыс с ЭГ.

## ВЫВОДЫ

1. Замена питьевой воды на 1,8 % раствор натрия хлорида во время беременности самок крыс вызывает гестоз, о чем свидетельствует снижение уровня физического и психического развития их потомства.
2. Соединения РГПУ-189 (в большей степени) и РГПУ-147 улучшают физическое и психическое развитие потомства животных с экспериментальным гестозом.

## ЛИТЕРАТУРА

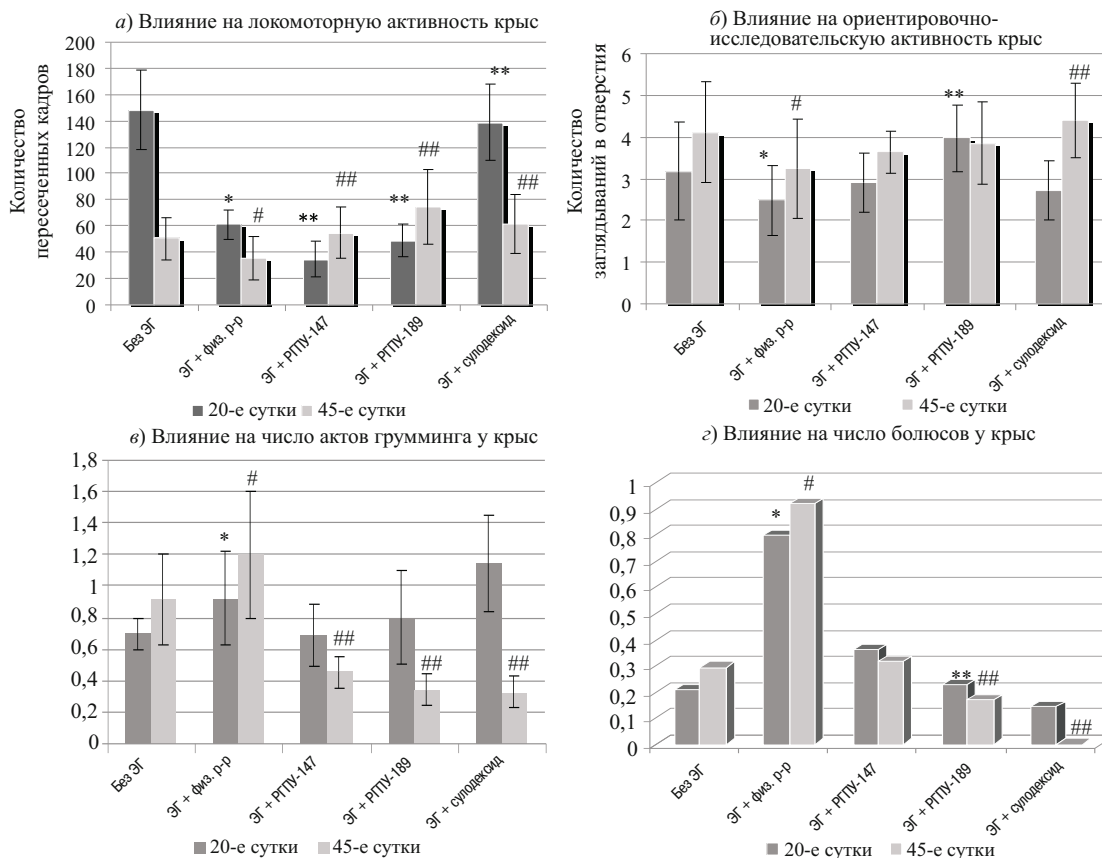
1. О. С. Однокозова, Л. В. Василенко, Н. И. Зрячкин и др., *Саратовский научно-медицинский журнал*, № 4, 533 – 536 (2009).
2. Е. В. Понукалина, Г. И. Хрипунова, Г. С. Салахиева и др., *Современные наукоемкие технологии*, № 7, 17 – 21 (2008).
3. И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, В. В. Багметова и др., *Региональное кровообращение и микроциркуляция*, № 2, 138 – 141 (2005).
4. И. Н. Тюренков, В. В. Багметов, А. Н. Кривницкая, *Экспериментальная и клиническая фармакология*, № 2(74), 3 – 7 (2011).

### Влияние солей фенибута на параметры поведения животных в тесте УРПИ

Группа животных	Обучение, ЛП первого захода в ТО	Количество заходов	Воспроизведение через 48 ч, ЛП первого захода в ТО	Количество заходов
Без ЭГ	34,4 ± 15,7	1,1 ± 0,32	267,3 ± 71,9	0,2 ± 0,4
ЭГ + физ. р-р	49,8 ± 14,5*	1,4 ± 0,64*	179,6 ± 70**	1,32 ± 1,28**
ЭГ + РГПУ-147	45,9 ± 17,4	1,21 ± 0,42**	257 ± 82,7	0,31 ± 0,64**
ЭГ + РГПУ-189	45,5 ± 20,6**	1,13 ± 0,35**	241 ± 77,3	0,47 ± 0,86**
ЭГ + сулодексид	28,9 ± 16,6	1,14 ± 0,36	258,1 ± 96,4**	0,39 ± 0,91

\* данные достоверны относительно группы позитивного контроля ( $p < 0,05$ ) (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений).

\*\* данные достоверны относительно контрольной группы с гестозом ( $p < 0,001$ ) (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений).



**Рис. 2.** Влияние солей фенибута на психоэмоциональное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ) в тесте “открытое поле”.

\* — данные достоверны относительно группы позитивного контроля на 20-е сутки ( $p < 0,05$ ) по U-критерию Манна-Уитни, # — данные достоверны относительно группы позитивного контроля на 45-е сутки ( $p < 0,05$ ) по U-критерию Манна-Уитни, \*\* — данные достоверны относительно контрольной группы с гестозом на 20-е сутки ( $p < 0,05$ ) по U-критерию Манна-Уитни, ### — данные достоверны относительно контрольной группы с гестозом на 45-е сутки ( $p < 0,001$ ) по U-критерию Манна-Уитни.

- В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, С. А. Лебедева и др., *Пермский медицинский журнал*, № 3(23), 99 – 102 (2006).
- В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, С. А. Лебедева и др., *Региональное кровообращение и микроциркуляция*, № 2(18), 78 – 81 (2006).
- А. И. Робертус, *Материалы 67-1 открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины*, Волгоград, 180 – 181 (2009).
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
- И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, *Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК*, Издательство ВолГМУ (2008).
- A. Beausejour, K. Auger, J. St-Louis, et al., *J. Physiol. Heart Circ Physiol.*, **285**, 375 – 383 (2003).
- Z. Blumenfeld, B. Brenner, *Fertil. Steril.*, № 5 (72), 765 – 774 (1999).
- J. Bonnar, R. Green, L. Norris, *Semin. Thromb. Hemost.*, **24**(Suppl. 1), 49 – 53 (1998).

Поступила 28.09.11

## EFFECT OF NEW PHENIBUT SALTS ON PSYCHIC AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF POSTERITY IN RATS WITH EXPERIMENTAL GESTOSIS

V. N. Perfilova, L. B. Ivanova, V. I. Karamysheva, and D. D. Borodin

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, ul. Pugachevskaya 3, Volgograd, 400131, Russia

Phenibut salts with citric and salicylic acids – compounds RSPU-147 and RSPU-189, respectively – positively influence the psychic (increase in the locomotor and position-finding activity in the open field test and retention of memorable track in the CROA test) and physical (in the revolution, negative geo-taxis, avoidance, and muscular force tests) development of posterity, born from females with gestosis caused by the replacement of drinking water by 1.8% NaCl solution during the period of gestation.

**Key words:** experimental gestosis, GABA derivatives, physical and psychical development of posterity