

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ТРАНСПЛАЦЕНТАРНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕМИТИЛА

Л. И. Бугаева, Т. Д. Денисова, А. А. Спасов¹

Установлено, что препарат бемитил при введении с 6-го по 16-й дни беременности крысам в дозе 20 мг/кг снижает постимплантационную гибель плодов и увеличивает их массу. Наблюдения в постнатальный период позволили обнаружить у крысят ускорение процессов физического развития и сенсорно-двигательных рефлексов.

Ключевые слова: бемитил, эмбриональное развитие, постнатальное развитие, половое созревание, актопротекторы

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к влиянию лекарственных средств на процессы зачатия и эмбрионального развития плода является актуальным. Особую значимость имеют данные по отдельным группам психотропных препаратов, спектр показаний к применению которых распространяется на здорового человека. Так, производное бензимидазола препарат бемитил на протяжении ряда лет используется в клинической практике в качестве психотропного средства с актопротекторным типом действия. Благодаря работам по изучению особенностей механизма его действия, препарат бемитил, как средство сопутствующей терапии стал применяться в педиатрии, хирургии, пульмонологии, а также гинекологии и акушерстве [6, 8]. Препарат малотоксичен [3], хорошо проникает через ГЭБ [1, 2], обладает гонадотропным и трансмаммилярным действием [5], оказывает раннее и отдаленное влияние на созревание потомства в онтогенезе [4]. Исходя из представленных сведений, можно предположить наличие у бемитила трансплацентарных эффектов. Учитывая недостаточную освещенность данного вопроса, сочли целесообразным изучить влияние бемитила на эмбриональное развитие крысят в антенатальный и постнатальный периоды созревания.

Целью работы явилось исследование трансплацентарного действия бемитила.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 60 крысах-самках, доставленных из питомника НИИ гигиены труда и профпатологии Волгограда. В виварии НИИ фармакологии ВолГМУ животных размещали в пластмассовые клетки размером 500/350/170 мм, на подстилке из опилок. Во время всего эксперимента животные получали гранулированный комбикорм и дополнительно свежие

овощи. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 18–22 °С, освещение было естественным.

Исследования проводили в два этапа. На первом этапе изучали влияние препарата на органогенез. При этом 30 крысам-самкам (1-я группа) с 6-го по 16-й дни беременности в желудок вводили бемитил в терапевтически эффективной дозе 20 мг/кг, а 30 контрольным крысам (2-я группа) — отстоянную воду.

В период беременности у самок измеряли массу тела, следили за общим состоянием. На двадцатый день беременности половину самок, получавших бемитил, и всех контрольных самок умерщвляли методом дислокации шейных позвонков [9]. У самок вскрывали брюшную полость, выделяли яичники и рога матки с эмбрионами. Выделенный материал взвешивали на электронных весах (ВТ-500). В матке подсчитывали количество живых, мертвых и резорбированных плодов, в яичниках — количество желтых тел беременности, а также рассчитывали доимплантационную и послеимплантационную гибель. У выделенных плодов определяли пол, измеряли массу тела (в г) и кранио-каудальные размеры (в см), проводили макро- и микроскопические исследования. В последующем плоды каждого помета делили на две группы. Одну группу (1/3) плодов помещали в раствор Буэна для изучения состояния внутренних органов. Другую группу плодов (2/3) помещали в 96° этанол для изучения состояния скелета (в модификации отдела эмбриологии НИИЭМ РАМН).

На втором этапе исследовали постнатальное состояние потомства крысят, полученных от второй половины ($n = 15$) беременных крыс, получавших бемитил в дозе 20 мг/кг. Контрольная группа самок ($n = 15$) была интактной. В этих экспериментах наблюдение за самками проводили на протяжении всего периода беременности. Наблюдали за общим состоянием, поведением и прибавкой массы тела. После родоразрешения у самок фиксировали величину помета, число живых и мертвых крысят. О влиянии бемитила на развитие потомства крысят судили по комплексу показателей фи-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. А. Спасов) НИИ фармакологии ВолГМУ, Волгоград, 400131, пл. Павших борцов, 1а.

зического состояния [10]. У потомства крысят до 3-месячного возраста измеряли массу тела (в г), следили за сроками обрастания шерстным покровом, открытия глаз, появления резцов (в днях). Исследовали сенсорно-двигательные рефлексы, мышечную силу, поведение (тест “открытое поле”) и способность к обучению (тест УРПИ).

Статистическую обработку проводили с использованием статистических программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследований выявлено отсутствие существенного влияния бемитила на общее состояние и поведение самок в период беременности. Во всех испытуемых группах шерстный покров был гладким, лоснящимся и блестящим. Слизистые оболочки чистые. Изначально (1 – 6-й дни беременности) прирост массы тела у беременных самок соответствовал контрольным значениям. Начиная с периода введения препарата самкам, прирост их массы тела интенсифицировался и опередил контрольные значения на 35 % (в период органогенеза) и на 15 % ($p > 0,05$), в период фетогенеза. Наличие анаболизирующего действия у бемитила было обнаружено на крысах самках и в более ранних исследованиях [3, 4]. В данных исследованиях эффекты интенсифицирования прироста массы тела у самок прослеживались как в период введения препарата до спаривания, так и после его отмены у забеременевших крыс.

При вскрытии беременных самок (табл. 1) выявились тенденции вмешательства бемитила в процессы

Таблица 1. Влияние бемитила (в желудок крысам-самкам, период органогенеза) на показатели эмбриогенеза ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контрольная группа	Бемитил, 20 мг/кг
Число желтых тел	12,2 ± 0,46	13,4 ± 0,66
Коэффициенты масс яичников, %	0,054 ± 0,002	0,060 ± 0,004
Число мест имплантаций	9,8 ± 0,37	9,5 ± 0,37
Коэффициенты мест имплантаций, %	1,90 ± 0,04	1,98 ± 0,03
Число эмбрионов в помете, ед.	9,20 ± 0,34	9,20 ± 0,39
Количество резорбций, %	0,58 ± 0,03	0,42 ± 0,02*
Предимплантационная гибель, %	19,7 ± 0,43	31,98 ± 0,65*
Постимплантационная гибель, %	5,73 ± 0,23	3,6 ± 0,17*
Масса эмбрионов, г	2,7 ± 0,06	3,0 ± 0,07*
Краниокаудальный размер плодов, см	3,3 ± 0,04	3,6 ± 0,04*
Внешние аномалии развития, %	0	0
Подкожные геморрагии, %	0,33 ± 0,007	0,17 ± 0,004*

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4: * – результаты достоверны относительно контроля при $p < 0,05$.

антенатального развития плодов. Так, у самок в 1-й группе количество желтых тел беременности и масса яичников повышалось относительно контроля на 14 % ($p > 0,05$). При этом количество мест имплантаций и развившихся плодов соответствовало контрольным значениям. В связи с этим доимплантационная эмбриональная гибель у самок в 1-й группе повышалась в среднем на 30 %, а послемплантационная — снижалась на 50 %. Достоверно также снизилось и количество резорбированных плодов. При визуальном осмотре выделенных из рогов матки плодов оказалось, что их краниокаудальные размеры и масса тела выше в 1-й группе в среднем на 10 % ($p < 0,05$) от контроля. Аномалий развития у них не обнаружено. Кроме того, у плодов в первой группе отмечено существенное (в 2 раза) снижение числа подкожных и внутренних геморрагий. Количество оссифицированных точек у 20-дневных эмбрионов в исследуемых группах было идентичным и соответствовало физиологическим нормам.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что бемитил в дозе 20 мг/кг повышает темпы прироста у беременных самок, оказывает регулирующее влияние на индекс плодовитости и качество зачатия. Под действием препарата изменяются показатели внутриутробной до и послемплантационной гибели, тогда как количество развивающихся плодов соответствует физиологической норме вынашивания. При этом у данных эмбрионов снижаются геморрагии и увеличиваются размеры. Кроме того, под влиянием бемитила у беременных самок повышается эмбриональная гибель до имплантации, но снижается после имплантации.

По результатам второго этапа исследований на пометах крысят, матери которых получали бемитил, выявлено, что общее состояние развивающихся крысят в опытной (1-я группа) и контрольной группах было идентичным и соответствовало физиологическим нормам. Шерстный покров у животных был гладким, лоснящимся и блестящим. Слизистые оболочки чистые.

Таблица 2. Физическое развитие крысят в постнатальный период (бемитил в желудок крысам-самкам, период органогенеза), $M \pm m$

Исследуемые параметры, дни	Контрольная группа	Бемитил, 20 мг/кг
Отлипание ушек	2,1 ± 0,03	2,1 ± 0,04
Обрастание шерстным покровом	4,8 ± 0,05	4,7 ± 0,05
Прорезывание резцов	7,8 ± 0,05	7,7 ± 0,05
Поднятие головы	9,0 ± 0,02	8,5 ± 0,06*
Поднятие тела	9,5 ± 0,06	9,5 ± 0,06
Ползание	9,0 ± 0,01	8,7 ± 0,05*
Открытие глаз	15,9 ± 0,03	15,6 ± 0,06*
Опускание яичек в мошонку	24,9 ± 0,01	25,9 ± 0,04*
Открытие вагины	29,8 ± 0,04	30,8 ± 0,06*

Различия в исследуемых группах обнаружены по показателям прибавки массы тела и отдельных параметров физического и полового созревания. Установлено, что прирост массы тела крысят в первой группе опережал контрольные значения в среднем на 10–12 % ($p < 0,05$). Такая тенденция у них сохранялась в течение всего периода двухмесячных наблюдений. У этих же крысят сроки поднятия головы, ползания и открытия глаз достоверно опережали контрольные значения в среднем на 1–1,5 дня (табл. 2). Кроме того, у потомства 1-й группы отмечена тенденция ускорения формирования шерстного покрова, прорезывания резцов и мышечной силы (в среднем на 10–12 %). Тенденция отдаленного стимулирующего влияния препарата прослеживалась и при тестировании, безусловно-рефлекторной активности. При этом ускорялось выполнение заданий “отрицательный геотаксис” (16 %), “избегание обрыва” (5,5 %) и “переворачивание в воздухе” (11 %, $p > 0,05$).

При исследовании поведенческой активности (тест “открытое поле”) у одномесечных крысят в 1-й группе отмечено достоверное угнетение горизонтальной подвижности (23 %) и эмоциональности (33 %). Одновременно с этим исследовательская активность возросла на 37,5 % ($p < 0,05$). У двухмесячных крысят поведенческие реакции в тесте “открытое поле” в исследуемых группах были идентичны (табл. 3). В другой серии исследований при изучении способности двухмесячных крысят к обучению и запоминанию установлено улучшение формирования памятного следа у подопытной 1-й группы крысят (табл. 4). В период обучения у данных крысят прослеживалось достоверное увеличение латентного периода захода в темную камеру (в среднем на 59 %), порога чувствительности к электрошоковому раздражению (25 %) и вокализации (27 %). При воспроизведении выработанного навыка у крысят в 1-й группе латентный период захода в темную камеру увеличивался в среднем на 51 % относительно контроля, а количество заходов в темную камеру и время нахождения в ней

сокращалось на 25 % ($p < 0,05$) и 18 % ($p > 0,05$) соответственно.

В исследованиях полового созревания у потомства крысят 1-й группы фиксировалась слабая тенденция запаздывания сроков полового развития (табл. 2). При этом сроки опущения яичек в мошонку у самцов и открытия вагины у самок запаздывали в среднем на один день.

Таким образом, можно сделать заключение, что бемитил при введении беременным самкам в дозе 20 мг/кг в период органогенеза вмешивается в процессы внутриутробного формирования плодов, что отдаленно проявляется у крысят в постнатальном периоде развития. При этом прослеживаются элементы активирующего влияния бемитила на прирост массы тела, формирование физической силы и безусловно-рефлекторной активности, процессы обучения. Выявляется также угнетающее влияние препарата на половое созревание: отмечается запаздывание сроков опущения яичек в мошонку и открытия вагины. Можно предположить, что вмешательство бемитила в процессы антенатального и постнатального развития плодов обусловлено как липоидотропностью [1] и в связи с этим способностью к проникновению через барьеры-гематоэнцефалический [1, 2], маммилярный [5] и, возможно, плацентарный, так и наличием иммунотропных свойств [7]. При этом, как следует из проведенных экспериментов, проникая через плацентарный барьер, бемитил способен оказывать регулирующее влияние на процессы имплантации и плацентации, а также на качественные основы антенатального и постнатального развития плодов. Активируя рост и развитие плодов, процессы формирования у потомства ориентации в пространстве, обучения, запоминания и сохранения у них памятного следа, препарат вместе с тем влияет на изменение сроков полового созревания крысят. Подобные эффекты были обнаружены у бемитила и в бо-

Таблица 3. Поведенческая активность (тест “открытое поле”) 30-дневных крысят в постнатальный период (бемитил в желудок крысам-самкам, период органогенеза), $M \pm m$

Исследуемые параметры, у. е.**	Контрольная группа	Бемитил, 20 мг/кг
Горизонтальная активность	31,3 ± 0,25	23,8 ± 0,12* (–23 %)
Вертикальная активность	7,05 ± 0,11	7,7 ± 0,10 (+9,2)
Исследовательская активность	2,4 ± 0,07	3,3 ± 0,08* (+37,5 %)
Грумминг	2,2 ± 0,08	2,2 ± 0,06
Эмоциональная активность	0,9 ± 0,09	0,6 ± 0,09 (–33 %)

Примечание. ** — 1 у. е. приравнивается к 1 акту соответствующей активности.

Таблица 4. Памятный след (тест УРПИ) 60-дневных крысят в постнатальный период (бемитил в желудок крысам-самкам, период органогенеза), $M \pm m$

Исследуемые параметры	Контрольная группа	Бемитил, 20 мг/кг
<i>Обучение</i>		
Латентный период, с	8,8 ± 0,18	14,0 ± 0,08* (+59 %)
Порог чувствительности (вольт)	23,5 ± 0,10	29,4 ± 0,06* (+25 %)
Порог вокализации (вольт)	26,0 ± 0,06	33,0 ± 0,06* (+27 %)
<i>Воспроизведение</i>		
Латентный период, с	34,4 ± 0,11	52,2 ± 0,13* (+51 %)
Время нахождения в камере, с	4,4 ± 0,08	3,6 ± 0,08* (–18 %)
Количество заходов в камеру	0,4 ± 0,06	0,3 ± 0,05 (–25 %)

лее ранних исследованиях [3 – 5], в которых выявлено наличие у него отдаленного стимулирующего влияния на физическое развитие и запаздывание сроков полового созревания потомства крысят, матери которых получали препарат в течение одного месяца до момента их спаривания с самцами. Можно предположить, что такое действие бемитила является специфическим и, возможно, обусловлено влиянием на центральные нейроструктуры, ответственные за нейроэндокринное формирование потомства.

ВЫВОДЫ

1. Бемитил, вводимый беременным самкам в дозе 20 мг/кг в период органогенеза, увеличивает прирост массы тела у самок, оказывает влияние на процессы развития потомства в антенатальный и постнатальный период.

2. Для антенатальных эффектов бемитила характерно увеличение предимплантационной гибели эмбрионов и снижение постимплантационной. При этом под действием бемитила улучшается качество внутриутробного развития эмбрионов, увеличиваются их размеры и масса, снижается число геморрагий.

3. Для отдаленных постнатальных эффектов бемитила характерно стимулирующее действие на физическое развитие крысят (увеличение прироста массы тела, поднятие головы, ползание, открытие глаз, фор-

мирование безусловно-рефлекторной активности, мышечной силы), процессы обучения и угнетающее влияние на половое созревание (запаздывание сроков опущения яичек в мошонку у самцов и открытия вагины у самок).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Г. Бобков, А. И. Мачула, Ю. И. Морозов, *Пат. физиол.*, № 2, 39 – 41 (1990).
2. С. С. Бойко, В. П. Жердев, Г. Г. Незнамов, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 64 – 66 (1991).
3. Л. И. Бугаева, И. Н. Иежица, А. А. Спасов и др., *III Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”*, Москва (1996), сс. 228 – 229.
4. Л. И. Бугаева, И. Н. Иежица, А. А. Спасов и др., *Эксперим. и клинич. фармакол.*, **63**(6), 53 – 58 (2000).
5. Л. И. Бугаева, Т. Д. Денисова, Л. А. Смирнова, А. А. Спасов, *Эксперим. и клинич. фармакол.*, **68**(2), 28 – 32 (2005).
6. Е. Г. Ершов, *Медицина и охрана здоровья. Физкультура и спорт*, Волгоград (1994), сс. 8 – 9.
7. Ш. А. Рагимова, *Физиология человека*, № 5, 111 – 115 (1990).
8. Л. И. Рагимова, *Клин. мед.*, № 7, 89 – 91 (1991).
9. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).
10. Н. М. Смольникова, *Фармакол. и токсикол.*, № 1, 100 – 104 (1982).

Поступила 05.09.06

TRANSPLACENTAL EFFECTS OF BEMITHYL

L. I. Bugaeva, T. D. Denisova, and A. A. Spasov

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

The daily administration of bemithyl (20 mg/kg) from 6 th to 16 th day of pregnancy in female rats led to the decrease in fetal death after the implantation and increased fetal body weight. The treatment of pregnant rats also led to acceleration of the development of physical condition and sensomotor reflexes of progeny in the postnatal period.