

КАРАМЫШЕВА ВИКТОРИЯ ИГОРЕВНА

Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза.

14.03.06. фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

ВОЛГОГРАД - 2014

Работа выполнена на кафедре фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей, НИИ Фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор
Тюренков Иван Николаевич

Научный консультант:

доктор биологических наук
Перфилова Валентина Николаевна

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель наук РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Воронежская медицинская
академия им.Н.Н.Бурденко»
Резников Константин Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фармакологии
НИУ «БелГУ»
Покровский Михаил Владимирович

Ведущая организация: ФГБУ "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова" Российской академии наук.

Защита состоится «___» _____ 2014 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Россия, г.Волгоград, пл.Павших борцов,1).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г.Волгоград, пл.Павших борцов,1.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Л.И.Бугаева

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

До настоящего времени гестоз занимает ведущее место в акушерской науке и практике. Это тяжелое осложнение развивается в 2-24% случаев беременностей и по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности (С.Н.Занько, Н.И.Киселева, 2008; J.Coutts, 2007; A.Ayaz, T.Muhammad, S.A.Hussain, S.Habib, 2009).

В патогенезе гестоза одно из ведущих мест отводится эндотелиальной дисфункции, при которой наблюдается нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, антитромботической, противовоспалительной, антипролиферативной функции эндотелия.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока приводит к уменьшению перфузии данных органов. Гипоксия вследствие генерализованного вазоспазма способствует развитию оксидативного стресса и активации процессов ПОЛ, что, в свою очередь, вызывает нарушение структуры и функции эндотелия сосудов. Вследствие этого повышается чувствительность сосудов к vasoактивным веществам, значительно снижаются тромборезистентные свойства сосудов, формируется патогенетическое звено гиперкоагуляции на фоне вазоспазма. Следствием таких изменений в организме беременных являются снижение маточно-плацентарного кровообращения, ишемические и гипоксические изменения в жизненно важных органах, нарушение их функций, что может привести к внутриутробной гипоксии и гипотрофии, а также к гибели плода (О.В.Макаров, Н.Н.Николаев, Е.В.Волкова, 2006; С.К.Багаш, В.А.Линде, В.Р.Шумилкин, О.А.Романова, 2009; M.Hladunewich, S.A.Karumanchi, R.Lafayette, 2007; H.J. Singh, 2009).

Несмотря на успехи в изучении патогенеза гестоза, применение различных фармакотерапевтических подходов, эффективность их остается низкой, что и является одной из наиболее частых причин неблагоприятного исхода беременности. Кроме того, применение большого количества сильнодействующих лекарственных препаратов может вызывать неконтролируемые побочные эффекты, аллергизацию беременной и негативно воздействовать на плод (З.Е.Ержан и др., 2013; P.W.de Leeuw, L.L.Peeters, 2007; M.C.Alanis, D.D.Johnson, 2008; J.N.van den Anker, M.J.Coppes, G.Koren, 2012; A.C.Palei et al., 2013). В этой связи, поиск новых препаратов и эффективных методов лечения гестоза остается одной из актуальных проблем современной фармакологии и акушерской практики.

Известно, что ГАМК и ее производные играют существенную роль в центральной регуляции кровообращения, обладают антигипоксическими, антиагрегантными, улучшающими реологию и микроциркуляцию крови, эндотелиопротекторными свойствами, ограничивают повреждающее действие оксидативного стресса (Е.В.Лунышина, 2002; Р.С.Мирзоян, 2003; С.Ю.Лазарев, 2006;

Б.С.Виленский, 2010; А.В.Воронков, 2011; И.Н.Тюренков и др., 2012; 2013; 2014; W.S.Smith, 2004), в связи с этим являются веществами, вероятно, оказывающими гравидопротекторный эффект.

Степень разработанности проблемы

Существенный вклад в изучение этиологии, патогенеза, диагностики, профилактики и лечения гестоза внесли ведущие российские и зарубежные ученые: Э.К.Айламазян, Е.В.Мозговая, Л.Е.Мурашко, Г.М.Савельева, Г.Т.Сухих, Р.И.Шалина, G.A.Dekker, J.M.Davison, N.M.Page и др. В настоящее время считается, что ключевую роль в патогенеза гестоза играет эндотелиальная дисфункция (И.А.Блощинская, 2003; Е.В.Мозговая, 2003; И.С.Сидорова, 2006; Э.К.Айламазян, Е.В.Мозговая, 2008; В.В.Гуреев и др., 2012; Е.Л.Коновалова и др., 2012; М.В.Покровский и др., 2012; J.M.Roberts, 1998; S.M.Bates et al., 2004) которая приводит к вазоконстрикции сосудов, гиперкоагуляции, повышению степени агрегации тромбоцитов, тромбообразованию, нарушению маточно-плацентарного кровотока, гипоксии плода. Гипоксия вызывает патологические нарушения функции нервной системы, что в отдаленном периоде постнатального развития приводит к психомоторным и интеллектуальным расстройствам у детей, дефициту внимания, церебральным параличам (Ю.И.Барашнев, 2005; Н.С.Абдаладзе, 2011). Однако в трудах этих ученых мало внимания уделяется проблемам и перспективам поиска новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов для профилактики и патогенетической терапии гестоза.

Цель исследования

Оценка влияния производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить влияние соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на артериальное давление, уровень белка в моче, степень гидратации тканей и родоразрешение крыс, получавших в период беременности вместо питьевой воды 1,8% раствор NaCl.
2. Оценить действие производных ГАМК на маточно-плацентарный кровоток и микроциркуляцию у крыс с экспериментальным гестозом.
3. Изучить действие соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на сосудорасширяющую функцию эндотелия самок-крыс с ЭГ.
4. Исследовать влияние производных ГАМК на показатели коагулограммы, агрегацию тромбоцитов и скорость тромбообразования у крыс с осложненной беременностью.

5. Изучить действие соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на показатели окислительно - антиоксидантной системы в гомогенате печени, головного мозга, матки и плаценты самок- крыс с ЭГ.

6. Изучить влияние соединений на развитие сенсорно-двигательных рефлексов, поведенческую активность, уровень тревожности и когнитивные функции потомства крыс с экспериментальным гестозом.

Новизна исследования

Впервые получены данные о влиянии производных ГАМК на проявления экспериментального гестоза: АД, уровень белка в моче, степень гидратации тканей, концентрацию С-реактивного белка и кальция в плазме крови самок-крыс. Впервые изучено действие соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса, вазодилатирующую и антитромботическую функцию эндотелия, процессы ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов. Показано позитивное влияние производных ГАМК на потомство самок с ЭГ, о чем свидетельствует более раннее формирование сенсорно-двигательных рефлексов. Исследуемые соединения способствуют поведенческой активности помета, снижению эмоциональной составляющей тревоги. Производные ГАМК усиливают эффективность процессов обучения и памяти у потомства от крыс с экспериментальным гестозом.

Научно-практическая ценность работы

Проведенное исследование позволило выявить вещество под лабораторным шифром РГПУ-151, обладающее выраженным вазодилатирующим, антиагрегантным, антикоагулянтным действием, способностью ограничивать процессы ПОЛ и повышать активность ферментов АОС у самок-крыс в условиях экспериментального гестоза, позитивно влиять на постнатальное развитие их потомства. Результаты работы дают возможность обосновать перспективность создания на основе соединения РГПУ-151 средства для профилактики и лечения названного осложнения беременности. На основании полученных данных разработаны рекомендации химикам по целенаправленному синтезу и поиску новых веществ с гравидопротекторной активностью среди производных ГАМК.

Реализация результатов

Результаты исследования включены в лекционный материал для интернов и слушателей факультета усовершенствования врачей и провизоров на кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, Пятигорского медико-фармацевтического института, НИУ «Белгородский государственный медицинский университет». Методические подходы поиска и доклинического фармакологического изучения веществ с гравидопротекторным действием используются в научно-исследовательской работе кафедр фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ Волгоградского государственного медицинского универси-

тета, НИИ фармакологии ВолгГМУ, кафедре фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института.

Методология и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами использованы современные информативные подходы, имеющиеся в ВолгГМУ. Объектами исследования являлись белые беспородные крысы-самки и потомство в возрасте до 45-ти дней. Изучение гравидопротекторных свойств производных ГАМК проводили согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств (А.Н.Миронов, Н.Д.Бунатян, 2012) с использованием соответствующих методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Поиск веществ с гравидопротекторным действием среди производных ГАМК является перспективным направлением в разработке и создании новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов для профилактики и лечения гестозов.

2. Среди исследуемых веществ наиболее выраженным влиянием на патогенетические звенья экспериментального гестоза обладает соединение РГПУ-151. Оно может служить основой для разработки лекарственного средства для профилактики и лечения данного осложнения беременности.

3. Гравидопротекторное действие соединения РГПУ-151 связано с его способностью улучшать вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия, а также кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса, ограничивать процессы ПОЛ, повышать активность антиоксидантных ферментов.

Личный вклад

Автором проведен анализ литературных данных по теме диссертации, выполнена экспериментальная часть работы, статистическая обработка и описание результатов исследования. При участии автора сформулированы задачи, выводы и практические рекомендации, проведен подбор методов, разработаны протоколы экспериментов, дизайн исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокий уровень достоверности результатов работы подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием высокотехнологичного оборудования, адекватных современных методов и критериев статистической обработки данных. Материалы работы докладывались и обсуждались на 69-ой, 70-ой, 72-ой открытой итоговой конференции студентов и молодых ученых Волгоградского Государственного Медицинского Университета (2011; 2012; 2014) (диплом 3 степени среди молодых ученых (2011)); стендовый доклад - на 4 Съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (г.Казань, 2012 г. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ,

в том числе 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка используемой литературы, включающего 325 источников, из них 165 отечественных и 160 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит таблиц – 9, рисунков – 30.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе (литературный обзор) приведены данные отечественных и зарубежных авторов, освещающие вопросы кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса и механизмы его регуляции при физиологическом течении беременности и осложненной гестозом. Отмечена роль дисфункции эндотелия в нарушении маточно-плацентарного кровоснабжения, механизмах развития патологии гемостаза и микроциркуляции при гестозе (преэклампсии). Показано влияние оксидативного стресса на возникновение нарушений функций эндотелия. В данной главе освещены вопросы ante- и перинатальных нарушений у детей, рожденных от матерей с гестозом (преэклампсией), современные подходы к терапии гестоза, а также потенциальные механизмы гравидопротекторного действия производных ГАМК.

Во второй главе диссертации представлены материалы и методы исследования.

Эксперименты проведены на 202 белых беспородных крысах-самках массой 200-240 г. и их потомстве - 309 животных. Животные получены из питомника лабораторных животных «Столбовая» РАМН, Московская обл. и ФГПУ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Содержание и уход за ними осуществлялся согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 "Принципы надлежащей лабораторной практики", Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986). Уход за животными производился с соблюдением пунктов «Приказа МЗ РФ № 750», рекомендаций ВОЗ по экспериментальной работе с использованием животных (Г.П.Червонская, Г.П.Панкратова, Л.Л.Миронова, 1998), Рекомендаций Комитета при Минздраве Российской Федерации на базе НИИ фармакологии и кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ. Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с заключением этической экспертизы: протокол № 142-2011 от 28 июня 2011 года.

Были изучены производные ГАМК – фенибут в дозе 25 мг/кг и его композиции с никотиновой (соединение под лабораторным шифром РГПУ-151 в дозе 30 мг/кг) и глутаминовой (соединение РГПУ-152 в дозе 50 мг/кг) кислотами. Ис-

следуемые вещества синтезированы на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.Н.Герцена* (Санкт-Петербург, Россия). В качестве эталонного препарата использовался Весел Дуэ Ф (Alfa Wassermann, Италия), (сулодексид) – в дозе 30 мг/кг. Дозы подбирались на основании ранее проведенных исследований, в которых соединения проявляли выраженные эндотелиопротекторные и вазодилатирующие свойства.

Для спаривания животных помещали в отдельные клетки: 2 самки и 1 самец. Первый день беременности определялся по наличию во влагалищном мазке сперматозоидов.

Экспериментальный гестоз моделировался путем замены питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия у беременных самок с 1-го по 20-й день гестации (A.Beausejour, K.Auger, J.St-Louis, M.Brochu, 2003).

Было сформировано 6 групп животных:

- 1- группа позитивного контроля (самки без экспериментального гестоза (ЭГ)).
- 2- группа негативного контроля - самки с ЭГ, получавшие физиологический раствор перорально.
- 3- опытная группа – самки с ЭГ, получавшие ежедневно перорально соединение под лабораторным шифром РГПУ-151 в дозе 30 мг/кг.
- 4- опытная группа – самки с ЭГ, получавшие ежедневно перорально соединение под лабораторным шифром РГПУ-152 в дозе 50 мг/кг.
- 5- опытная группа – самки с ЭГ, получавшие ежедневно перорально фенибут в дозе 25 мг/кг.
- 6- опытная группа – самки с ЭГ, получавшие ежедневно перорально препарат сравнения сулодексид в дозе 30 мг/кг.

Измерение артериального давления (АД) проводилось у самок-крыс в первый и двадцатый дни беременности. Животное помещалось в «домик», на хвосте закреплялись манжет для накачивания воздуха и датчик для измерения АД, результаты которого регистрировались с использованием компьютерной системы Power Lab/4SP с ML135 Dual Bio и MLA0112 ECG Lead Swich Box.

Определение количества белка в суточной моче проводилось методом с пирогаллоловым красным («Ольвекс диагностикум») на спектрофотометре ПЭ - 5400В (Экрос, Россия).

Степень гидратации тканей определялась у самок-крыс после аутопсии путем забора элементов жировой ткани большого сальника, поперечно-полосатых мышц и головного мозга и оценивалась после инкубации в течение суток по снижению массы исследуемых тканей в процентах.

*Выражаем искреннюю благодарность зав. кафедрой органической химии РГПУ им. А.И.Герцена, д.х.н., проф. В.М.Берестовицкой, к.х.н., доц. О.С.Васильевой и всем сотрудникам кафедры за предоставленные вещества

В каждой группе высчитывались: **индекс мертворождения** - отношение числа особей потомства, родившихся мертвыми, к общему числу родившихся особей; **ранняя послеродовая смерть** - число особей, умерших в первые 96 часов после родов / число живорожденного потомства*100%

Определение уровня кальция в плазме крови осуществляли после забора 2 мл крови у наркотизированных самок-крыс из брюшного отдела аорты. Концентрацию кальция устанавливали с помощью анализатора газов крови и электролитов 7005 EASYSTAT, со стартовым комплектом (Medica Corp., США).

Определение содержания С-реактивного белка (СРБ) проводилось методом латекс-агглютинации (набор реагентов «Ольвекс диагностикум»).

Вазодилатирующую функцию эндотелия изучали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (Минимакс - Допплер-К, Санкт-Петербург) у наркотизированных (хлоралгидрат 400 мг/кг) крыс на 20-й день гестации. Регистрировалось изменение кровотока в правой маточной артерии в ответ на внутривенное введение ацетилхолина (АЦХ) (0,01 мг/кг, Acros organics, США), нитроглицерина (0,007мг/кг, МТХ, Москва) и нитро-L-аргинина (10 мг/кг, Acros organics, США) (И.Н. Тюренков и др., 2007).

Оценка микроциркуляторного кровообращения проводилась у наркотизированных (хлоралгидрат 400 мг/кг) самок-крыс на 20-й день беременности с использованием ультразвуковой доплерографии (Минимакс – Допплер-К, Санкт-Петербург) в сосудах брыжейки. Регистрировались максимальные систолические линейная (Vas) и объемная (Qas) скорости.

Определение показателей коагулограммы, степени и скорости агрегации тромбоцитов производилось на 20-й день гестации. Кровь забирали из брюшного отдела аорты, стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали в режиме 1000 оборотов 10 минут. Антиагрегантную активность определяли по методу Born G. в модификации Габбасова З.А. и др. (1989) на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220 LA) научно-производственной фирмы «Биола» (г.Москва, Россия). Индуктором агрегации выступала АДФ («Renal», Венгрия) в конечной концентрации 5 мкМ. Показатели коагулограммы определяли на приборе Минилаб 701 с использованием реагентов для определения протромбинового (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриноген-теста (производство НПО РЕНАМ, Россия). Протромбиновый индекс (ПТИ) рассчитывался по формуле $15,5 / \text{ПТВ}_{\text{пробы}} * 100\%$ (где 15,5 сек ПТВ контрольной плазмы).

Определение времени образования тромба производилось на 20-й день беременности у наркотизированных (хлоралгидрат 400 мг/кг) самок-крыс с ЭГ путем аппликации 50% раствора хлорида железа (III) на адвентицию участка вы-

деленной сонной артерии. Регистрацию кровотока осуществляли с помощью датчика доплерографа (Минимакс – Допплер-К, Санкт-Петербург) от момента аппликации раствора хлорида железа (III) до полного прекращения кровотока в сонной артерии (K.D.Kurz, 1990).

Концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной системы определяли в гомогенате, полученном из ткани головного мозга, печени, матки и плаценты самок-крыс на 20-й день гестации. Органы гомогенизировали в дистиллированной воде в соотношении 1:5 и центрифугировали в течение 15 минут при 2000 x g.

Расчёт содержания диеновых конъюгатов производили в единицах оптической плотности по методике В.Н.Ушкаловой и др. (1993) при длинах волн поглощения 233 нм (определяются диеновые конъюгаты) и 278 нм (определяются дикетоны) на 1 г белка.

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по содержанию ТБК-реактивных продуктов на 1 г ткани по методу И.Д.Стальной в модификации Л.И.Андреевой и др. (1988).

Оценка активности суммарной супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.1) проводилась по степени торможения реакции окисления кверцетина по методу В.А.Костюка и др. (1990).

Активность глутатионпероксидазы рассчитывали по убыли восстановленного глутатиона в реакции с гидроперекисью трет-бутила (ГПТБ) по методу В.И.Моина (1986).

Активность каталазы определялась по методике, предложенной М.А.Королюком и др. (1988). Количество фермента, участвующего в преобразовании 1мккат перекиси водорода за 1 сек, определялось как единица активности каталазы.

Кислотный гемолиз эритроцитов определялся по методу И.А.Терского и И.И.Гительсона (1961). Время достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы в секундах ($T_{1/2}$ гемолиза) выражало величину кислотной резистентности.

Осмотическую резистентность эритроцитов определяли по содержанию экстрацеллюлярного гемоглобина (M.Katoh, T.Karasawa, H.Doi, A.Odawara, 2001). Процент гемолиза соответствует отношению экстинкции опытной пробы (0,45% раствора натрия хлорида) к экстинкции водного гомогенизата.

В постнатальном периоде исследовалось **развитие потомства** самок с ЭГ в тестах, отражающих выраженность сенсорно-двигательных рефлексов, координации, тонуса мышц и их силы («переворачивание на плоскости», «отрицательный геотасис», «избегание обрыва», «переворачивание в свободном падении», удержание на горизонтальной сетке). Проводилось **изучение когнитивных функций, спонтанной двигательной активности** у потомства самок-крыс

с ЭГ (тест «открытое поле», условная реакция пассивного избегания (УРПИ)) (А.Н.Миронов, Н.Д.Бунатян, 2012).

Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью набора прикладных программ «Statistika 6.0». Были применены стандартные параметрические и непараметрические методы, с предварительной оценкой выборок на нормальность распределения. Для выявления различий между выборками применяли критерии Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана для множественных сравнений; обобщенный Геханом критерий Вилкоксона. Для сравнения данных с альтернативной формой реакции использовался точный критерий Фишера (А.А.Агафонов, В.К.Пиотровский, 1991; С.Гланц, 1999, О.Ю.Реброва, 2006; D.Sheskin, 2004).

В третьей главе представлены результаты изучения влияния производных ГАМК на развитие ЭГ.

К окончанию периода гестации в группе животных позитивного контроля артериальное давление (АД) не отличалось от исходного, в то время как в контрольной группе с ЭГ увеличилось на 18,5% ($p \leq 0,05$). В опытных группах самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, практически не наблюдалось повышения АД относительно данных, полученных в 1-ый день гестации.

На 20-й день гестации в группе самок позитивного и негативного контроля уровень белка в моче вырос на 50 и 156% ($p \leq 0,05$) соответственно относительно исходного. У крыс-самок опытных групп, получавших соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, данный показатель увеличился на 53%; 52%; 42% ($p \leq 0,05$) и 16% ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с исходными значениями.

У животных группы позитивного контроля масса ткани головного мозга, мышц и сальника после инкубации в течение 24 часов уменьшилась на 66,8; 69,5 и 20,6%, в то время как в группе негативного контроля – на 77,4; 72,0 и 37,4% ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с исходом. В опытных группах, получавших производные ГАМК и сулодексид, отмечалась менее выраженная степень гидратации тканей.

Концентрация кальция в плазме крови у самок с ЭГ была на 39,4% ($p \leq 0,05$) ниже, чем в группе позитивного контроля. В группе самок с ЭГ, получавших в период гестации соединения РГПУ-151 и РГПУ-152, фенибут и сулодексид, уровень кальция был на 27,0%, 74,6% ($p \leq 0,05$), 63,5% и 73,0% ($p \leq 0,05$) выше, чем в контрольной группе с ЭГ.

Влияние соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на родоразрешение самок-крыс с осложненной беременностью представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Влияние производных ГАМК и сулодексида на родоразрешение крыс с экспериментальным гестозом

Группа животных	Количество животных в группе	Число самок, родивших мертвое потомство	Индекс мертворождения	Ранняя послеродовая смерть потомства
1.Контрольная(без ЭГ)	8	–	–	–
2.Контрольная(с ЭГ)	12	3 (25,00%)	0,09*	9,88%*
3.ЭГ+РГПУ-151	12	1 (8,33%)	0,01^	5,20%
4.ЭГ+РГПУ-152	15	1 (6,67%)	0,01^	7,50%
5.ЭГ+фенибут	7	1 (14,29%)	0,04	5,88
6.ЭГ+сулодексид	12	2 (16,67%)	0,04	5,33%

*- различия статистически значимы по точному критерию Фишера относительно беременных самок группы позитивного контроля ($p \leq 0,05$); ^- различия статистически значимы по точному критерию Фишера относительно беременных самок группы негативного контроля ($p \leq 0,05$).

При определении содержания С-реактивного белка (СРБ) в группе животных с физиологической беременностью положительный результат был выявлен у 11,1%; в группе негативного контроля - у 100% особей.

У животных, получавших в период гестации соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, слабopоложительный результат наблюдался у 12,5; 28,6; 14,3 и 12,5% самок соответственно. Таким образом, концентрация СРБ у крыс, получавших в период гестации исследуемые соединения, была на 49,3 ($p \leq 0,05$); 42,1; 48,6 и 49,3 % ($p \leq 0,05$) ниже по сравнению с группой с ЭГ.

В четвертой главе проведена оценка влияния производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса (МПК) и состояние микроциркуляции при ЭГ.

У самок с неосложненным течением беременности исходная линейная скорость кровотока в маточной артерии была равна $5,8 \pm 0,5$ ус.ед. При введении ацетилхолина (АцХ) скорость кровотока в данной группе животных возросла на 31 %. В группе негативного контроля величина исходной скорости была ниже, чем в группе самок № 1, - $4,7 \pm 0,4$ ($p \leq 0,05$) ус.ед. Введение АцХ вызывало снижение скорости кровотока в маточной артерии на 19 %, что свидетельствует о выраженном дисфункциональном состоянии эндотелия в сосудах МПК. У животных с ЭГ, которым в течение беременности вводились соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, исходная скорость кровотока в маточной артерии равнялась $5,2 \pm 0,6$; $5,8 \pm 0,6$; $5,3 \pm 0,1$ и $6,1 \pm 0,1$ ус.ед. ($p \leq 0,05$) соответственно и возрастала на 21,2; 20,4; 10,3; 5,7 и 21,3% соответственно при нагрузке с ацетилхолином (Рисунок 1).

На введение нитроглицерина выявлено практически одинаковое увеличение кровотока во всех исследуемых группах, что свидетельствует о сохранении эндотелийнезависимой вазодилатации (Рисунок 1).

При введении ингибитора NO – синтаз нитро-L-аргинина скорость маточного кровотока в группе самок с физиологической беременностью уменьшилась

на 38,6%; в контрольной группе крыс с ЭГ - на 7,5% ($p \leq 0,05$). У самок опытных групп с ЭГ, получавших соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, наблюдалось уменьшение скорости маточного кровотока по сравнению с группой негативного контроля на 38,7 ($p \leq 0,05$); 22,6; 26,6 и 43,9% ($p \leq 0,05$) соответственно (Рисунок 1).

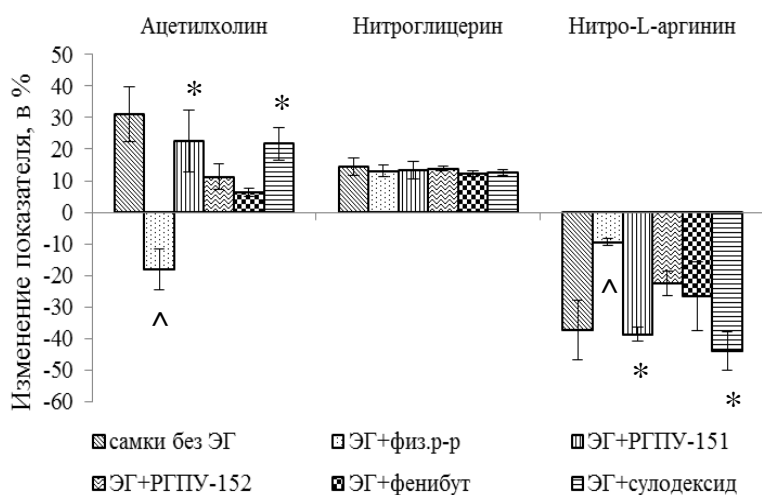


Рисунок 1-Влияние производных ГАМК на кровотоки в маточных артериях у самок с ЭГ в ответ на введение анализаторов

^ - изменения достоверны относительно контрольной группы животных без ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, $p \leq 0,05$; * - изменения достоверны относительно контрольной группы животных с ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, $p \leq 0,05$.

В группе самок негативного контроля максимальная систолическая линейная и объемная скорости кровотока в сосудах брыжейки были на 46% ($p \leq 0,05$) и 43% ($p \leq 0,05$) соответственно ниже, чем в контрольной группе № 1, что говорит о нарушении кровотока в микроциркуляторном русле у самок-крыс контрольной группы № 2. У самок с ЭГ, которым в период гестации вводили соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, максимальная систолическая линейная скорость кровотока в сосудах брыжейки была на 48; 64 ($p \leq 0,05$); 19 и 99% ($p \leq 0,05$) соответственно, а максимальная систолическая объемная скорость – на 36; 38; 39 и 122% соответственно выше, чем в группе негативного контроля. Это свидетельствует об ограничении повреждающего действия ЭГ на микроциркуляцию под влиянием производных ГАМК (Рисунок 2).

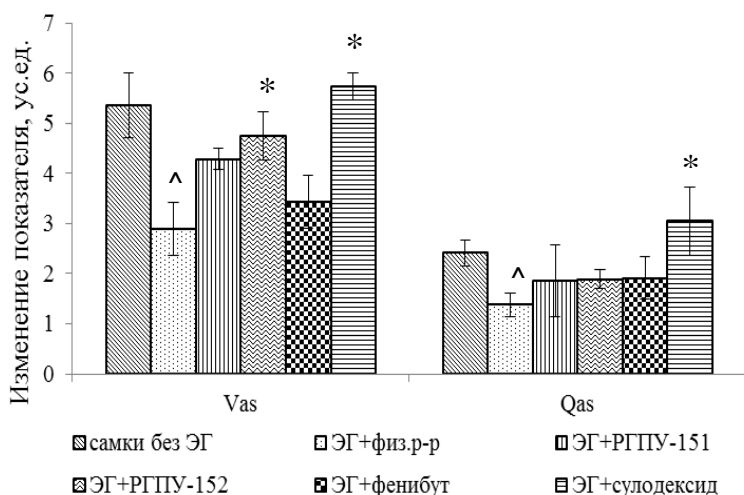


Рисунок 2 - Действие производных ГАМК на максимальную систолическую линейную (Vas) и объемную (Qas) скорости кровотока в сосудах брыжейки самок-крыс при ЭГ

^ - изменения достоверны относительно контрольной группы животных без ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, $p \leq 0,05$; * - изменения достоверны относительно контрольной группы животных с ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, $p \leq 0,05$.

В пятой главе представлены результаты действия соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на параметры гемостаза у самок с ЭГ.

При аппликации 50% раствора хлорида железа (III) на адвентицию сонной артерии в группе позитивного контроля полная окклюзия сосуда происходила к 20 минуте - у 2 из 6, к 22 минуте - у остальных четырех животных. В группе негативного контроля тромбообразование произошло у 1 животного из 6 к 13 минуте, у одной крысы из 6 кровотоков сохранился до 19 минуты ($p \leq 0,05$ по обобщенному Геханом критерию Вилкоксона).

У самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-151, на 20 минуте полное прекращение кровотока произошло у 3 самок из 6. У оставшихся 3 крыс группы полная окклюзия сонной артерии зарегистрирована на 22 минуте. В группе животных, получавших соединение РГПУ-152, на 19 минуте кровотоков сохранился у 5 самок из 6. К 22 минуте полная окклюзия сосуда зарегистрирована у всех животных группы ($p \leq 0,05$). На 18 минуте у 4 самок из 6 группы, получавшей во время беременности фенибут, кровотоков сохранился. Полная окклюзия сосуда у всех животных группы наблюдалась к 22 минуте. Формирование тромба в сонной артерии у 1 из 6 самок с ЭГ, получавших во время гестации сулодексид, произошло на 19 минуте. Полное прекращение кровотока у животных данной группы зафиксировано на 23 минуте ($p \leq 0,05$ по обобщенному Геханом критерию Вилкоксона), что свидетельствует о наличии антитромботических свойств у исследуемых веществ (Рисунок 3).

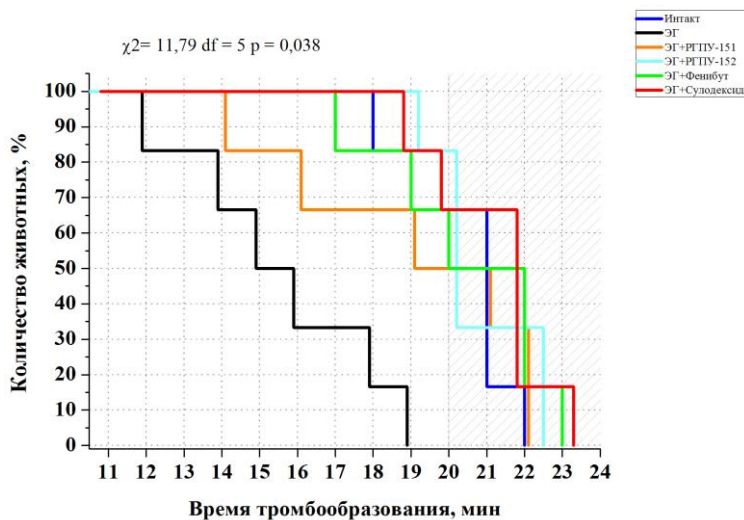


Рисунок 3 - Изменение скорости тромбообразования у самок с ЭГ под действием соединений РГПУ-151, РГПУ-152, фенибута и сулодексида.

В контрольной группе самок с ЭГ наблюдалась тенденция к состоянию гиперкоагуляции, что выражалось в уменьшении ПТВ на 26% ($p \leq 0,05$), ТВ – на 35% ($p \leq 0,05$), АЧТВ – на 23%, увеличении ПТИ – на 33% ($p \leq 0,05$) и концентрации фибриногена - на 48% ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой позитивного контроля. У животных с ЭГ, получавших соединения РГПУ-151, РГПУ-152 и сулодексид, ПТВ было выше на 43 % ($p \leq 0,05$), 36 % и 52 % ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с группой негативного контроля. Фенибут не влиял на ПТВ у самок с ЭГ (Рисунки 5, 6,7). ТВ и АЧТВ в опытных группах животных, которым вводили соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут, сулодексид, были выше на 159 % ($p \leq 0,05$); 19 %; 128 % ($p \leq 0,05$); 57 % ($p \leq 0,05$); 99 % ($p \leq 0,05$); 45 %; 65 % ($p \leq 0,05$) и 96 % ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с контрольной группой самок с ЭГ, что свидетельствует о наличии у данных соединений антикоагулянтных свойств (Рисунок 4).

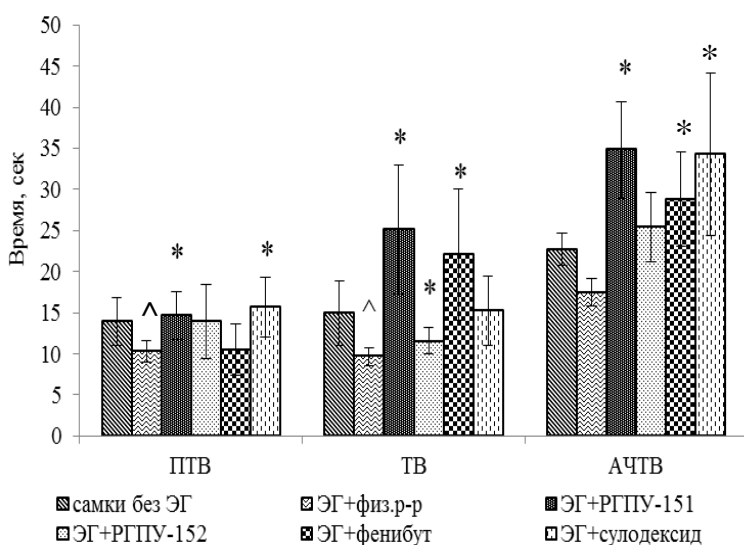


Рисунок 4 - Влияние производных ГАМК на параметры гемостаза: ПТВ, ТВ, АЧТВ – при ЭГ

^ - изменения достоверны относительно контрольной группы животных без ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$); * - изменения достоверны относительно беременных самок с ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$).

У самок опытных групп с ЭГ, получавших соединения РГПУ-151, РГПУ-152 и сулодексид, ПТИ был на 29% ($p \leq 0,05$); 20%; 32% ($p \leq 0,05$) ниже, чем у самок контрольной группы с ЭГ. Фенибут не оказывал влияния на ПТИ.

У животных, которым вводили соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, концентрация фибриногена была на 33 % ($p \leq 0,05$); 12%; 8 % и 39 % ($p \leq 0,05$) ниже по сравнению с группой негативного контроля.

При исследовании степени агрегации тромбоцитов последняя составила $34,4 \pm 3,1\%$ ($p \leq 0,05$) в группе самок с осложненной беременностью, что на 111% выше, чем у беременных самок без ЭГ. У животных, получавших соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, данный показатель был ниже такового группы негативного контроля на 8%; 30% и 34 % ($p \leq 0,05$) и 63 % ($p \leq 0,05$) соответственно (Рисунок 5А). Индуцированная АДФ скорость агрегации тромбоцитов у самок с ЭГ была на 94% выше ($p \leq 0,05$), чем у беременных крыс с физиологической беременностью. У самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид, данный показатель был ниже на 14; 20; 31 ($p \leq 0,05$) и 56% ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с группой негативного контроля, что свидетельствует о наличии у производных ГАМК антиагрегантных свойств (Рисунок 5Б).

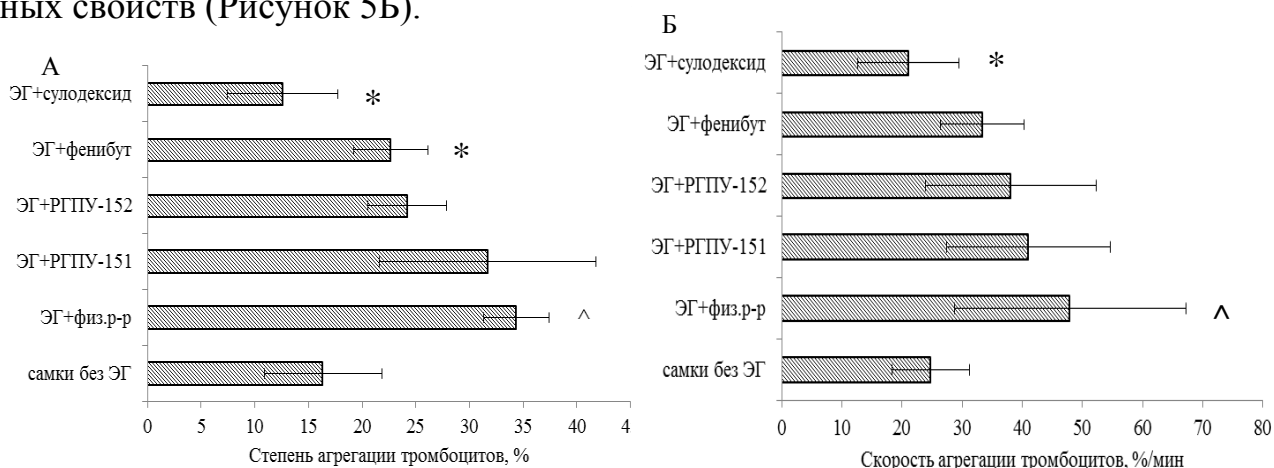


Рисунок 5 - Влияние соединений РГПУ-151, РГПУ-152, фенибута и сулодексида на степень (А) и скорость (Б) агрегации тромбоцитов

[^]-изменения достоверны относительно группы без ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$); * - изменения достоверны относительно группы с ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$).

В шестой главе представлены данные о влиянии производных ГАМК на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов в органах самок-крыс с ЭГ.

У животных с ЭГ было обнаружено статистически достоверное увеличение первичных (диеновых конъюгатов) и, более выражено, вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). МДА в экстрактах печени, головного мозга, матки и плаценты на 70,4% ($p \leq 0,05$), 31%, 53,4% ($p \leq 0,05$) и 33% ($p \leq 0,05$) соответственно выше по сравнению с контрольной группой № 1. Содержание

МДА у животных, получавших соединение РГПУ-152, в гомогенате печени, головного мозга и плаценты было на 47,7% ($p \leq 0,05$); 11,3% и 32,7% ($p \leq 0,05$) ниже, чем в контрольной группе самок с ЭГ. Введение соединения РГПУ-151, фенибута и сулодексида самкам с ЭГ способствовало снижению содержания МДА в тканях печени, головного мозга, матки и плаценты на 42,3% ($p \leq 0,05$), 38,2%, 26,4%; 34,1% ($p \leq 0,05$); 39,2%, 17,2%, 13,8%; 29,1%; 41,7% ($p \leq 0,05$); 44,4% ($p \leq 0,05$); 27,6 и 48 ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с группой негативного контроля (Рисунок 6).

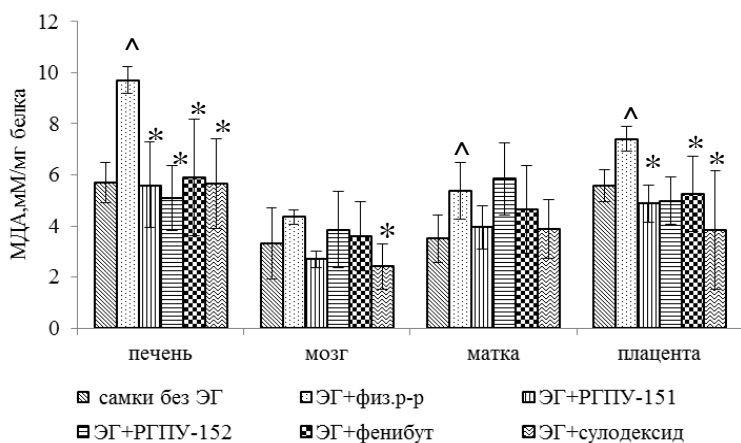


Рисунок 6 - Изменение концентрации малонового диальдегида у самок с ЭГ под влиянием производных ГАМК

^ - $p \leq 0,05$ относительно контрольной группы животных без ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; * - $p \leq 0,05$ относительно самок с ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$).

В группе самок с осложненной беременностью активность СОД была снижена по сравнению с группой позитивного контроля во всех исследуемых органах: в печени – в 1,4; в головном мозге – в 1,8; в матке – в 1,3 и в плаценте – в 1,8 раза. Введение соединений РГПУ-151, РГПУ-152, фенибута и сулодексида самкам с ЭГ способствовало повышению активности СОД в печени в 1,7; 1,8; 1,6; 2,2; в головном мозге – в 1,3; 1,4; 1,6; 2; в матке – в 1,4; 1,4; 1,4; 1,2 и в плаценте – в 1,9; 1,8; 1,8 и 1,6 раза соответственно (Рисунок 7А).

У самок с осложненной беременностью наблюдалось снижение активности глутатионпероксидазы (ГП) по сравнению с группой с физиологической беременностью в печени в 2,4; в головном мозге – в 2,6; в матке – в 1,6; в плаценте – в 2,0 раза. Введение соединения РГПУ-151 самкам с ЭГ способствовало повышению ферментативной активности ГП в гомогенате печени, ткани головного мозга, матки и плаценты в 2,3; 2,4; 1,9 и 1,6 раза по сравнению с группой с ЭГ соответственно. В группе самок с ЭГ, получавших во время беременности соединение РГПУ-152, отмечалось увеличение активности ГП в гомогенате головного мозга. У самок с ЭГ, получавших фенибут, активность фермента повышалась в экстракте головного мозга, матки и плаценты, получавших сулодексид – преимущественно в головном мозге и матке (Рисунок 7Б).

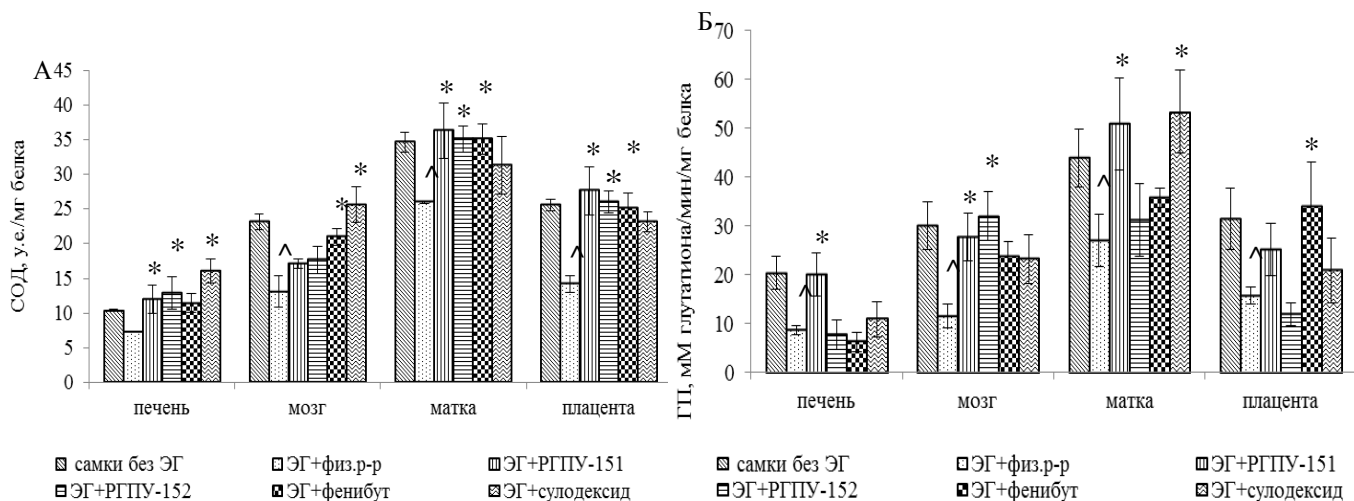


Рисунок 7 - Изменение активности СОД (А) и ГП (Б) у самок с ЭГ под действием производных ГАМК

^ - изменения достоверны относительно контрольной группы животных без ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$); * - изменения достоверны относительно самок с ЭГ по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$).

В седьмой главе представлены результаты изучения действия производных ГАМК на развитие потомства самок-крыс с ЭГ в постнатальном периоде.

Таблица 2 - Влияние производных ГАМК на сенсорно-двигательные рефлексы потомства самок с экспериментальным гестозом

Группа	Переворачивание на плоскости	Отрицательный геотаксис	Избегание обрыва	Переворачивание в свободном падении
	8-е сут, %	8-е сут, %	8-е сут, %	20-е сут, %
Потомство от самок без ЭГ (n=59)	91,5	78,0	62,7	86,4
Потомство от самок ЭГ+ физ.р-р (n=57)	73,7 *	57,9 *	35,1 *	64,9*
Потомство от самок ЭГ+РГПУ-151 (n=49)	85,7	79,5 **	75,5 **	93,9 **
Потомство от самок ЭГ+РГПУ-152 (n=47)	89,4**	83,0 **	78,7 **	89,4 **
Потомство от самок ЭГ+фенибут (n=51)	52,9	37,3	43,1	54,9
Потомство от самок ЭГ+сулодексид (n=46)	82,6	80,4**	76,1**	91,3 **

* - изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по точному критерию Фишера; ** - изменения достоверны относительно контрольной группы с ЭГ по точному критерию Фишера; # - изменения достоверны относительно группы позитивного контроля ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана.

Кастеллана; ^ - изменения достоверны относительно группы негативного контроля ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса. Сигела-Кастеллана.

Таблица 3 - Влияние производных ГАМК на длительность удержания потомства от самок с ЭГ на горизонтальной сетке на 15-е и 45-е сутки

Время удержания на горизонтальной сетке, сек	Потомство от самок без ЭГ (n=59)	Потомство от самок ЭГ+ физ.р-р (n=57)	Потомство от самок ЭГ+ РГПУ-151 (n=49)	Потомство от самок ЭГ+ РГПУ-152 (n=47)	Потомство от самок ЭГ+ фенибут (n=51)	Потомство от самок ЭГ+ сулодексид (n=46)
15-е сут	14,4 ± 5,1	6,9 ± 3,3 [^]	18,8 ± 6,7 [#]	16,2 ± 5,6 [#]	87,6 ± 24,6 [#]	24,3 ± 6,9 [#]
45-е сут	200,2 ± 67,7	165,9 ± 42,7	256 ± 49,8 ^{#%}	414,2 ± 78,3 [#]	199,6 ± 61,5 ^{#%}	236,8 ± 37 ^{%@}

[^] - изменения достоверны относительно потомства контрольной группы без ЭГ ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; [#] - изменения достоверны относительно потомства контрольной группы с ЭГ ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; [%] - изменения достоверны относительно потомства группы, получившей соединение РГПУ-152 ($p \leq 0,05$), по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; [@] - изменения достоверны относительно потомства группы, получившей соединение РГПУ-151 ($p \leq 0,05$), по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана.

На 45-е сутки после родов проводилось изучение действия производных ГАМК на ориентировочно-исследовательскую и эмоциональную активность потомства самок-крыс с ЭГ (Таблица 4).

Таблица 4 - Влияние производных ГАМК на параметры поведения потомства в тесте «открытое поле» на 45-е сутки после родов

Группа	Пересеченные квадраты	Заглядывания в отверстия	Стойки	Груминг	Болюсы
Потомство от самок без ЭГ (n=59)	61,2 ± 8,4	7,0 ± 3,1	7,3 ± 3,4	0,7 ± 0,9	0,1 ± 0,3
Потомство от самок ЭГ+ физ.р-р (n=57)	44,1 ± 8,2 [^]	4,1 ± 2,6 [^]	7,0 ± 4,6	1,1 ± 0,8	0,2 ± 0,4
Потомство от самок ЭГ+ РГПУ-151 (n=49)	65,8 ± 9,7 [#]	7,4 ± 3,7 [*]	9,1 ± 4,7 [*]	1,1 ± 1,9	0,1 ± 0,4
Потомство от самок ЭГ+ РГПУ-152 (n=47)	78,3 ± 9,3 [*]	7,0 ± 2,6 [*]	6,2 ± 2,2 [@]	0,9 ± 0,8	0,1 ± 0,3
Потомство от самок ЭГ+ фенибут (n=51)	70,7 ± 9,3 [*]	6,1 ± 2,4 [*]	8,1 ± 2,9	0,3 ± 0,6 [*]	0,2 ± 0,4
Потомство от самок ЭГ+ сулодексид (n=46)	69,5 ± 10,6 [#]	6,2 ± 2,2 [*]	9,4 ± 4,0 [*]	0,5 ± 0,7 [*]	0,1 ± 0,3

[^] - изменения достоверны относительно потомства группы без ЭГ ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; ^{*} - изменения достоверны относительно потомства группы с ЭГ ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; [#] - изменения достоверны относительно потомства группы, получившей соединение РГПУ-152 ($p \leq 0,05$), по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; [@] - изменения досто-

верны относительно потомства группы, получившей соединение РГПУ-151 ($p \leq 0,05$), по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана.

Влияние производных ГАМК на когнитивную функцию потомства изучалось в тесте УРПИ (Рисунки 8А, 8Б).

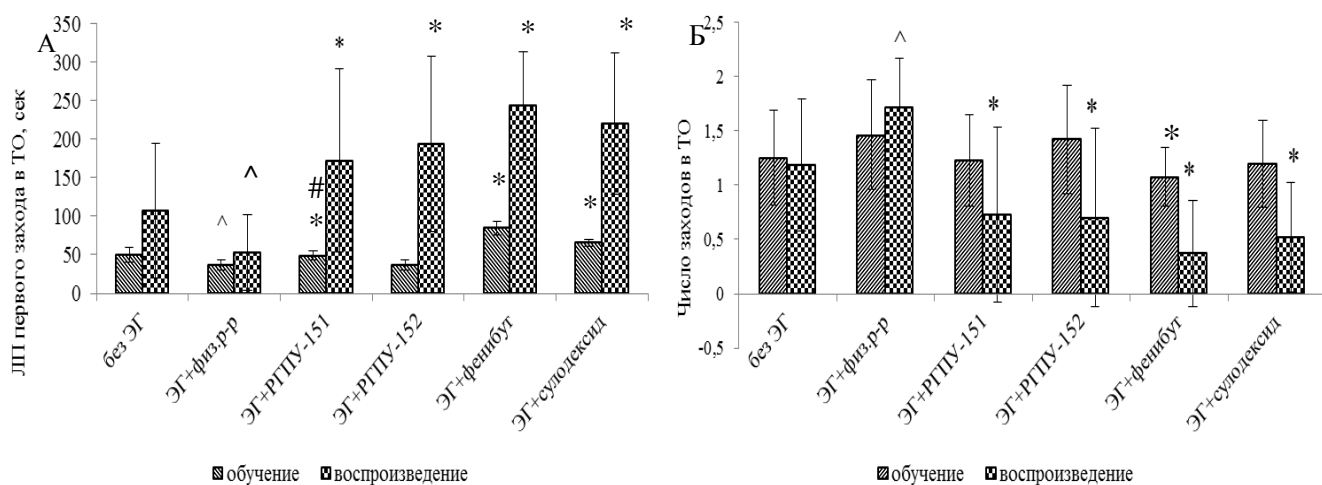


Рисунок 8 - Влияние производных ГАМК на латентный период (ЛП) первого захода в темный отсек (ТО) (А) и число заходов в темный отсек (ТО) (Б) у потомства самок с ЭГ в тесте УРПИ

^ - изменения достоверны относительно потомства группы без ЭГ ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; * - изменения достоверны относительно потомства группы с ЭГ ($p \leq 0,05$) по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана; # - изменения достоверны относительно потомства группы, получившей соединение РГПУ-152 ($p \leq 0,05$), по критерию Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана.

Таким образом, производные ГАМК – соединения РГПУ-151, РГПУ-152, фенибут и сулодексид способствовали более раннему формированию сенсорно-двигательных рефлексов, улучшению горизонтальной и ориентировочно-исследовательской активности, снижению уровня тревожности у потомства самок опытных групп.

В заключении рассматриваются возможные механизмы возникновения экспериментального гестоза при замене питьевого режима на 1,8% раствор хлорида натрия в период гестации. Анализируются данные, свидетельствующие о нарушении вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия, что, вероятно, является причиной снижения МПК и микроциркуляции, вызывающие гипоксию и развитие оксидативного стресса. Чрезмерная активация процессов ПОЛ, очевидно, приводит к снижению емкости антиоксидантных ферментов и усугублению повреждающего действия ЭГ на организм самок и постнатальное развитие потомства. Показано, что производные ГАМК – соединения РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибут ограничивают проявления ЭГ, улучшают функцию эндотелия, кровообращение МПК и микроциркуляцию, нормализуют дисбаланс между процессами ПОЛ и активностью ферментов АОС. Гравидопротекторное действие ГАМК связано, вероятно, с их эндотелиопротекторной, антигипоксической и антиагрегантной активностями, показанными в ранее проведенных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Замена питьевого режима на 1,8 % раствор натрия хлорида в период гестации самок крыс вызывает экспериментальный гестоз, что выражается в увеличении артериального давления на 18,5%, протеинурии в 2,3 раза, степени гидратации тканей, преимущественно сальника в 1,8 раз, повышении концентрации С-реактивного белка в 2 раза и снижении уровня кальция в плазме крови в 1,7 раза, появлении случаев мертворождения и постнатальной гибели потомства.
2. Соединения РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибут предупреждают повышение артериального давления, уменьшают протеинурию и гидратацию тканей головного мозга, мышц и сальника, концентрацию С-реактивного белка и нормализуют уровень кальция в плазме крови самок с ЭГ, способствуют снижению случаев мертворождения и гибели потомства по сравнению с группой негативного контроля.
3. Исследуемые вещества существенно улучшают маточно-плацентарное кровообращение, микроциркуляцию и вазодилатирующую функцию эндотелия, на что указывают более высокие показатели кровотока в маточных артериях и сосудах брыжейки, прирост кровотока при стимуляции синтеза NO АцХ и выраженное снижение при ингибировании нитро-L-аргинином у животных опытных групп по сравнению с контрольной.
4. Соединения РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибут обладают антиагрегантной и антикоагулянтной активностью, о чем свидетельствует снижение степени на 8; 30; 34% и скорости агрегации тромбоцитов – на 14; 20; 31% соответственно, увеличение времени тромбообразования, ПТВ, ТВ, АЧТВ, уменьшение концентрации фибриногена.
5. Исследуемые соединения существенно ограничивают повреждающее действие свободных радикалов при ЭГ, о чем свидетельствует снижение концентрации преимущественно вторичных продуктов ПОЛ и увеличение активности ферментов АОС в гомогенате головного мозга, печени, плаценты и матки самок-крыс опытных групп по сравнению с группой негативного контроля.
6. Соединения РГПУ-151, РГПУ-152 и, в меньшей степени, фенибут – оказывают позитивное влияние на постнатальное развитие потомства, что проявляется в увеличении скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов, ориентировочно-исследовательской активности, способности к обучению, снижению тревожного потенциала, улучшению когнитивной функции.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведенное исследование гравидопротекторных свойств производных ГАМК при экспериментальном гестозе позволяет рекомендовать в качестве перспективного пути продолжение поиска среди них новых высокоэффективных и безопасных веществ для профилактики и лечения данного осложнения беременности.

2. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения никотиноила фенибута – соединения РГПУ-151 – с целью возможной разработки на его основе нового препарата с политропным патогенетическим механизмом действия для ограничения повреждающего действия гестоза на организм матери и ребенка.

3. Результаты исследования позволяют рекомендовать химикам-синтетикам проведение синтеза новых веществ с гравидопротекторным действием на основе производных ГАМК.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Карамышева, В.И. Анализ влияния производных ГАМК на проявления экспериментального гестоза / В.И.Карамышева, Л.Б.Иванова, В.Н.Перфилова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – Т.40, № 4. - С.30-34.

2. Перфилова, В.Н. 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 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. - Т.75, № 3. - С.18-20.

3. Тюренков, И.Н. Влияние производных ГАМК на антитромботическую функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у животных с экспериментальным гестозом / И.Н.Тюренков, В.Н.Перфилова, Л.Б.Иванова, В.И.Карамышева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т.42, № 2. - С. 61-65.

4. Иванова, Л.Б. Влияние производных ГАМК на функцию эндотелия крыс с экспериментальным гестозом / Л.Б.Иванова, В.И.Карамышева, В.Н.Перфилова, И.Н.Тюренков // Проблемы репродукции. - 2012. - Том 18, №1. – С. 28-30.

5. Тюренков, И.Н. Изменение показателей гемостаза у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производных ГАМК / И.Н.Тюренков, Л.Б.Иванова, В.И.Карамышева, С.А.Лебедева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. - №4. – С. 119-123.

6. Тюренков, И.Н. Влияние производного ГАМК – соединения РГПУ-151 – на развитие окислительного стресса у крыс с экспериментальным гестозом / И.Н.Тюренков, В.Н.Перфилова, Т.А.Попова, В.И.Карамышева, Л.Б.Резникова, И.И.Прокофьев, И.С.Мокроусов, Е.И.Гридин, Л.И.Михайлова, В.М.Берестовицкая, О.С.Васильева // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. - Т.76, № 12. - С. 11-14.

7. Карамышева, В.И. Влияние производного ГАМК, соединения РГПУ-152, на родоразрешение крыс с экспериментальным гестозом и физическое развитие их потомства / В.И.Карамышева, Л.Б.Иванова // Материалы 69-й научно-практической конференции молодых ученых. Актуальные проблемы экспери-

ментальной и клинической медицины. 27-30 апреля 2011. – Волгоград. – 2011.- С. 196.

8. Иванова, Л.Б. Коррекция эндотелиальной дисфункции у крыс с экспериментальным гестозом новым производным ГАМК, соединением РГПУ-189 // Л.Б.Иванова, В.И.Карамышева // Материалы 69-й научно-практической конференции молодых ученых. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. 27-30 апреля 2011. – Волгоград. – 2011.- С. 195-196.

9. Иванова, Л.Б. Состояние микроциркуляции под действием производных фенибута у самок с экспериментальным гестозом / Л.Б.Иванова, В.И.Карамышева, С.А.Лебедева // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Сборник материалов. – Москва. – 2012. - С. 381.

10. Карамышева, В.И. Коррекция нарушений психического развития потомства крыс с экспериментальным гестозом / В.И.Карамышева, Л.Б.Иванова, С.А.Лебедева, В.М.Берестовицкая, О.С.Васильева // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Сборник материалов. – Москва. – 2012. - С. 383-384.

11. Карамышева, В.И. Влияние производного ГАМК, соединения РГПУ-152, на функцию эндотелия и микроциркуляцию у крыс с экспериментальным гестозом / В.И.Карамышева, Л.Б.Иванова, Д.Д.Бородин // Материалы 70-й научно-практической конференции молодых ученых. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – Волгоград. – 2012. - С. 328.

12. Иванова, Л.Б. Влияние производного ГАМК на показатели гемостаза и антитромботическую функцию эндотелия у самок с экспериментальным гестозом / Л.Б.Иванова, В.И.Карамышева, Д.Д.Бородин // Материалы 70-й научно-практической конференции молодых ученых. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – Волгоград. – 2012. - С. 326-327.

13. Иванова, Л.Б. Влияние производных ГАМК на течение экспериментального гестоза и психофизическое развитие потомства / Л.Б.Иванова, В.И.Карамышева, Л.И.Штепа // 4 съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» материалы съезда. – Казань. - 2012. - С. 75-76.

14. Тюренков, И.Н. Оценка влияния производных ГАМК на уровень кальция в плазме крови самок-крыс при экспериментальном гестозе / И.Н.Тюренков, В.Н.Перфилова, В.И.Карамышева, Л.И.Михайлова, И.А.Карамышева // Материалы V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины». - Ростов-на-Дону. - 2013. - С. 363–364.

15. Карамышева, В.И. Влияние производных гамма-аминомасляной кислоты на устойчивость мембраны эритроцитов при экспериментальном гестозе / В.И.Карамышева, Л.Б.Резникова, Г.А.Жакупова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета: приложение (Материалы V Всерос-

сийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств»). – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2014. – С. 56–57.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АОС – антиоксидантная система
АцХ – ацетилхолин
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГП – глутатионпероксидаза
МДА – малоновый диальдегид
МПК – маточно-плацентарный комплекс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
СОД – супероксиддисмутаза
ТВ – тромбиновое время
УРПИ – условная реакция пассивного избегания
ЭГ – экспериментальный гестоз
NO – оксид азота