

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

О ВЛИЯНИИ ЛАДАСТЕНА НА РАЗВИТИЕ ПЛОДОВ КРЫС В АНТЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

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

В экспериментах на беременных крысах установлено положительное влияние ладастена на процессы эмбрионального развития плодов в антенатальном и постнатальном периодах. Под действием препарата у беременных самок снижается количество резорбций, активизируются процессы антенатального развития плодов. В постнатальный период, у развивающегося потомства крысят ускоряется прирост массы тела и физическое развитие.

Ключевые слова: ладастен, психостимуляторы, эмбрион, плод, период эмбрионального развития, антенатальное развитие, постнатальное развитие, потомство крысят

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы накоплено достаточно данных [7 – 11] о влиянии психотропных препаратов на плод, позволяющих оценить не только эффективность их использования по коэффициенту “польза/риск”, но и определить их место в рациональной фармакотерапии беременных. В клиническую практику внедрен новый психотропный препарат ладастен, у которого, наряду с низкой токсичностью [5, 6], присутствует мягкое психоатарактическое действие [1, 3]. Препарат показан для использования в качестве антиневротического, антидепрессивного, противоастенического средства и как средство вспомогательной терапии при различных соматических расстройствах. Учитывая, что ладастен относится к разряду безрецептурных препаратов, не исключается возможность приёма его больными и здоровыми лицами, а также беременными женщинами.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния ладастена на процессы органо- и фетогенеза в антенатальном и постнатальном развитии потомства.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 50 лабораторных аутобредных, конвенциональных, виргинных белых крысах самках 4-месячного возраста с исходной массой 210 – 240 г и 20 помётах крысят. Содержание животных в виварии НИИ фармакологии ВолгГМУ соответствовало правилам, принятым Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986).

Для проведения исследований беременные самки были разделены на группы. Первая контрольная группа беременных самок (25 особей) была интактной. Второй опытной группе беременных самок (25 особей) с 6-го по 16-й дни беременности (период органо-

генеза) в желудок вводили ладастен в дозе 30 мг/кг (доза соответствует терапевтически эффективной [1], составляет 1/3000 от ЛД₅₀ [4 – 6]).

Эмбриотропные, трансплацентарные свойства ладастена исследовали в два этапа. На первом этапе изучали влияние на органогенез в антенатальный период развития плодов. На втором этапе оценивали возможность антенатально повреждающего действия препарата на плод, регистрируемого в постнатальный период развития.

При проведении экспериментов первым днём беременности у самок, накануне ссаженных с самцами, считали день обнаружения сперматозоида в вагинальном мазке. На 1-ом этапе у беременных самок отмечали общее состояние, еженедельный прирост массы тела, их поведение. На 20-й день беременности часть самок (опытные и контрольные, по 15 особей в группе) выводили из эксперимента методом дислокации шейных позвонков. На вскрытии у этих самок в рогах матки подсчитывали количество живых, мертвых и резорбированных плодов. В яичниках определяли количество желтых тел беременности. На основании полученных данных вычисляли пред- и постимплантационную гибель плодов. Выделенные из рогов матки плоды макроскопически осматривали на предмет обнаружения видимых внешне аномалий развития, измеряли массу тела (г) и краниокаудальные размеры (см), определяли пол. Затем часть плодов фиксировали по методу Вильсона для изучения состояния внутренних органов. Другую часть окрашивали ализарином, по методу Доусона для изучения состояния скелета [2].

На втором этапе у беременных самок (другая часть, опытные и контрольные, по 10 особей в группе) после родоразрешения отмечали численность помёта и его состояние. Последующие наблюдения проводили у полученного потомства в течение двух месяцев. За этот период наблюдений у крысят отмечали общее состояние, поведение, прибавку массы тела. О скорости физического развития судили по отлипанию ушной раковины, обрастанию шерстным покровом, прорезыванию резцов, открытию глаз, поднятию головы, полза-

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

нию, формированию сенсорно-двигательных рефлексов (тест “отрицательный геотаксис”, “переворачивание на плоскости и в воздухе”, “избегание обрыва”, “мышечная сила”). Двигательное поведение и способность к обучению и запоминанию исследовали в тестах “открытое поле” и УРПИ [2].

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel. О достоверности судили по *t*-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам наблюдений у беременных самок в группе “опыт” выявлялись некоторые различия с контролем по общему состоянию и поведению. В сравнении с контролем шерстный покров, у самок в опытной группе был более опрятным, плотным, гладким и лоснящимся. В поведении этих самок не отмечено элементов агрессии, период гнездования наступал в среднем на 2 дня раньше, чем в контроле. Прирост массы тела у опытных самок в первую неделю беременности соответствовал контролю, а в последующем интенсифицировался и недостоверно опередил значения контроля: с 6-го по 16-й день беременности (период введения препарата) на 17,4 %, а к 20-му дню беременности на 11,2 %. После умерщвления, у беременных самок, получавших ладастен, различий с контролем показателю индекса беременности и зачатия не обнаружено. Предимплантационная эмбриональная гибель в опытной группе практически не различалась с контролем, тогда как постимплантационная гибель недостоверно снижалась в среднем на 39,3 %. При этом, количество резорбированных плодов у этих самок снижалось на 43,1 %. При осмотре выделенных плодов в опытной группе аномалий развития не обнаружено,

выявлено увеличение массы и краниокаудальных размеров относительно контроля, соответственно на 27,1 % ($p < 0,05$) и на 10 % ($p > 0,05$) (табл. 1).

Последующими исследованиями у плодов от группы опытных самок против контроля зафиксировано повышение числа оссифицированных точек в грудном отделе и конечностях на 11,1 % ($p < 0,05$) и на 8 % ($p < 0,05$) соответственно, при этом достоверно снижалось количество подкожных и внутренних геморрагий на 68 % ($p < 0,05$).

Таким образом, из результатов проведенных исследований можно заключить, что ладастен при введении беременным самкам в период с 6-го по 16-й дни не повреждает процессы органогенеза. При этом отмечены элементы активирующего его влияния на качественные основы органо- и фетогенеза, реализующиеся в процессах антенатального роста и развития плодов, формировании точек оссификации скелета. Учитывая литературные данные по фармакокинетике ладастена [1], можно предположить, что эмбриотропные эффекты препарата, вероятно, связаны с возможностью его трансплацентарного переноса в ткани плода.

Основываясь на данном предположении, в последующем, на 2-м этапе сочли целесообразным исследовать отдаленные эффекты ладастена, регистрируемые в постнатальный период развития потомства. Отмечено, что при рождении крысят опытной группы, относительно группы “контроль” были более крупными. По результатам взвешивания опытных крысят установлено, что их масса тела на 8-й день жизни достоверно опережала контрольные значения в среднем на 45 %. В дальнейшем достоверное опережение в приросте массы тела у них фиксировалось также на протяжении всего периода наблюдений. В физическом развитии у опытных крысят относительно контроля фиксировалось достоверное опережение сроков обрастания шерстным покровом (на 0,2 дня), прорезывания резцов (на 0,6 дня), открытия глаз (на 0,8 дня), опущения яичек в мошонку у самцов и открытия вагины у самок (на 0,4 дня), а также поднятия головы (0,8 дня), тела (0,5 дня) и ползания (0,6 дня). Подобные сдвиги были обнаружены и в формировании сенсорно-двигательных рефлексов. У опытных крысят достоверно опережалось время выполнения рефлексов “отрица-

Таблица 1. Влияние ладастена (в желудок, 30 мг/кг) на эмбриональное развитие плодов ($M \pm m$)

Исследуемые параметры (на одну самку)	Группы животных	
	группа 1 контроль (интактный)	группа 2 ладастен, 30 мг/кг
Число желтых тел беременности	12,25 ± 0,46	12,67 ± 0,43
Число мест имплантаций	9,83 ± 0,39	9,67 ± 0,41
Число живых плодов	9,25 ± 0,35	9,33 ± 0,41
Количество резорбций	0,58 ± 0,15	0,33 ± 0,14
Предимплантационная гибель, %	19,17 ± 3,17	22,67 ± 4,18
Постимплантационная гибель, %	5,73 ± 1,48	3,48 ± 1,54
Масса тела плодов, г	2,66 ± 0,14	3,38 ± 0,29*
Краниокаудальный размер плодов, см	3,29 ± 0,10	3,62 ± 0,19
Подкожные геморрагии, %	0,38 ± 0,11	0,12 ± 0,07*

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 * — результаты достоверны относительно контроля при $p < 0,05$.

Таблица 2. Двигательная активность (тест “открытое поле”) крысят, матери которых получали ладастен ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группы животных	
	группа 1 контроль (интактный)	группа 2 ладастен, 30 мг/кг
Горизонтальная активность	31,30 ± 0,25	36,44 ± 0,13*
Вертикальная активность	7,05 ± 0,11	7,44 ± 0,09*
Исследовательская активность	2,44 ± 0,07	3,00 ± 0,06*
Грумлинг	2,25 ± 0,08	1,81 ± 0,04*
Эмоциональная активность	0,94 ± 0,09	0,50 ± 0,06*

тельный геотаксис” (на 19 %), “избегания обрыва” (на 8,6 %), “переворачивания на плоскости (на 6 %) и в воздухе” (на 10 %). В тесте “мышечная сила” крысята опытной группы также опережали контроль в среднем на 14 % (при $p < 0,05$).

По результатам исследований поведенческой активности (тест “открытое поле”), у потомства 30-дневных крысят опытной группы выявлено увеличение локомоторной и исследовательской активности в среднем на 16 и 22 % ($p < 0,05$) соответственно. Количество вертикальных стоек, актов груминга и дефекаций у опытных крысят находилось в пределах контрольных значений (табл. 2).

При изучении способности к обучению и запоминанию в тесте УРПИ, установлено, что у крысят опытной группы достоверно увеличивались пороги чувствительности к электроловому раздражению и вокализации в среднем на 7 и 11 % (соответственно) по отношению к контрольной группе. Вместе с тем отмечено, что у опытных крысят увеличивался латентный период нахождения в светлой камере в среднем на 75 % ($p < 0,05$), табл. 3. При последующем воспроизведении навыка у крысят в опытной группе относительно контроля, достоверно снижалось время нахождения в темной камере и количество заходов в нее в среднем на 58 и 39 % соответственно. При этом латентный период захода в эту камеру у тестируемых животных практически не изменялся.

Таким образом, по результатам исследования можно заключить, что ладастен (30 мг/кг) при введении беременным самкам в период органогенеза не изменяет процессы антенатального и постнатального формирования плодов. На основании полученных и литературных данных предположили, что при введении беременным крысам самкам препарат в силу липоидотропности проникает в организм развивающихся плодов. При этом, возможно, в связи с наличием у ладастена анаболизирующего действия [1] и способности к кумуляции [4, 6] у плодов в антенатальный период развития активируются процессы органогенеза, а в отдаленный постнатальный период — физическое формирование потомства.

ВЫВОДЫ

1. Ладастен, вводимый самкам в дозе 30 мг/кг в период органогенеза, способствует положительному влиянию на общее состояние и поведение самок мате-

Таблица 3. Способность крысят к обучению и запоминанию (тест УРПИ), матери которых получали ладастен ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группы животных	
	группа 1 контроль (интактный)	группа 2 ладастен, 30 мг/кг
	<i>Обучение</i>	
Латентный период, с	8,84 ± 0,18	15,50 ± 0,08*
Порог чувствительности, (В)	23,50 ± 0,10	25,13 ± 0,04*
Порог вокализации, В	26,00 ± 0,06	28,81 ± 0,04*
	<i>Воспроизведение</i>	
Латентный период, с	178,36 ± 0,24	179,31 ± 0,14
Время нахождения в камере, с	1,64 ± 0,24	0,69 ± 0,14*
Количество заходов в камеру	0,41 ± 0,06	0,25 ± 0,05*

рей в период беременности, а также и на созревание плодов в антенатальный период развития.

2. Ладастен способствует активизации физического и полового развития крысят в постнатальный период развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адамантанов*, ВМА, Волгоград (2001).
2. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2005).
3. С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(3), 3 – 7 (1999).
4. А. А. Спасов, В. Е. Воровский, И. Н. Иёжица и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 57 – 61 (2000).
5. А. А. Спасов, И. С. Морозов, Л. И. Бугаёва и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 13 – 14 (2000).
6. А. А. Спасов, И. С. Морозов, Л. И. Бугаёва и др., *Бюл. экпер. биол.*, № 4, 438 – 441 (2002).
7. Л. И. Спивак, С. Г. Данько, Д. Л. Спивак и др., *Физиол. человека*, **27**(2), 40 – 47, (1), 49 – 55 (2001).
8. Е. А. Ушакова, *Неврология, психиатрия, Фарматека*, Москва, **4**(67), (2003).
9. *American Academy of Pediatrics. Arch Pediatr Adolesc Med*, New York (2002).
10. D. Kohen (eds.), *Advances in Psychiatric Treatment* (2004).
11. I. Nulman, J. Rovet, and D. Stewart, *Archives of Women's Mental Health* (2001).

Поступила 15.09.11

EFFECT OF LADASTEN ON ANTENATAL AND POSTNATAL DEVELOPMENT

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

Positive effects of ladasten on both antenatal and postnatal development have been established in experiments on pregnant female rats. Under the action of this drug, the number of resorption events decreases and process of antenatal development of fetuses is activated. In the postnatal period, increased weight gain and accelerated physical development has been observed in the progeny of rats treated with ladasten.

Key words: Ladasten, psychostimulants, embryo, fetus, embryonal development, antenatal and postnatal periods, rat progeny