



Эффективность ранней и поздней фармакотерапии психоэмоциональных нарушений у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией

Музыка Е.А., Перфилова В.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность

Преэклампсия – тяжелое осложнение беременности, сопровождающее от 2-8% беременностей во всем мире.

При преэклампсии плод находится в условиях окислительного стресса, неспецифического воспаления и хронической гипоксии. Это приводит к изменению нейрогенеза, повреждению и гибели нейронов, что в постнатальном периоде сопровождается

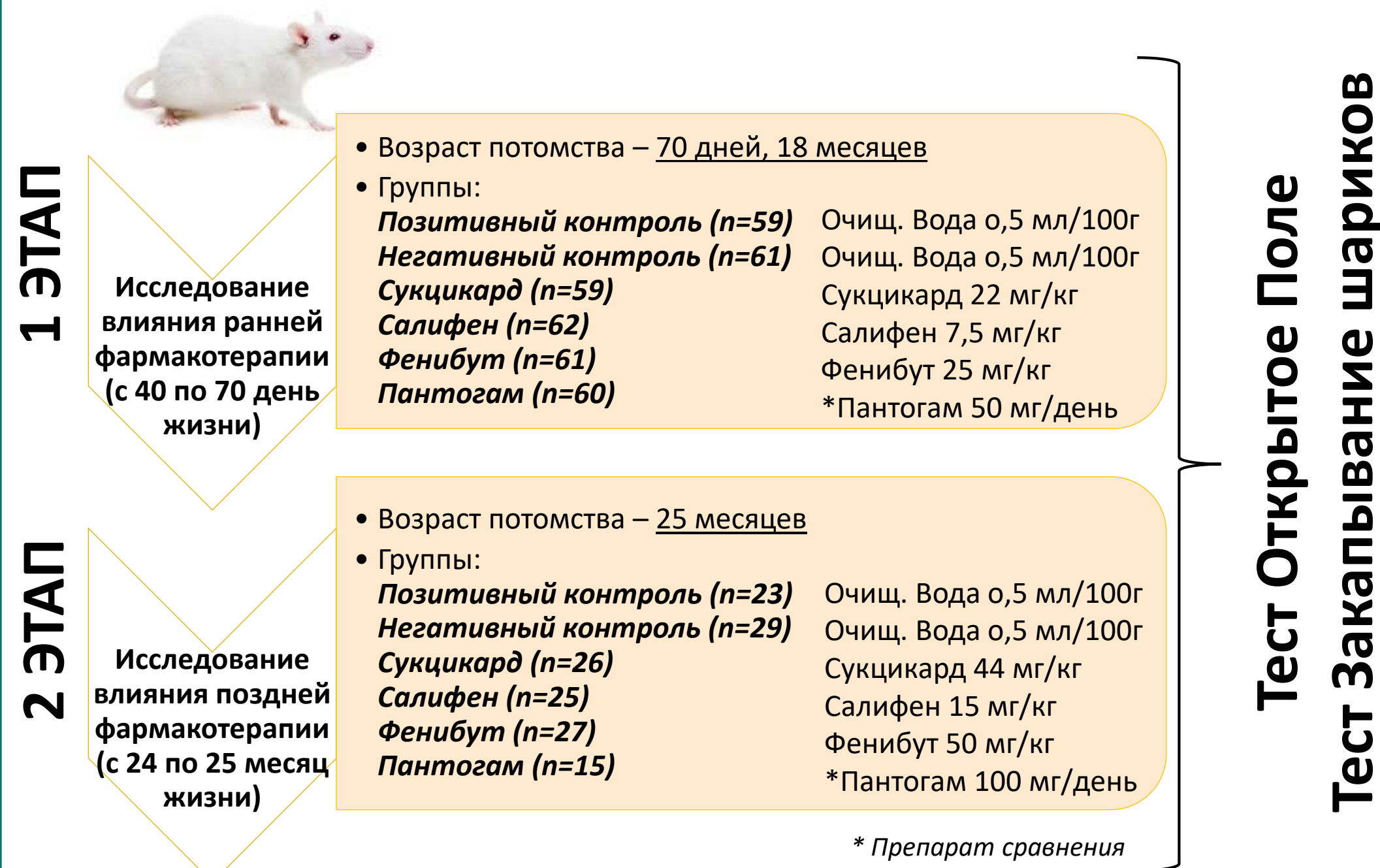
возникновением эмоциональных нарушений – панического, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного расстройства.



Цель

Оценка влияния ранней (с 40 по 70 день жизни) и поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакотерапии производными ГАМК на психоэмоциональное состояние потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП).

Материалы и методы



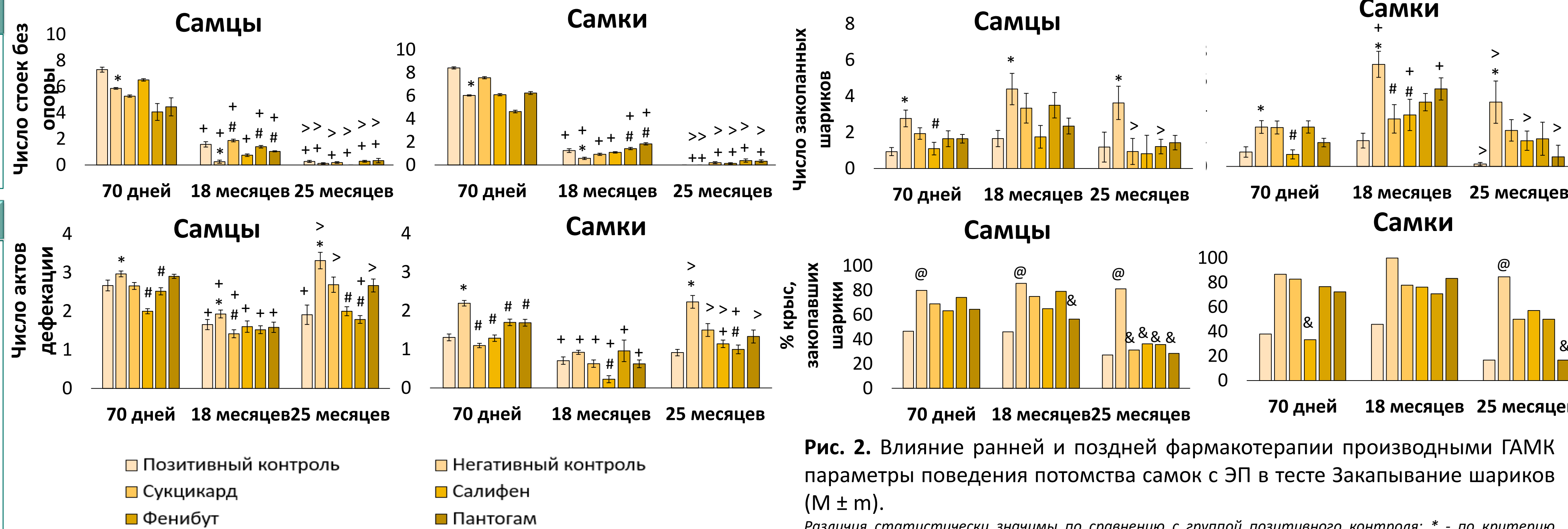
Тест Открытое Поле Тест Закапывание шариков

Результаты

В тесте Открытое поле самцы и самки разного возраста из группы негативного контроля делали значительно меньше стоек без опоры и больше актов дефекации по сравнению с потомством здоровых крыс. В тесте Закапывания шариков обнаружено, что потомство крыс с ЭП в возрасте 70 дней, 18 и 25 месяцев закапывало значительно больше шариков. Это свидетельствует о повышенном уровне тревожности и компульсивном поведении у потомства крыс с осложненной беременностью.

В возрасте 70 дней и 18 месяцев исследуемые производные ГАМК оказывали анксиолитическое действие и по эффективности действия превосходили препарат сравнения. У потомства в возрасте 25 месяцев противотревожную активность проявлял фенибут (рис. 1).

В 70 дней самцы и самки, которым вводили салифен, закапывали меньше шариков по сравнению с группой негативного контроля, в 18 месяцев – самки, получавшие сукцикард и салифен. В 25 месяцев у потомства, которому вводили исследуемые соединения, имелась тенденция к снижению количества закопанных шариков, а доля самцов, получавших сукцикард, салифен, фенибут, пантогам и выполнивших тест, была статистически значимо меньше по сравнению с группой негативного контроля (рис. 2).



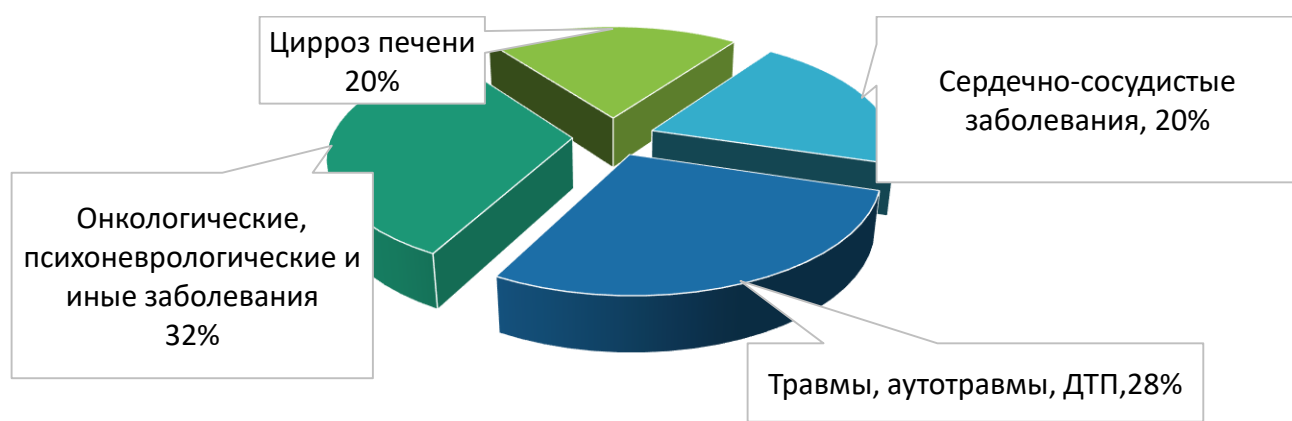
Различия статистически значимы по сравнению с группой позитивного контроля: * - по критерию Манна-Уитни, @ - по критерию Фишера; по сравнению с группой негативного контроля: # - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна, & - по критерию Фишера; по сравнению с потомством в возрасте 3 месяцев: + - по критерию Манна-Уитни; по сравнению с потомством в возрасте 18 месяцев: > - по критерию Манна-Уитни (p < 0.05).

Выводы

1. ЭП оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние потомства в возрасте 70 дней, 18 и 25 месяцев.
2. Фармакотерапия с 40 по 70 день жизни сукцикардом, салифеном, фенибутом и пантогамом ограничивает тревожное поведение у крыс, рожденных самками с ЭП, салифеном – проявления обсессивно-компульсивного расстройства у животных в возрасте 70 дней и 18 месяцев.
3. При фармакотерапии с 24 по 25 месяц жизни исследуемые производные ГАМК оказывали антикомпульсивное действие, анксиолитической активностью в большей степени обладал фенибут.
4. По эффективности действия сукцикард, салифен и фенибут были сопоставимы или превосходили препарат сравнения пантогам.

Актуальность

Каждый год от причин, связанных с алкоголем, в мире погибает более 3,5 млн человек¹.



Одной из главных причин женской смертности, связанной с неумеренным употреблением алкоголя, являются сердечно-сосудистые заболевания, доля которых составляет 41,6%².

Известно, что длительная алкогольная интоксикация приводит к снижению синтеза белка в кардиомиоцитах, укорочению миофибрилл и гибели кардиомиоцитов. Развивающийся окислительный стресс и гибель клеток способствуют формированию фиброза сердечной мышцы, что приводит к снижению силы и скорости сокращения и расслабления миокарда, уменьшению его функциональных резервов, развитию в итоге алкогольной кардиомиопатии, аритмий, сердечной недостаточности.

Известно, что производные ГАМК обладают кардио- и эндотелиопротективным действием, антигипоксантами свойствами, снижают интенсивность ПОЛ, повышают активность антиоксидантных ферментов, улучшают окислительную и фосфорилирующую функцию митохондрий

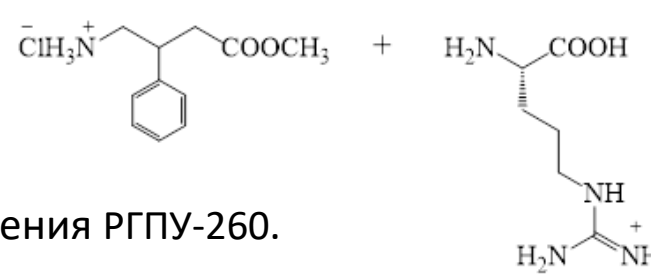


Рис. 1. Структура соединения РГПУ-260.

¹ World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. – World Health Organization, 2019.
² Кузнецова П. О. Алкогольная смертность в России: оценка с помощью данных репрезентативного обследования // Население и экономика. – 2020. – Т. 4. – №. 3. – С. 75-95.

Цель

Целью данного исследования являлось изучение влияния производного ГАМК — соединения РГПУ-260 на инотропные резервы сердца в условиях проведения функциональных тестов у крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

Материалы и методы

Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) моделировали путём замены питьевой воды на 10% р-р этанола (+5% сахароза) на протяжении 24 недель.

Крысы были разделены на группы:

- Интактные животные (n=18) не подвергавшиеся ХАИ и получавшие физ.раствор (0,1 мл/100 г массы);
- ХАИ+физ.р-р; n=17) – крысы после ХАИ, получавшие физ. раствор (0,1 мл/100 г массы);
- ХАИ+РГПУ-260; (n=15) – получавшие после ХАИ соединение РГПУ-260 в дозе 25 мг/кг.
- ХАИ+милдронат (n=15) – животные получали препарат сравнения милдронат в дозе 50 мг/кг.

Внутрибрюшинное введение физ.р-ра и исследуемые препараты однократно (14 дней).

Изучение сократительной функции сердца (функциональные пробы: увеличение преднагрузки, проба на адренореактивность, максимальная изометрическая нагрузка)

Изучение функционального состояния полярографическим методом, оценка интенсивности перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов в митохондриях клеток сердца

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики пакета программ «Statistica 12.5». Данные были проверены на предмет характера распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для парного сравнения применяли t-тест Стьюдента, для множественного – критерий Ньюмена-Кейлса.

Результаты

У самок контрольной группы в условиях увеличения преднагрузки прирост скорости сокращения и ЛЖД был существенно ниже, чем у интактных животных, скорость расслабления миокарда статистически значимо не различалась. Соединение РГПУ-260 и препарат сравнения милдронат способствовали более высокому приросту (p<0.05) исследуемых показателей в ответ на нагрузку объемом по сравнению с контрольной группой (рис.2).

При осуществлении пробы на адренореактивность у крыс после ХАИ прирост скорости сокращения и расслабления, ЛЖД на 10-й секунде после введения адреналина был значимо ниже, чем у интактных самок. У животных, получавших после ХАИ соединение РГПУ-260, при адреностимуляции прирост +dP/dt_{max} и ЛЖД был достоверно выше (p<0.05), пророст -dP/dt_{max} и ЧСС статистически значимо не отличался от такового в контрольной группе (рис.3).

При окклюзии аорты у крыс после ХАИ прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД на 5-й и на 30-й секунде был в среднем в 2 раза ниже, чем у интактных. У самок, получавших РГПУ-260, был отмечен более высокий прирост +dP/dt_{max} на 5-й секунде (p<0.05) и ЛЖД на 5-й и 30-й секундах (p<0.05) по сравнению с таковым в контрольной группе. У крыс, получавших милдронат, статистически значимый прирост отмечался только для ЛЖД (p<0.05) соответственно на 5-й и 30-й секундах окклюзии восходящей части дуги аорты. Изменения ЧСС у животных всех групп статистически значимо не различались (рис.4).

При изучении функционального состояния митохондрий полярографическим методом было выявлено, что ХАИ приводит к развитию митохондриальной дисфункции: скорость в состоянии V3 (по Чансу) при совместном и раздельном стимулировании I и II дыхательных комплексов были достоверно ниже относительно таковых интактных самок (p<0,05) (рис.5). Коэффициенты дыхательного контроля (КДК) у крыс после ХАИ также были ниже таковых интактных животных (p<0.05) (рис.6). В опытных группах, получавших после ХАИ соединение РГПУ-260 и милдронат, регистрировали более высокие V3 как для совместной, так и изолированной работы I и II комплексов дыхательной цепи (p<0.05). Для скорости поглощения кислорода в состоянии V4 не было выявлено значимых отличий между группами (рис.5). Соединение РГПУ-260 и милдронат улучшали функциональное состояние митохондрий, о чем свидетельствуют более высокие КДК при раздельной и совместной стимуляции I и II комплексов (p<0.05) (рис.6).

При изучении интенсивности процессов ПОЛ в митохондриях клеток сердца крыс после ХАИ было выявлено, что у концентрации МДА у крыс контрольной группы была практически вдвое выше (p<0.05), а активность СОД в 1,4 раза ниже (p<0.05), чем у интактных животных (рис.7).

Исследуемые соединения вызвали существенное уменьшение уровня МДА (p<0.05) и значительное повышение активности СОД (p<0,05). Схожие результаты были получены и у самок, которым вводили милдронат.

Выводы

1. ХАИ снижает функциональные резервы сердца, на что указывает в среднем в 1.5-2 раза более низкий по сравнению со значениями интактной группы прирост показателей скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД.
2. Соединение РГПУ-260 способствует уменьшению депрессии сократительной функции сердца крыс после ХАИ.
3. Соединение РГПУ-260 и милдронат способствовали улучшению функционального состояния митохондрий и снижению окислительного стресса в клетках сердца крыс

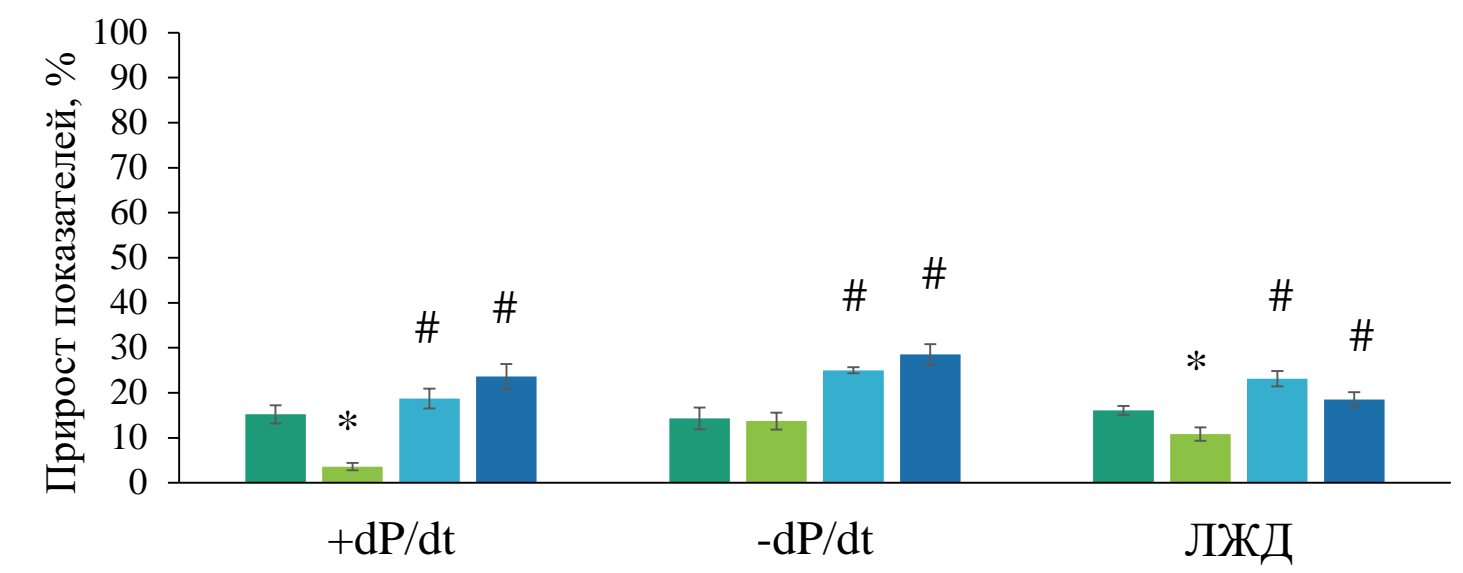


Рис. 2. Влияние соединения РГПУ-260 на показатели сократимости миокарда, ЛЖД и ЧСС у крыс после ХАИ при нагрузке объемом (M±S.E.M.)

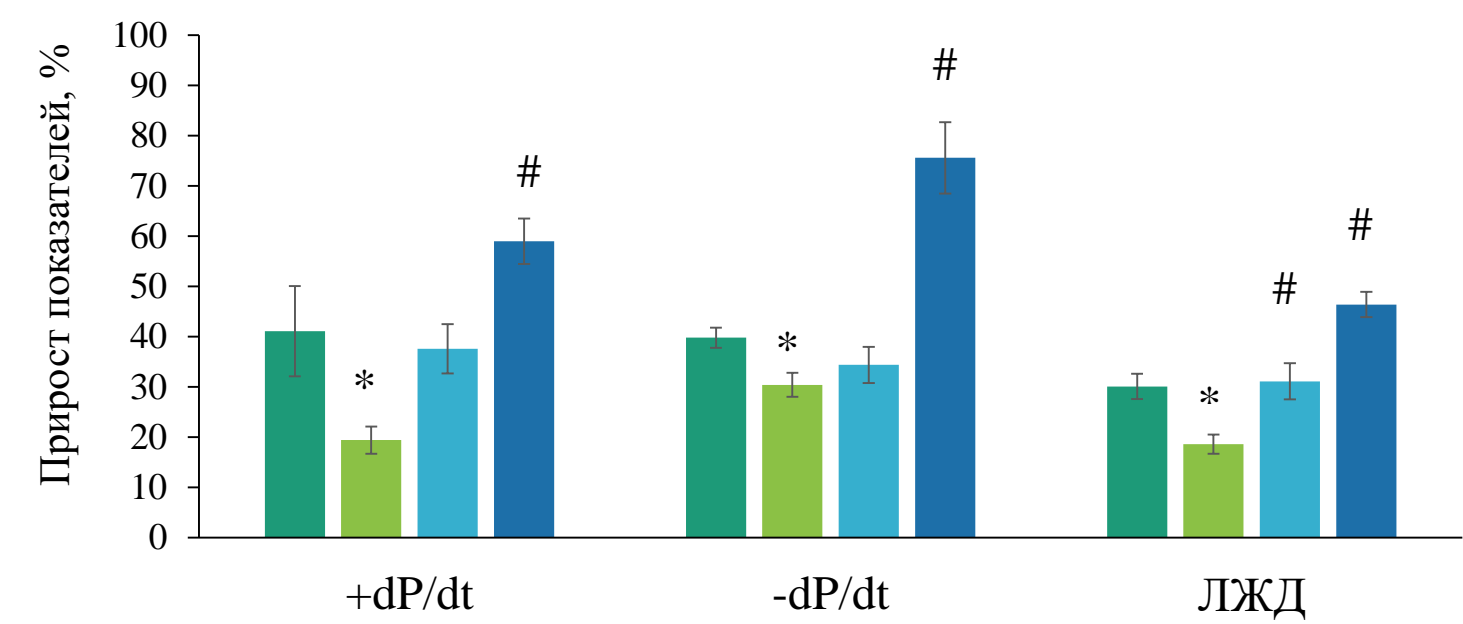


Рис. 3. Влияние соединения РГПУ-260 на показатели сократимости миокарда, ЛЖД и ЧСС у крыс после ХАИ при проведении пробы на адренореактивность (M±S.E.M.)

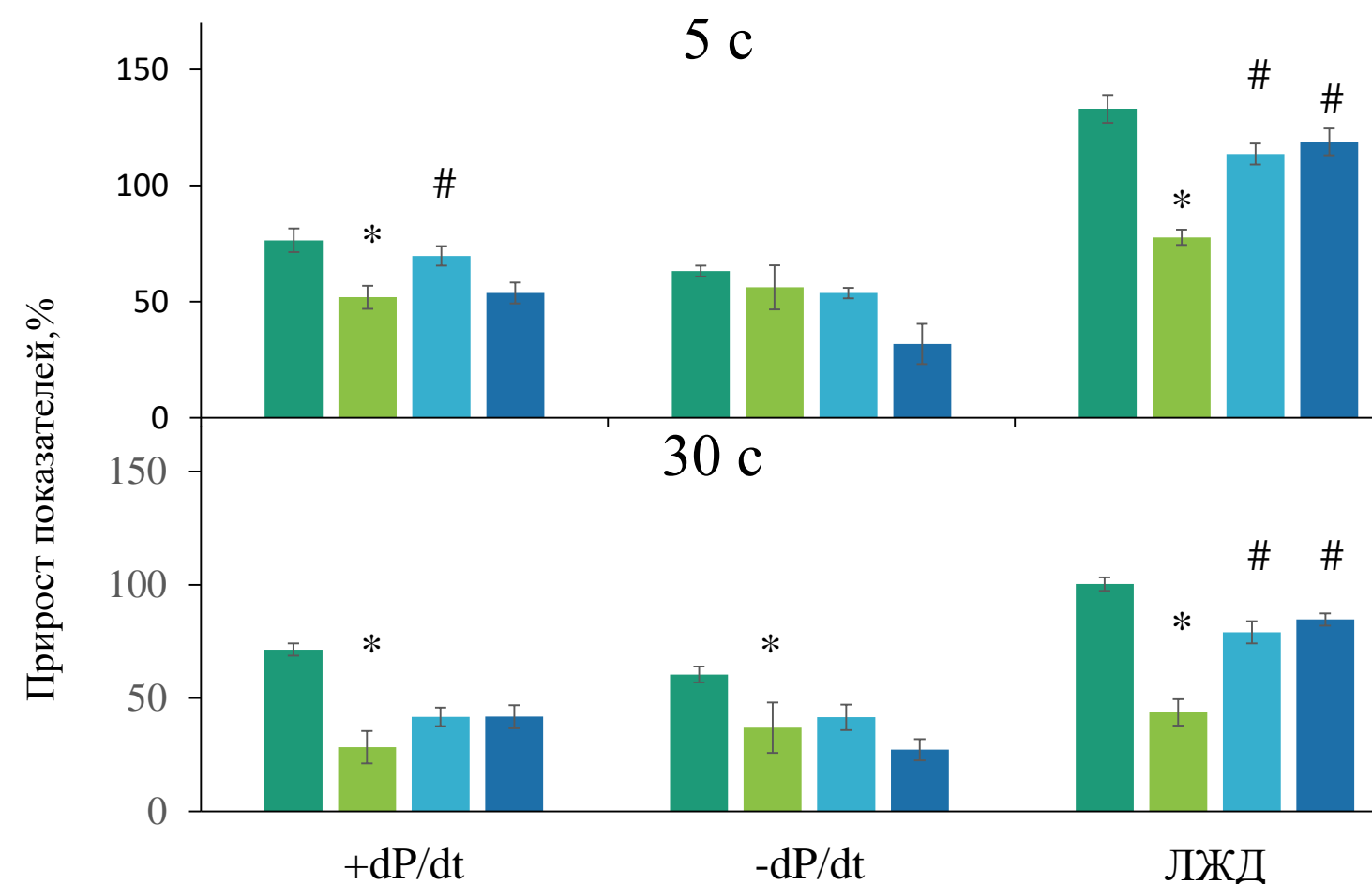


Рис. 4. Влияние соединения РГПУ-260 на показатели сократимости миокарда, ЛЖД и ЧСС у крыс после ХАИ при максимальной изометрической нагрузке (M±S.E.M.)

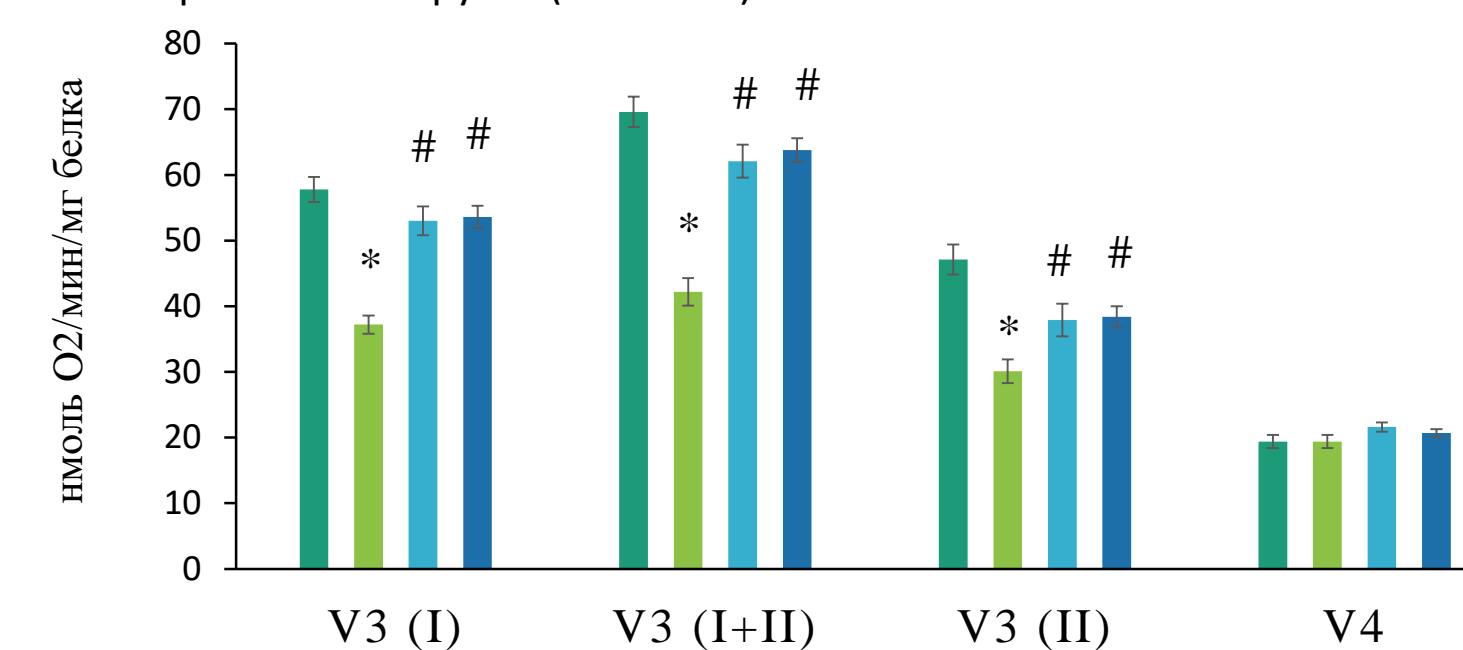


Рис. 5. Влияние соединения РГПУ-260 на функциональное состояние митохондрий сердца крыс после ХАИ (M±S.E.M.)

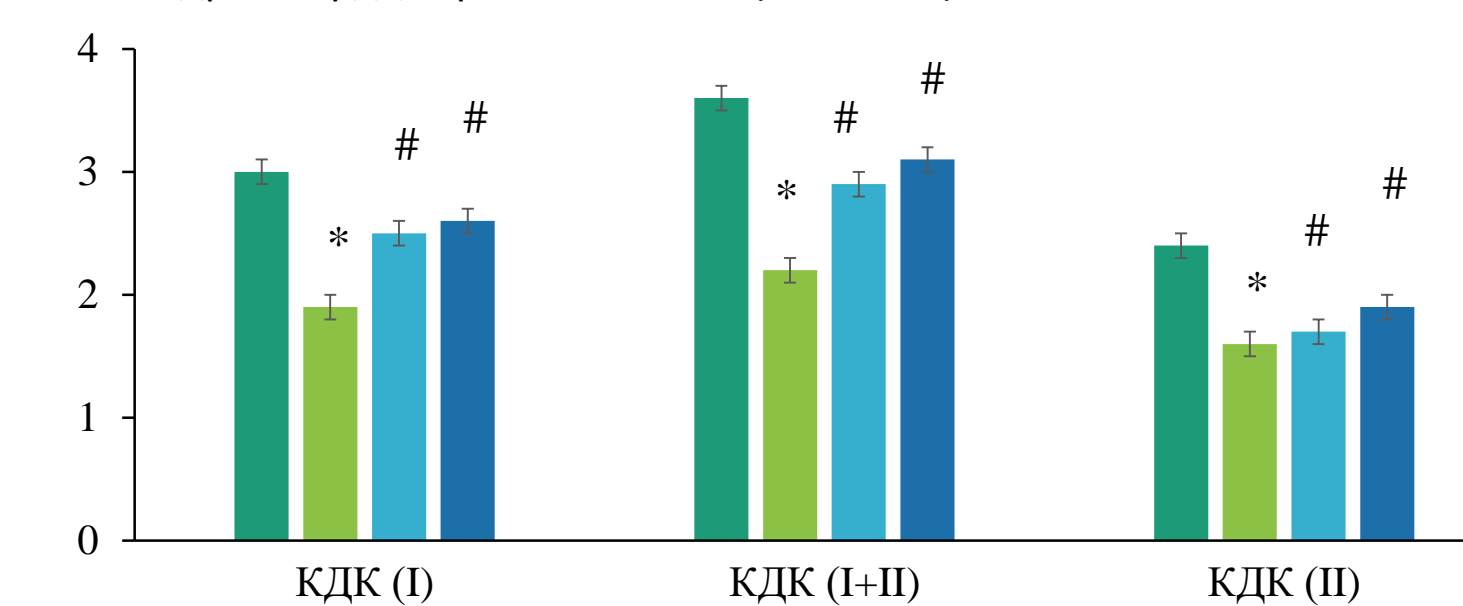


Рис.6. Влияние соединения РГПУ-260 на сопряжение дыхания и фосфорилирования митохондрий клеток сердца у крыс после ХАИ (M±S.E.M.)

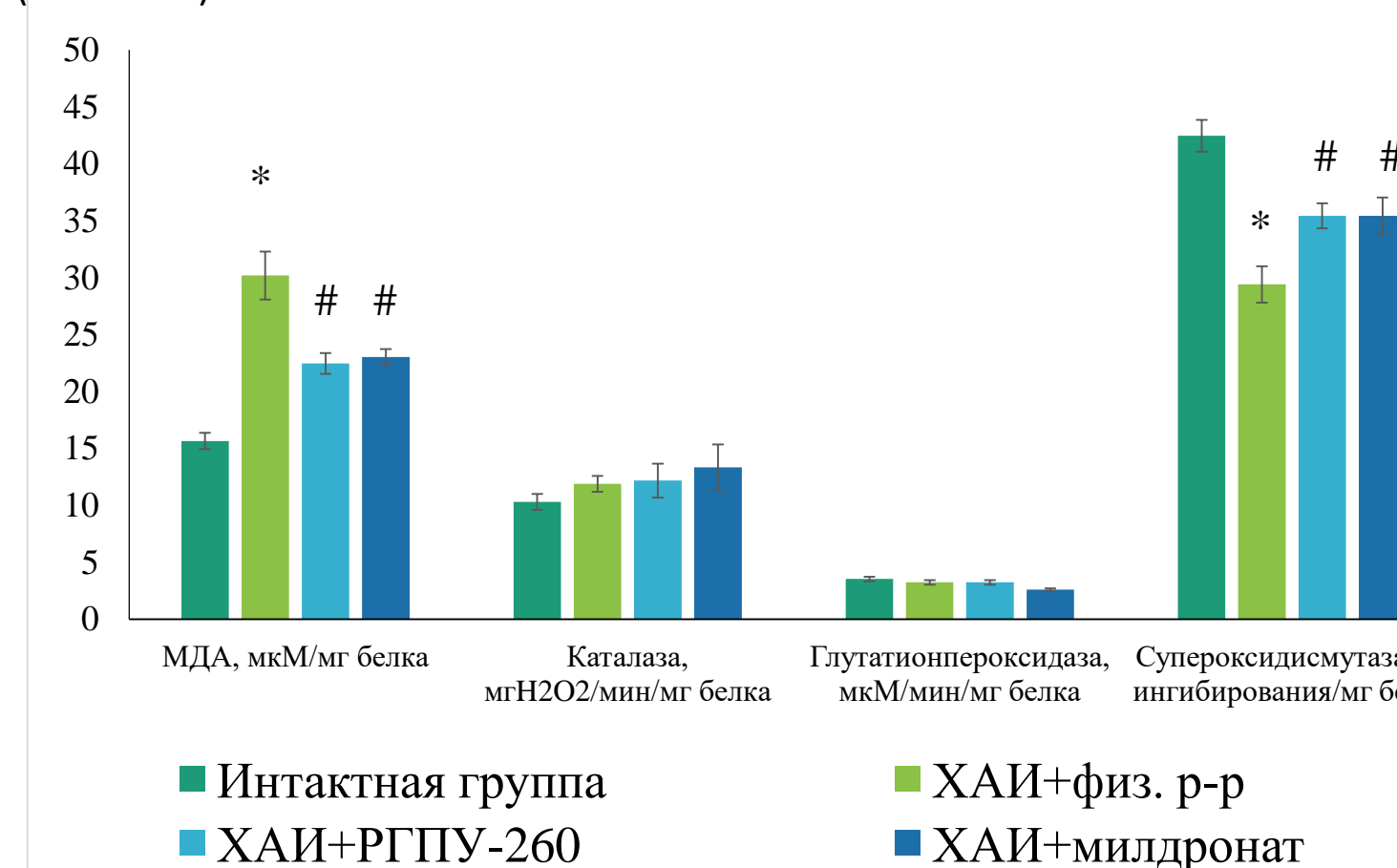


Рис.7. Влияние соединения РГПУ-260 на концентрацию МДА и активность ферментов антиоксидантной системы митохондрий сердца крыс после ХАИ (M±S.E.M.)

Различия статистически значимы:
* - по сравнению с интактной группой (t критерий Стьюдента);
- по сравнению с контрольной группой (критерий Ньюмена-Кейлса).