

**СОПОСТАВЛЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ
СВОЙСТВ ФЕНИЛЬНОГО И
МЕТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО
ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА - АМИНОМАСЛЯНОЙ
КИСЛОТЫ**

Бородкина Л.Е., Тюренков И.Н.,
Епишина В.В., Васильева О.С., ¹Берестовицкая В.М.
*Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ,
Волгоградский государственный
медицинский университет, Волгоград,
¹Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена,*

Цель настоящего исследования – сравнительная экспериментальная оценка психотропного действия фенильного аналога гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) фенибута и метилбензимидазольного производного ГАМК РГПУ-196.

Материалы и методы исследования. Изучение психотропной активности фенильного (фенибута) и метилбензимидазольного (РГПУ-196) производных ГАМК проводилось в тестах: “Открытое поле” (ОП), “Приподнятый крестообразный лабиринт” (К-Л), “Условная реакция пассивного избегания” (УРПИ), “Тест экстраполяционного извлечения” (ТЭИ). Эксперименты выполнялись на крысах самцах линии Vistar массой 180-210 г. Отобранные животные были разделены на 3 группы (8 животных в каждой) – две опытных и одна контрольная. Соединения вводились интраперитонеально в дозах, составляющих 1/30 от LD₅₀: фенибут - 25 мг/кг, РГПУ-196 – 27 мг/кг, за 30 минут до проведения тестов. Животным контрольной группы вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Мана-Уитни (Вилкоксона).

Результаты и их обсуждение. В тесте ОП у крыс, получавших фенибут, достоверно повышались локомоторная, ориентировочно-исследовательская активность по сравнению с контролем. Кроме того, животные, которым вводился фенибут, посещали центр достоверно чаще, чем животные контрольной группы. Введение животным соединения РГПУ-196 не оказывало достоверного влияния на поведение животных в открытом поле. В тесте УРПИ при воспроизведении навыка на 7 день после обучения РГПУ-196 и фенибут вызывали у животных увеличение латентного периода первого захода в темный отсек и снижали количество заходов в него при сравнении с контролем, данные изменения были достоверны. В тесте ТЭИ оба соединения вызывали достоверное по отношению к контролю снижение времени решения экстраполяционной задачи. По результатам тестов УРПИ и ТЭИ можно заключить, что РГПУ-196 и фенибут в равной степени улучшают функции обучения и памяти у животных. В тесте К-Л введение фенибута вызывало у животных увеличение времени проводимого в открытых отсеках и число выходов в них по сравнению с контролем, т.е. снижение уровня страха и тревоги. РГПУ-196 не вызывало достоверных изменений поведения животных в К-Л.

Выводы

Фенильное производное ГАМК – фенибут улучшает обучаемость и память животных в тестах УРПИ и ТЭИ, двигательную и исследовательскую активность в тесте ОП – проявляет ноотропное действие; увеличивает число заходов в центр ОП и в открытые рукава К-Л – обладает антифобической и противотревожной активностью. Метилбензимидазольное производное ГАМК - РГПУ-196 не влияет на двигательную активность, исследовательское поведение и уровень тревожности животных в тестах ОП и К-Л, однако положительно влияет на процессы обучения и памяти в тестах УРПИ и ТЭИ – оказывает ноотропное действие, не уступая по выраженности эффекта фенибуту. Ноотропная активность проявляется в равной степени у фенильного и метилбензимидазольного производных ГАМК.

**ИНДЕКС ПРОЛИФЕРАЦИИ И ЭКСПРЕССИЯ
VCL-2 В ЭПИТЕЛИИ БУЛЬБОУРЕТРАЛЬНЫХ
ЖЕЛЕЗ ЧЕЛОВЕКА В ПОСТНАТАЛЬНОМ
РАЗВИТИИ**

Боронихина Т.В.
*Московская медицинская
академия им. И.М. Сеченова,
Москва*

Проведено иммуногистохимическое исследование эпителии бульбоуретральных желез (БУЖ), изъятых при аутопсии мужчин различного возраста – от грудного (1 год) до старческого (75–90 лет). Использовались реакции с моноклональными антителами к PCNA, для определения индекса пролиферации, и к антиапоптозному белку Vcl-2.

Во всех исследованных возрастных группах самый высокий индекс PCNA зарегистрирован в многослойном эпителии междольковых протоков и синусов, несколько ниже – в однослойном эпителии внутридольковых протоков, и наименьший – в секреторных отделах. Выявлены возрастные изменения пролиферативной активности эпителии желез. Высокие значения индексов PCNA во всех отделах БУЖ у детей последовательно снижались в препубертатном и подростковом периодах, достигали минимальных значений у юношей и в период зрелости, затем вновь возрастали к пожилому и старческому возрасту. Реакция с антителами к Vcl-2 выявила низкую интенсивность окрашивания эпителиоцитов БУЖ во всех возрастных группах. Слабая экспрессия Vcl-2 обнаружена в клетках эпителии протоков, при этом в многослойном эпителии положительно окрашенных клеток определялось больше, чем в однослойном эпителии. В glandулоцитах концевых отделов БУЖ в группах от грудного до зрелого возраста экспрессия Vcl-2 отсутствовала. В пожилом и старческом периодах выявлялись некоторые слабо окрашенные секреторные клетки.

Локализация пролиферирующих клеток и постнатальная динамика индекса PCNA позволяют предполагать, что камбиальные элементы БУЖ располагаются в эпителии протоков и являются независимыми от андрогенов. Это допущение находит подтверждение в результатах исследования экспрессии

Vcl-2. Поскольку андрогены контролируют дифференцировку и подавляют апоптоз клеток-мишеней, экспрессия антиапоптозного белка Vcl-2 некоторыми клетками протоков может служить косвенным свидетельством их андрогенной независимости и низкой степени дифференцированности. Закономерным представляется отсутствие реакции в большинстве секреторных glanduloцитов, а экспрессия Vcl-2 некоторыми из них у мужчин пожилого и старческого возраста может быть следствием усиления пролиферативной активности эпителия и перемещения малодифференцированных клеток из камбиальных зон протоков в новообразованные концевые отделы.

ВЛИЯНИЕ АЛЛОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ И ИХ СУПЕРНАТАНТА НА ЭКСПРЕССИЮ АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ МОНОНУКЛЕАРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ IN VITRO

Бурда Ю.Е., Ершов Д.В.

*Курская областная клиническая больница,
Курск*

В процессе воспаления на мембране клеток экспрессируются рецепторы к множеству молекул, осуществляющих регуляторную роль в данной реакции. Среди данного типа рецепторов выделяют маркеры активации клеток – CD25, CD95. **Целью** настоящей работы явилось исследование экспрессии указанных молекул в условиях совместного культивирования мононуклеарных клеток с аллогенными фибробластами и под воздействием комплекса гуморальных факторов, продуцируемых фибробластами, in vitro.

Материалы и методы. Фибробласты получали из абортусов на сроке беременности 7-12 недель, а также из интактной легочной ткани взрослых доноров при сегментарной, долеговой и односторонней резекции легкого по поводу онкологического заболевания. В качестве комплекса гуморальных факторов использовали супернатант культивируемых нормальных человеческих эмбриональных (СЭФ) и зрелых легочных (СВФ) фибробластов. Для индукции экспрессии активационных маркеров на мембране клеток осуществляли культивирование мононуклеаров периферической крови здоровых доноров совместно с аллогенными фибробластами или в присутствии супернатантов фибробластов (25% от общего объема среды) и ЛПС в дозе 10 мкг/мл. Для определения CD-маркеров иммунофлюоресцентным методом использовали МКА фирмы «МедБиоСпектр» и «Сорбент» (Россия).

Полученные результаты. В результате проведенных исследований выявлено, что супернатанты фибробластов статистически значимо подавляли экспрессию маркеров активации мононуклеарных клеток. В частности, в контроле ЛПС-индуцированная экспрессия CD25 составила $17,0 \pm 2,0$ % клеток, при совместном культивировании с ЭФ – $8,1 \pm 1,63$ %, со ВФ – $4,37 \pm 1,41$ %, под воздействием СЭФ – $2,67 \pm 1,06$ % и под воздействием СВФ – $1,4 \pm 0,68$ % клеток. Экспрессия позднего маркера активации CD95 составила в контроле $16,17 \pm 1,75$ %, в присутствии ЭФ – $7,23 \pm 1,13$ %, ВФ – $4,6 \pm 1,23$ %, под воздействием СЭФ

– $3,5 \pm 1,148$ % и под влиянием СВФ – $4,0 \pm 1,35$ % клеток.

Таким образом, как сами фибробласты в смешанной культуре, так и комплекс продуцируемых ими гуморальных факторов, оказывали ингибирующее влияние на экспрессию маркеров активации (CD25 и CD95) аллогенными мононуклеарами периферической крови in vitro в условиях воздействия провоспалительных индукторов.

Выводы. Совместное культивирование аллогенных фибробластов различной степени зрелости и мононуклеарных клеток периферической крови способствует снижению экспрессии маркеров активации CD25 и CD95 последними под воздействием ЛПС in vitro; указанный эффект обусловлен, в частности, продукцией фибробластами гуморальных факторов.

ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ЧУМНОГО МИКРОБА НА ЕГО ТОКСИЧНОСТЬ IN VIVO И IN VITRO

Васильева Г.И., Беспалова И.А., Гончарова Л.А., Дорошенко Е.П., Демидова Г.В., Иванова И.А.

*Научно-исследовательский
противочумный институт,
Ростов-на-Дону*

Проявление эндотоксической активности ЛПС грам-отрицательных бактерий зависит от ряда факторов, в частности, от химической структуры этого биополимера, образования так называемой «эндотоксически активной» конформации его молекул, определяемой как составом, так и микроокружением ЛПС. В настоящее время известно, что для проявления полного токсического эффекта ЛПС необходимо присутствие в его липиде А дисахаридной основы, несущей две фосфатные группы и 5-6 жирнокислотных остатков, связанных определенным образом с образованием ацилоксиацильных связей (Книрель Ю.А., Кочетков Н.К., 1993, Munford R.S., 1988).

Ранее нами показано, что кислотное дефосфорилирование ЛПС чумного микроба, осуществляемое жесткой обработкой плавиковой кислотой, ведет к ослаблению токсичности модифицированного препарата, определяемой на модели беспородных мышей (LD₅₀), и к снижению цитотоксического действия, оказываемого модифицированным ЛПС на перитонеальные макрофаги экспериментальных животных (Беспалова И.А. и др., 1995; Васильева Г.И. и др., 1995). Однако для детоксикации ЛПС желательнее применение более мягких способов обработки. Таким способом может быть использование системы ферментативного дефосфорилирования фосфатазами бактериального и животного происхождения, которое обеспечивает контроль специфического расщепления и оптимизацию условий гидролиза.

Цель данного исследования – получение ферментативно дефосфорилированных ЛПС чумного микроба и оценка их токсичности in vivo и in vitro. ЛПС выделяли из бактерий *Yersinia pestis* EV 76 по методу O. Westphal (1956). Дефосфорилирование ЛПС осуществляли с помощью двух препаратов щелочной фос-