

ВНУТРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПОТОМСТВА ОТ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Пастухова В. А., Носкова А. В., Скрябина Е. Н.

*Национальный университет физической культуры и спорта Украины;
Луганский государственный медицинский университет*

Цель данного исследования – изучить особенности внутриутробной оссификации нижней челюсти у потомства от крыс, подвергавшихся воздействию производных барбитуровой кислоты на протяжении всего периода беременности.

Материал и методы исследования. Для исследования влияния производных барбитуровой кислоты на внутриутробный остеогенез использовали самок с исходной массой 230–250 г. Животные были разделены на серии в зависимости от использованного препарата. Первые две серии (Ф1 и Ф2) – животные, получавшие фенобарбитон в дозах соответственно 30 и 70 мг/кг. Третья серия (Б) – крысы, которым вводили 35 мг/кг бензонала. Контролем (К) служили животные получавшие дистиллированную воду из расчета 10 мл/кг. Серию С составили крысы, которые на фоне введения 30 мг/кг фенобарбитона получали силибор в дозе 80 мг/кг массы тела животного. Препараты вводились ежедневно в виде суспензии на дистиллированной воде при помощи желудочного зонда. Все животные содержались в стандартных условиях вивария.

С целью увеличения вероятности наступления беременности спаривание проводили при наличии у самок эструса, для чего предварительно использовали эстральный цикл с помощью влагалищных мазков. Спаривали 2 самок и 1 самца в течение 24 ч. Началом беременности считали утро того дня, когда во влагалищном мазке обнаруживали сперматозоиды.

Забор материала осуществляли сразу после рождения. Новорожденных крысят фиксировали в 96 % спирте с последующим приготовлением тотальных препаратов, окрашенных ализариновым-красным по методике Даусона. Скелеты плодов изучали под стереомикроскопом МБС-9 при увеличении 16^{\times} . Нижнюю челюсть и теменную кость очищали от мягких тканей и ориентировали под стереомикроскопом так, чтобы закладки костей располагались в одной плоскости. Измерение максимальной длины нижней челюсти производили от переднего конца резца до мышечкового отростка, также измеряли высоту ветви нижней челюсти и рассчитывали высотно-продольный показатель. Закладку теменной кости измеряли по медио-латеральной оси.

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета программ «Statistica» 5.11 for Windows.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показали, что размеры участков окостенения у новорожденных от интактных животных (К) не отличались от описанных в предыдущих исследованиях.

Введение фенобарбитона в дозировке 30 мг/кг беременным самкам крыс (Ф1) сопровождалось укрупнением участков кальцификации: длина нижней челюсти превосходила контрольные показатели на 3,18 %, высота ее ветви – на 7,82 %, высотно-продольный показатель – на 4,49 % и ширина теменной кости – на 2,91 % ($p < 0,05$ во всех случаях).

В том случае, когда дозировка фенобарбитона составляла 70 мг/кг (Ф2), размеры участков окостенения у новорожденных крысят также превосходили контрольные, но более значимо, нежели в группе Ф1: длина нижней челюсти, высота ее ветви, высотно-продольный показатель и ширина теменной кости превосходили контрольные значения соответственно на 4,18, на 10,91, на 6,47 и на 4,43.

При введении 30 мг/кг фенобарбитона в сочетании с силибором в дозе 80 мг/кг массы тела животного (С) достоверные отличия для исследуемых параметров не определялись.

Наконец, в группе Б, при введении беременным самкам крыс бензонала в дозировке 35 мг/кг размеры участков окостенения также имели тенденцию к укрупнению, однако пределов достоверности достигала лишь высота ветви нижней челюсти: она на 3,36 % превосходила контрольные показатели.

Согласно данным литературы, фенобарбитон индуцирует микросомальную ферментную систему печени и тем самым вызывает снижение концентрации кортизола в крови (Селезнев Е. Ф., Криков В. И., 1987). Кортизол же ингибирует синтез инсулиноподобных факторов роста (McCarthy T. L., 1990), через которые обеспечивается стимулирующее влияние соматотропного гормона на рост костей, что и приводит, вероятно, к увеличению участков окостенения в закладках нижней челюсти и теменной кости. Возможно также, что в данном случае играет свою

рольи тот факт, что фенobarбитон активирует функцию щитовидной железы, гормоны которой стимулируют пролиферацию хондроцитов.

При этом большая выраженность отклонений в группе Ф2 в сравнении с группой Ф1 свидетельствует о дозозависимом эффекте.

Меньшую выраженность отклонений в группе Б (при введении бензонала) можно объяснить следующим образом. С одной стороны, фенobarбитал является одним из активных метаболитов бензонала, который образуется его биотрансформации в печени. С другой стороны, фармакокинетика бензонала характеризуется медленным всасыванием из желудочно-кишечного тракта, что ведет к медленному поступлению препарата и его метаболита в печень. При этом, в связи с индукцией микросомальных ферментов печени происходит ускорение биотрансформации фенobarбитала, в результате чего он поступает в большой круг кровообращения в значительно меньшем количестве, чем после введения внутрь самого фенobarбитала.

Заклучение. Введение препаратов барбитуровой кислоты сопровождается увеличением размеров зон оссификации у их потомства. При применении фенбарбитона в дозах 30 и 70 мг/кг наблюдается прямая зависимость между дозой фенobarбитона и увеличением размеров точек окостенения. В этих же условиях введение бензонала сопровождается тенденцией к укрупнению участков окостенения, однако значительно меньшей, чем при применении фенobarбитона, что связано с фармакокинетическими особенностями препарата. В том случае, когда на фоне введения 30 мг/кг фенobarбитона беременным самкам крыс применяли силибор в дозировке 80 мг/кг массы тела животного, выявленные отклонения нивелировались.