

РЕЗНИКОВА ЛЮДМИЛА БОРИСОВНА

**Эндотелиопротекторная активность производных  
ГАМК при экспериментальном гестозе.**

**14.03.06. фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**ВОЛГОГРАД 2013**

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 РАМН, доктор медицинских наук, профессор  
Тюренков Иван Николаевич

**Научный консультант:** доктор биологических наук, с.н.с.  
Перфилова Валентина Николаевна

**Официальные оппоненты:** **Кучерявенко Аида Фатиховна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

**Черников Максим Валентинович**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой биологии и физиологии Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.02 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 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор биологических наук

Бугаева Л.И.

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Гестоз представляет собой симптомокомплекс, возникающий при патологическом течении беременности, включающий триаду симптомов — стойкое повышение АД, протеинурию, возникновение отеков.

В последние годы отмечается рост частоты развития гестозов, что по данным ВОЗ составляет около 30 % среди всех осложнений беременности. Гестоз является основной причиной материнской и детской смертности, рождению недоношенных детей, отставанию роста и развития плода. (Чиркова И.В. 2007; Василенко Л.В. 2002; 2008; Торчинов А.М., Кузнецов В.П., Цахилова С.Г. и др. 2010; Гребенник Т.К., Павлович С.В., 2011; Jansson T., Myatt L., Powell T.L., 2009; Padmini E., Uthra V., 2011).

По мнению многих авторов ведущую роль в возникновении и развитии гестоза играет эндотелиальная дисфункция, отмечается снижение ее вазодилатирующей и антитромботической функции, возрастание уровня фибриногена, вязкости, свертываемости и ухудшение реологии крови, что приводит к нарушению микроциркуляции, ишемии и гипоксии плода. Эндотелиальная дисфункция обусловлена, в первую очередь, активацией перекисного окисления липидов (оксидативный стресс), гипергомоцистеинемией, стрессорными факторами и др. (Антошина Н.Л., Михалевич С.И., 2005).

В настоящее время существует широкий спектр лекарственных средств, используемых в акушерской практике для лечения данного осложнения, однако их эффективность не удовлетворяет клиницистов. Поэтому, поиск новых эффективных средств лечения гестоза остается одной из важнейшей задач современной фармакологии и акушерской практики.

Ряд производных ГАМК (цитрат фенибута, салицилат фенибута) оказывают выраженное эндотелиопротективное действие и дополнительно обладают антигипоксическими, антиоксидантными, антистрессорными свойствами, нормализующе влияют на реологические свойства крови (Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И., 2009; Перфилова В.Н., 2009; Робертус А.И., 2010; Тюренков И.Н., 2012).

В этой связи

**Целью исследования являлось** изучить эндотелиопротекторное действие и другие аспекты их терапевтического (гравидопротекторного) действия названных производных ГАМК в условиях экспериментального гестоза

### **Задачи исследования.**

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- 1) Исследовать влияние производных ГАМК на вынашивание, родоразрешение и проявления экспериментального гестоза (ЭГ): выраженность отеков, изменение АД, протеинурию и концентрацию гомоцистеина у беременных самок.
- 2) Исследовать действие соединений на вазодилатирующую функцию эндотелия у крыс с ЭГ.

- 3) Изучить влияние производных ГАМК на антитромботическую функцию эндотелия, показатели плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, фактора Виллебранда у самок с ЭГ.
- 4) Оценить действие производных ГАМК на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантных ферментов в матке, плаценте, мозге и печени крыс с осложнённой беременностью.
- 5) Изучить влияние соединений на постнатальное развитие потомства крыс с ЭГ.

#### **Новизна исследования.**

Впервые получены сведения о действии производных ГАМК-соединений РГПУ-147 и РГПУ-189 на развитие экспериментального гестоза у беременных крыс. Показан характер и эффективность их влияния на выраженность отеков, уровень АД, протеинурию, гипергомоцистеинемию, родоразрешение у самок с экспериментальным гестозом. Впервые изучено действие производных ГАМК на функцию эндотелия, реологические свойства крови, процессы ПОЛ/АОС (антиоксидантная система) у крыс с осложненной беременностью. Оценено влияние исследуемых соединений на постнатальное развитие потомства от крыс с экспериментальным гестозом.

#### **Научно-практическая ценность работы.**

На основе полученных данных об эндотелиопротекторной активности производных ГАМК в условиях экспериментального гестоза даны рекомендации по направленному синтезу и дальнейшему поиску высокоактивных и малотоксичных веществ с гравидопротекторным действием в ряду производных ГАМК.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

2. Производные ГАМК - соединение РГПУ-147, РГПУ-189 у самок с ЭГ выражено улучшают вазодилатирующую и антитромботическую, что проявляется в повышении стимулируемой (на введение ацетилхолина) и базальной (при введении нитро-L-аргинина) продукции оксида азота, нормализуют показатели плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.
3. Соединения РГПУ-147 и РГПУ-189 оказывают антиоксидантное действие, уменьшают содержание продуктов ПОЛ, повышают активность ферментов АОС в плаценте, матке, мозге и печени, снижают уровень гомоцистеина, улучшают постнатальное развитие потомства, что, возможно, лежит в основе их эндотелиопротекторного и гравидопротекторного действия.
4. Исследуемые соединения позитивно влияют на формирование вестибулярной функции, повышают мышечную силу и тонус мышц, способствуют увеличению локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, снижению уровня тревожности, оказывают положительное мнемотропное действие у потомства от крыс с ЭГ.
5. Соединение РГПУ-189 обладает выраженным эндотелиопротекторным и гравидопротекторным действием, по многим тестам превосходит препарат сравнения сулодексид и может служить основой для дальнейшей разработки в качестве средства для лечения гестозов.

### **Апробация работы.**

Материалы работы докладывались и обсуждались на 69-ой, 70 -ой открытой итоговой конференции студентов и молодых ученых Волгоградского Государственного Медицинского Университета (2011-2012) (диплом 3 степени среди молодых ученых (2011)). По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 работ в журналах, рекомендуемых ВАК.

### **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 306 источников, из них 161 отечественных и 145 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит таблиц – 6 , рисунков – 45.

### **Материалы и методы исследования.**

Исследование было выполнено на 227 белых беспородных крысах-самках массой 200-240г. и их потомстве, в количестве 143 особей. Крысы были доставлены из питомника лабораторных животных «Столбовая» ГУ НЦБМТ РАМН, Московская обл. и ФГПУ ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Содержание животных производилось в соответствии с «Приказом МЗ РФ № 750», Рекомендациями Комитета при Минздраве России, рекомендациями ВОЗ по экспериментальной работе с использованием животных (Березовская И.В., 1993; Червонская Г. П. и др., 1998; Zutphen L.F. et al., 1993) на базе НИИ фармакологии и кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ.

Были исследованы производные ГАМК - соединения под лабораторными шифрами РГПУ-147 (соль фенибута и лимонной кислоты) в дозе 50 мг/кг и РГПУ-189 (композиция фенибута с салициловой кислотой) в дозе 15 мг/кг. Использовались наиболее эффективные дозы, выявленные при изучении нейро-, эндотелио- и кардиопротекторной, антистрессорной, антиишемической активности данных соединений. Вещества синтезированы на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.Н. Герцена\* (Санкт-Петербург, Россия). В качестве препарата сравнения был использован Весел Дуэ ф (сулодексид) (Alfa Wassermann , Италия) 30 ЕД/кг.

Животные были поделены на следующие группы:

1 группа: беременные самки без экспериментального гестоза (ЭГ) (позитивный контроль).

2 группа: самки с ЭГ, получавшие 1,8 % физ р-р ежедневно, per os один раз в день (негативный контроль).

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

3 группа: самки с ЭГ, получавшие соединение РГПУ-147 дозе 50 мг/кг ежедневно, per os один раз в день.

4 группа: самки с ЭГ, получавшие соединение РГПУ-189 в дозе 15 мг/кг ежедневно, per os один раз в день.

5 группа: самки с ЭГ, получавшие препарат сравнения сулодексид в дозе 30 ЕД/кг ежедневно, per os один раз в день.

Животные помещались в отдельные клетки по 2 самки и 1 самцу на 12 часов. Наступление беременности определялось по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке.

Гестоз моделировался путем замены питьевой воды на 1,8% р-р NaCl у беременных самок с 1-го дня гестации до родов (Beausejour A., Auger K., St-Louis J. et al., 2003). Наличие ЭГ устанавливалось по триаде симптомов, характерных для гестоза: повышению артериального давления (АД), протеинурии, выраженности отеков.

**Измерение артериального давления (АД)** проводилось у бодрствующих беременных крыс в первый и последний дни гестации с использованием компьютерной системы Power Lab/4SP с ML135 Dual Bio и MLA0112 ECG Lead Swich Box. Для этого самка помещалась в домик, на хвост одевался манжет и датчик, после чего производилось измерение.

Для определения наличия **отеков** у декапитированных животных забирались кусочки жировой, мышечной тканей и мозга, инкубировались в термостате при  $t-37^{\circ}$  в течение 24 часов, по уменьшению в % массы препаратов до и после инкубации судили о степени выраженности отеков.

**Определение концентрации белка** в суточной моче осуществлялось спектрофотометрически (спектрофотометр ПЭ -5400В, Экрос, Россия) с использованием набора реагентов «Ольвекс диагностикум». Сбор суточной мочи проводился в метаболических камерах ("Nalgene", Италия).

**Определение содержания гомоцистеина** в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе с флуориметрическим детектором ("Shimadzu", Япония) по методике с ортофталевым альдегидом (ОФА) (Черкас Ю.В., Денисенко А.Д., 2001).

**Исследование эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации** осуществлялось в проекции среднемозговой артерии в теменной области мозга крыс внутривенным введением анализаторов: ацетилхолина (АЦХ) (0,01 мг/кг, Acros organics, США); нитроглицерина (0,007мг/кг, МТХ, Москва) и блокатора синтеза нитрооксида – нитро- L - аргинина (10 мг/кг, Acros organics, США) с использованием метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии (Минимакс - Допплер- К, Санкт-Петербург). (Тюренков И.Н. и соавт. 2007).

**Состояние системы микроциркуляции** исследовалось в сосудах брыжейки на 20 день гестации, наркотизированным (хлоралгидрат 400 мг/кг) крысам при помощи ультразвукового доплерографа (Минимакс – Допплер-К, Санкт-Петербург). Для измерения использовался датчик с рабочей частотой 25 МГц. Регистрировались Vas – максимальная систолическая, Vam

- средняя линейные скорости кровотока (см/сек) и соответствующие им объемные скорости кровотока ( $Q_{as}$ ,  $Q_{am}$ ) ( мл/мин)

**Параметры плазменно-коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза** определялись в крови, взятой из брюшного отдела аорты беременных крыс с ЭГ на 20 день гестации. Кровь стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Исследование проводилось на программируемом оптико-механическом коагулометре - Минилаб 701 с использованием наборов для определения протромбинового времени, тромбин-теста, фибриноген – теста, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (производство НПО РЕНАМ, Россия). Антиагрегантная активность изучалась на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220 LA) научно-производственной фирмы «Биола» (г.Москва, Россия) по методу G. V. Vorn модификации З.А. Габбасова. и соавт. (1989). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ («Renal», Венгрия) в конечной концентрации 5 мкМ. Концентрация фактора Виллебранда в крови осуществлялась на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов "Биола" с использованием наборов НПО РЕНАМ (Россия).

**Исследование влияния изучаемых соединений на антитромботическую функцию эндотелия** проводилось на 20 день гестации на модели артериального тромбоза у крыс, который моделировался поверхностным наложением 50% р-ра хлорида железа (III) на адвентицию сонной артерии наркотизированным крысам (хлоралгидрат 400 мг/кг) (Kurcz K.D., 1990). Кровоток в сосуде регистрировался до полной остановки при помощи ультразвукового датчика аппарата Допплер (Минимакс – Допплер-К, Санкт-Петербург).

**Изучение влияния соединений на состояние окислительно-антиокислительной системы крыс с ЭГ.**

Эвтаназия животных проводилось путём декапитации наркотизированных (хлоралгидрат 400 мг/кг) самок. Исследуемые органы - печень, матку, мозг и плаценту -гомогенизировали в дистиллированной воде в соотношении 1:5 в стеклянном гомогенизаторе Поттера объемом 20 мл с тефлоновым пестиком. Клеточный дебрис и ядра осаждали путём центрифугирования в течение 15 минут при 2000 x g.

*Концентрацию конъюгированных диенов* определяли по методу Ушкаловой В.Н. и соавт.(1993). Расчёт концентрации диеновых конъюгатов осуществляли в единицах оптической плотности при длинах волн поглощения 233 и 278 нм на 1 г ткани.

*Концентрацию МДА* определяли по методу Hunter (1963). Расчёт содержания МДА также проводился на 1 г ткани.

*Глутатион-пероксидазную активность* определяли по методу Моина В.М. (1986). Расчёт активности глутатион-зависимых ферментов проводили в моль GSH на 1 г ткани за 1 мин.

*Активность суммарной супероксиддисмутазы (СОД)* оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина по методу Костюка В.А.

(1990). За единицу активности СОД принимали такое количество фермента в 1 мл реакционной смеси, которое вызывало ингибирование реакции окисления кверцетина на 50%.

*Активность каталазы* определяли по методу Королюка М.А. и соавт. (1988). За единицу активности каталазы принимали то количество фермента, которое участвовало в превращении 1мккат перекиси водорода за 1 сек при заданных условиях.

**Величина кислотного гемолиза эритроцитов** оценивалась по методу Терского И.А. и Гительсона И.И. (1961). Кислотную резистентность эритроцитов определяли по времени достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы (T1/2 гемолиза).

**Определение осмотической резистентности эритроцитов** проводили по количеству экстрацеллюлярного гемоглобина (KatoH M., 2001). Процент гемолиза рассчитывался как отношение экстинкции опытной пробы (0,55% раствора натрия хлорида) к экстинкции водного гемолизата.

**В послеродовом периоде проводилось** исследование влияния соединений на развитие сенсорно-двигательных рефлексов, мышечной силы и тонуса потомства от крыс с ЭГ (тесты «отрицательный геотаксис», «избегание обрыва», «мышечная сила»), на поведенческие реакции, уровень тревожности, развитие памяти (тест «открытое поле», «УРПИ») потомства от самок с ЭГ (Хабриев Р.У., 2005).

#### **Методы статистической обработки**

Статистическую обработку результатов исследований проводили в пакете прикладных программ «Statistika 6.0», используя стандартные параметрические и непараметрические методы, с учетом предварительной проверки выборок на нормальность распределения. Согласно характеру полученных данных применяли t-критерий Стьюдента, метод рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерии Ньюмена-Кейлса и Даннета для множественных сравнений, непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения полученных результатов с альтернативной формой реакции применялся точный критерий Фишера (Агафонов А.А. и др., 1991; Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2006).

#### **Результаты и их обсуждение.**

**Исследование влияния производных - ГАМК-соединений РГПУ-147 и РГПУ-189 на артериальное давление (АД) беременных самок** показало, что у животных без ЭГ АД к 20-му дню гестации практически не изменялось, а у самок с ЭГ наблюдалось повышение показателя на 18,2% по сравнению с исходными данными. В опытных группах самок с ЭГ, получавших производные ГАМК – соединения РГПУ-147 и РГПУ-189, а также сулодексид перорально один раз в день ежедневно практически не отличалось от исходного.

В группе животных с ЭГ на 20-й день гестации отмечалось повышение уровня белка в моче в 4,4 раза по сравнению с самками без ЭГ. У самок с ЭГ, получавших РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид, концентрация белка в



суточной моче к концу беременности была в 1,9; 2 и 1,3 раз ниже, чем у животных с ЭГ (таб.1).

Таблица 1.

**Концентрация белка в суточной моче у беременных самок с экспериментальным гестозом.**

| Исследуемые группы               | Концентрация белка в моче, г |                  | Прирост белка, г |
|----------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|
|                                  | До беременности              | 20 день гестации |                  |
| Беременные самки без ЭГ          | 0,005±0,002                  | 0,007±0,003      | 0,002±0,001      |
| Самки с ЭГ+физ р-р               | 0,004±0,002                  | 0,025±0,02       | 0,02±0,01*       |
| Самки с ЭГ+РГПУ-147 (50 мг/кг)   | 0,006±0,002                  | 0,020±0,01       | 0,01±0,004       |
| Самки с ЭГ+РГПУ-189 (15 мг/кг)   | 0,005±0,003                  | 0,015±0,01       | 0,009±0,006**    |
| Самки с ЭГ+сулодексид (30 ЕД/кг) | 0,004±0,002                  | 0,019±0,02       | 0,01±0,006       |

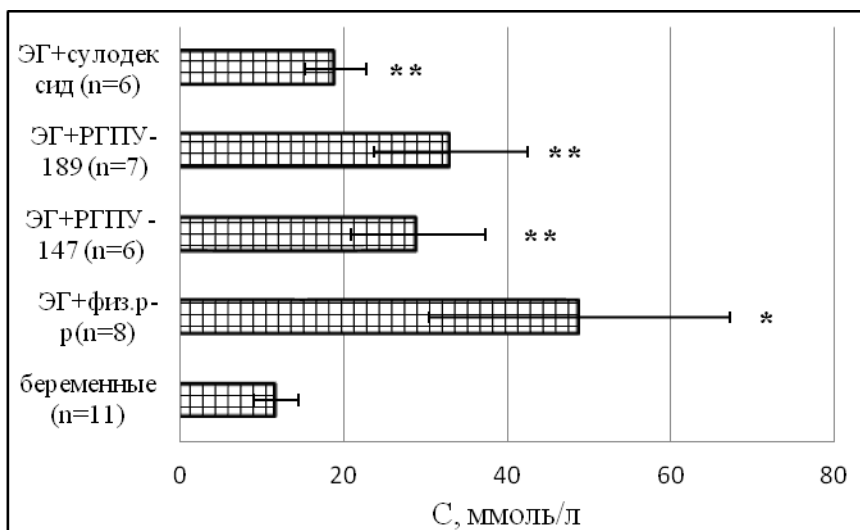
\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ; \*\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента относительно беременных самок с ЭГ.

Масса препаратов мозга, мышц и сальника у самок с неосложненной беременностью снижалась после инкубации при 37<sup>0</sup>С в течение 24 часов на 69,7; 73,8 и 17%, а у животных с ЭГ данный показатель уменьшался на 74,6; 76,3; 25,3% соответственно относительно исходных данных. У самок с ЭГ, получавших в период беременности соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид, выявлена менее выраженная отечность тканей по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, существенное повышение АД, гиперпротеинурия и отек тканей у самок, получавших во время беременности вместо питьевой воды 1,8% р-р NaCl, указывает на развитие у них ЭГ. Самки с ЭГ, которым в период гестации вводили производные ГАМК – соединения РГПУ-147 РГПУ-189, а также сулодексид ограничивают выраженность экспериментального гестоза, о чем свидетельствует отсутствие изменений АД, уменьшение количества белка в моче и степени отека мышечной, жировой тканей и мозга.

**Влияние исследуемых соединений на концентрацию гомоцистеина у самок с ЭГ.\***

По современным представлениям в патогенезе гестоза значительная роль отводится гипергомоцистеинемии. Выявлено, что у самок с ЭГ исследуемый показатель был в 4 раза выше, чем у животных с неосложненной беременностью. В опытных группах самок, получавших производные ГАМК – соединения РГПУ-147 и РГПУ-189, а также сулодексид концентрация гомоцистеина была ниже по сравнению с контрольной группой в 1,7; 1,5 и 2,6 раза соответственно, что свидетельствует об их способности ограничивать выраженность экспериментального гестоза (рис.1).



**Рис.1 Концентрация гомоцистеина в плазме крови животных с ЭГ, получавших соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид**

\* $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента, q-критерию Ньюмена-Кейлса относительно беременных самок без ЭГ.

\*\* $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента, q-критерию Ньюмена-Кейлса относительно самок с ЭГ.

При исследовании влияния производных ГАМК на вынашивание и родоразрешение крыс с ЭГ выявлено, что из 13 родильниц контрольной группы с ЭГ у 4 (30,8%) выявлены случаи мертворождения, у 1 (7,7%) – только живорождения. У 5 из 13 (38,5%) наблюдались случаи неразвивающейся беременности, 2 самки погибли во время беременности (15,4%) и 1 – после родов (7,7%). В группе позитивного контроля у 8 родильниц (в 100% наблюдений) было зарегистрировано рождение живого потомства.

У самок, получавших во время беременности соединение РГПУ-147 в 36,3% случаев (у 4 самок из 11) наблюдалось мертворождение, 2 самки из 11 (18,1%) погибли во время беременности. В группе животных с ЭГ, получавших в период гестации соединение РГПУ-189 мертворождение отмечено у 3 из 11 самок (27,2%), в 18% - неразвивающаяся беременность (2 из 11). В опытной группе животных, получавших сулодексид из 11 животных у 2 (18%) зарегистрированы случаи рождения мертвого потомства. Таким образом, наиболее выраженным гравидопротекторным действием при ЭГ обладают соединения РГПУ-189 и сулодексид несущественно уступает им соединение РГПУ-147.

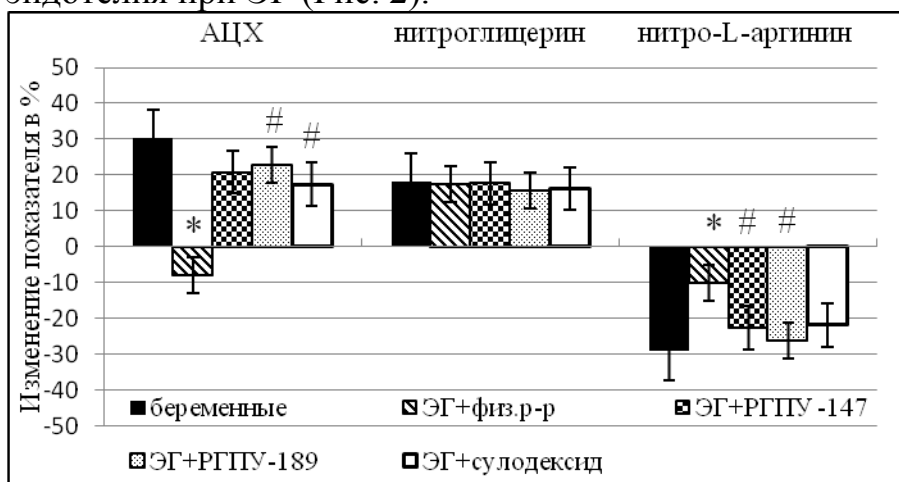
### **Оценка вазодилатирующей функции эндотелия у самок с осложненной беременностью, получавших соединения РГПУ-147 и РГПУ-189**

Выявлено, что у беременных самок без ЭГ в ответ на введение *ацетилхолина* (АЦХ) мозговой кровотока возрос на 30,2% от исходного значения. У самок с экспериментальным гестозом МК снизился на 7,9% ( $p \leq 0,05$ ), что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия в данной группе. У животных с ЭГ, получавших соединения РГПУ – 147, РГПУ – 189 и сулодексид исследуемый показатель увеличился на 20,8 и 22,9 и 15,4% соответственно (Рис.2).

\* Выражаем искреннюю благодарность зав. лаб. фармакокинетики, д.б.н. Смирновой Л.А., с.н.с., к.б.н. Рябухе А.Ф., к.м.н. Кузнецову К.А., Сучкову Е.А. за помощь в проведении исследований.

Для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации использовался *нитроглицерин*, на введение которого отмечалось практически равное увеличение мозгового кровотока у всех опытных и контрольных групп (Рис.2).

На введение *нитро-L-аргинина* – ингибитора NO - синтазы, у беременных самок без ЭГ отмечено падение мозгового кровотока на 29,1%. У самок контрольной группы с ЭГ показатель снижался на 10% ( $p \leq 0,05$ ), что было статистически достоверно меньше, чем у животных с неосложненной беременностью. У самок, получавших соединения РГПУ –147, РГПУ-189 и сулодексид МК снизился на 22,6, 26 и 21,8% соответственно. Таким образом, исследуемые соединения ограничивают нарушение функции эндотелия при ЭГ (Рис. 2).



**Рис.2** Влияние изучаемых соединений на вазодилатирующую функцию эндотелия при ЭГ.

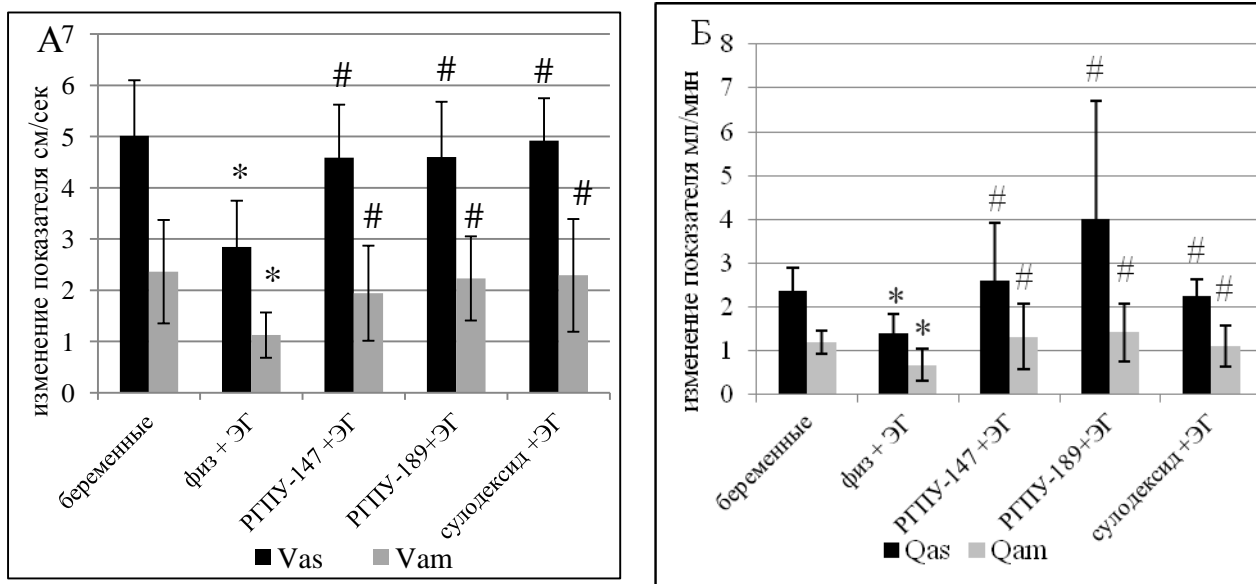
\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ.

### Влияние соединений РГПУ-147 и РГПУ-189 и препарата сравнения сулодексида на микроциркуляцию в сосудах брыжейки крыс при ЭГ.

Дисфункция эндотелия при гестозе, сопровождается изменением показателей микроциркуляции. Выявлено, что у животных с ЭГ максимальная систолическая ( $V_{as}$ ) и средняя ( $V_{am}$ ) линейные скорости кровотока были существенно, на 44 и 52, 5% ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем у самок с неосложненной беременностью. У животных с ЭГ опытных групп, получавших в период гестации соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид исследуемые параметры были статистически достоверно выше на 60,7 и 73,2% ( $p \leq 0,05$ ), 64,2% и 96% ( $p \leq 0,05$ ), 75 и 90% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно (Рис.3А).

Максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) и средняя ( $Q_{am}$ ) объемные скорости кровотока в сосудах брыжейки самок с ЭГ были статистически достоверно на 43,4 и 45% ( $p \leq 0,05$ ) ниже, чем у животных с неосложненной беременностью. В опытных группах, получавших соединения РГПУ-147, РГПУ-189, и препарат сравнения сулодексид показатели скорости кровотока повышались, по сравнению с группой животных негативного контроля на 49,2 и 49,6% ; 65,5 и 53,1%; 38,1 и 40% (Рис.3Б). Таким образом, исследуемые соединения улучшают микроциркуляцию у самок с ЭГ.



**Рис.3** Максимальная систолическая и средняя линейные (А) и объемные (Б) скорости кровотока в брыжеечных сосудах у беременных самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид.

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента, q-критерию Ньюмена-Кейлса относительно беременных самок без ЭГ;

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента, q-критерию Ньюмена-Кейлса относительно самок с ЭГ.

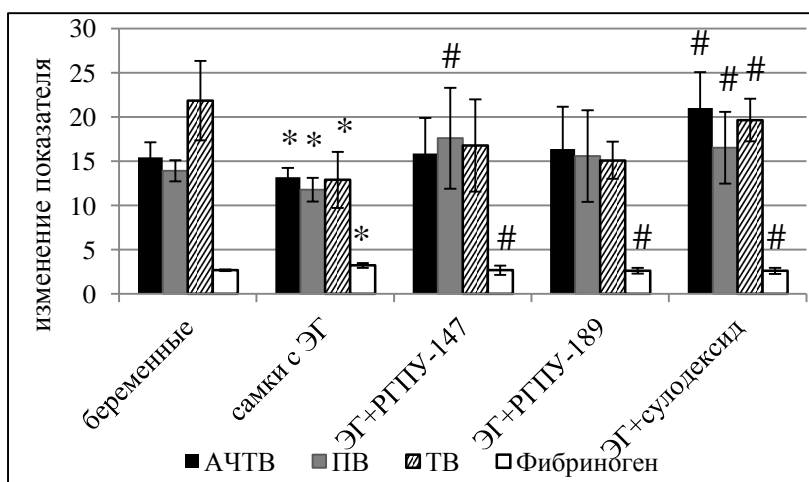
**Оценка влияния соединений РГПУ-147 и РГПУ-189 на плазменно-коагуляционное и сосудисто-тромбоцитарное звенья системы гемостаза при ЭГ.** На фоне ЭГ у самок негативного контроля происходит активации процессов свертывания крови, что проявляется в укорочении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на 14,6%. При этом у животных с ЭГ получавших во время гестации соединения РГПУ-189, РГПУ-147 и сулодексид, АЧТВ было выше на 24,1; 20,3; 59,5% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно (Рис.4).

Протромбиновое время (ПВ) у самок с осложненной беременностью уменьшилось по сравнению с аналогичным показателем животных группы позитивного контроля на 15,3% ( $p \leq 0,05$ ). Это отражает активацию внешнего пути образования тромбина на фоне моделируемой патологии. У животных с ЭГ, получавших соединения РГПУ-189 отмечалось повышение ПВ на 32,2% по сравнению с самками с ЭГ контрольной группы, РГПУ-147 – на 49,3% ( $p \leq 0,05$ ), сулодексида – на 40,2% ( $p \leq 0,05$ ) (Рис.4).

О преобладании процессов гиперкоагуляции у самок с ЭГ свидетельствует также укорочение тромбинового времени на 40,8% по сравнению с самками с неосложненной беременностью. Введение соединений РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексида беременным самкам с ЭГ, вызывало удлинение ТВ на 30,1; 17,1; 52,4% соответственно по сравнению с группой негативного контроля (Рис.4).

Концентрация фибриногена у животных с ЭГ, получавших в период гестации физ.р-р. была на 19,2% ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем у самок с неосложненной беременностью и может свидетельствовать об увеличении

свертываемости крови и риске образования тромбов в группе негативного контроля. Со единения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид снижали концентрацию фибриногена в плазме крови на 16,1; 18,5; 19,1% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно (Рис.4).

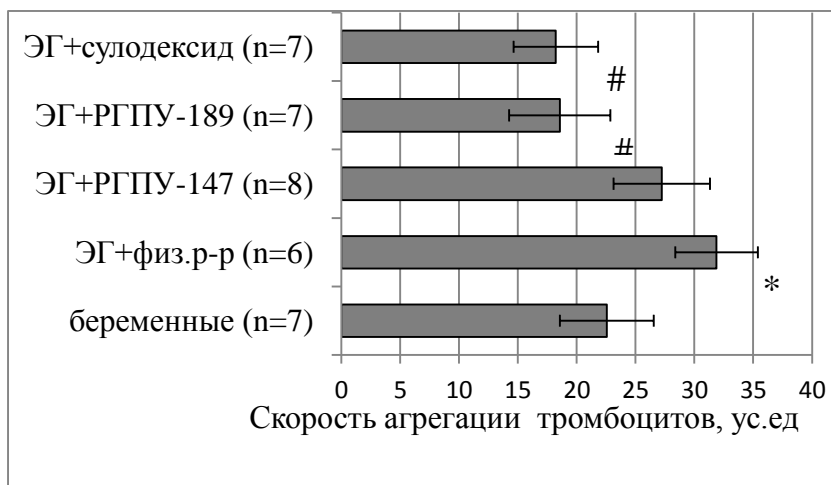


**Рис.4** Влияние производных ГАМК и сулодексида на АЧТВ, ПВ, ТВ и уровень фибриногена у беременных самок с ЭГ.

\* $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ

Выявлено, что скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у беременных самок с экспериментальным гестозом была на 41,4 % ( $p \leq 0,05$ ) выше по сравнению с таковой животных без ЭГ. Все исследуемые вещества снижали скорость агрегации тромбоцитов у самок с ЭГ: РГПУ-147 – на 14,5 %, РГПУ-189 – на 41,7 % ( $p \leq 0,05$ ), сулодексид – на 42,8 % ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с показателем самок с ЭГ контрольной группы (Рис.5).

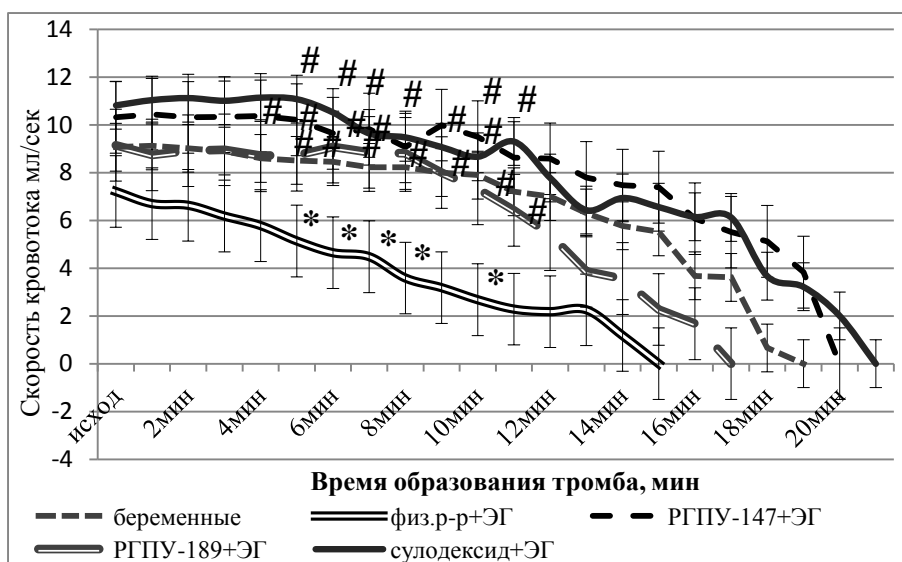


**Рис.5** Влияние производных ГАМК и сулодексида на скорость АДФ - индуцированной агрегации тромбоцитов у беременных самок с ЭГ.

\* $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;

# $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ

При изучении влияния производных ГАМК на скорость тромбообразования у крыс с ЭГ при аппликации 50% раствора хлорида железа (III) на адвентицию сосуда было выявлено, что полное прекращение кровотока происходило уже к 15 минуте, а у животных без ЭГ на 19 минуте. У самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид формирование тромба и прекращение кровотока в сонной артерии отмечалось на 20; 17 и 21 мин ( $p \leq 0,05$ ) соответственно (Рис.6).



**Рис.6** Влияние соединений РГПУ-147, РГПУ-189 и препарата сравнения сулодексида на скорость тромбообразования у беременных самок с ЭГ.

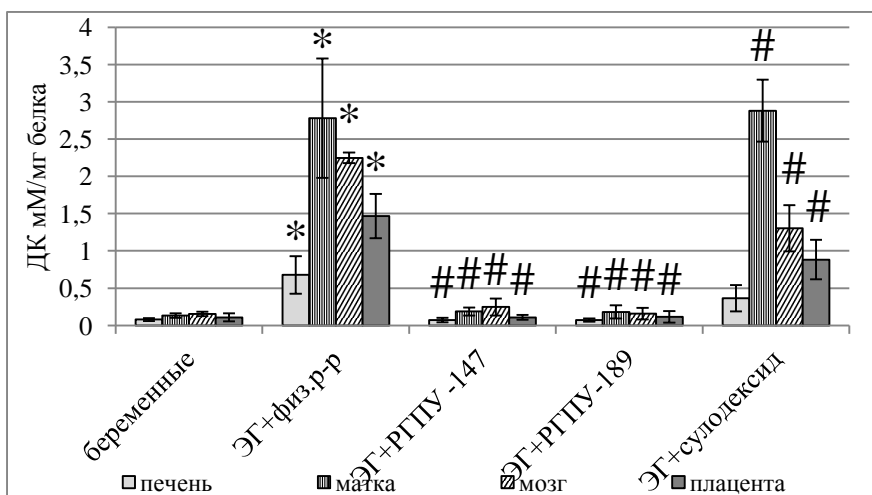
\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ

Маркером нарушения структуры и функции эндотелия является фактора Виллебранда. При определении его концентрации у самок с ЭГ выявлено, что она статистически значимо на 146,7% ( $p \leq 0,05$ , t-критерий Стьюдента, q-критерий Ньюмена-Кейлса) превышает таковую животных с неосложненной беременностью. У самок с ЭГ, получавших во время беременности соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид уровень фактора Виллебранда был на 43,6; 43,8 и 58,1% ( $p \leq 0,05$ , t-критерий Стьюдента, q-критерий Ньюмена-Кейлса) ниже, чем у самок с ЭГ, получавших физ. р-р, что также свидетельствует об эндотелиопротекторном действии исследуемых соединений.

#### **Изменение концентрации ТБК-активных продуктов у крыс с ЭГ под влиянием производных ГАМК.**

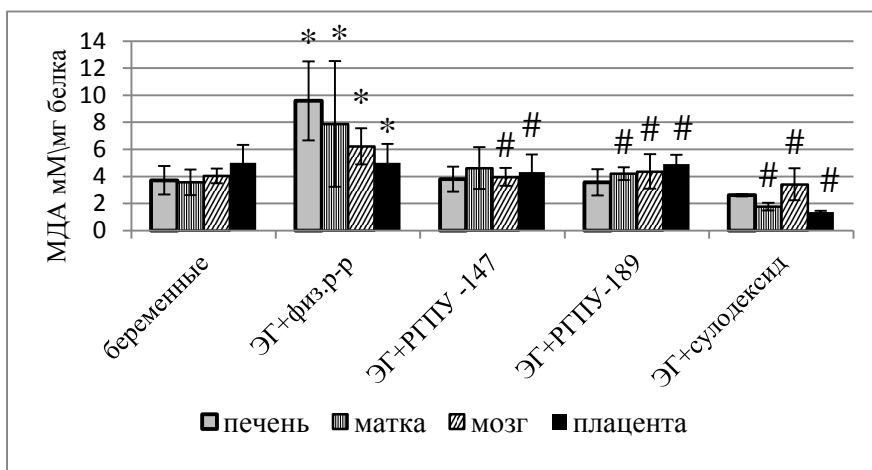
Выявлено, что уровень конъюгированных диенов (первичных продуктов ПОЛ) в гомогенате мозга крыс с ЭГ был в 14,9 раз выше, чем у самок с неосложненной беременностью, в печени – в 8,7 раза, в матке – в 21,4 раза, в плаценте – в 14,6 раза, что свидетельствует о развитии окислительного стресса у самок с ЭГ. У животных с ЭГ, получавших соединения РГПУ-147 и РГПУ-189 концентрация конъюгированных диенов была ниже в гомогенате мозга в 9,3 и 14,2 раз, чем у самок с ЭГ, получавших физ. р-р., в матке и плаценте – в 14,9 и 15,4; 13,6 и 12,7 раз соответственно, а в печени наблюдалось равное снижение – в 9,2 раза. У животных с ЭГ, получавших препарат сравнения сулодексид, концентрация конъюгированных диенов была ниже таковой контрольной группы в мозге, печени и плаценте в 1,72; 1,86; 1,65 раза (Рис.7).



**Рис.7** Влияние исследуемых соединений на концентрацию конъюгированных диенов у крыс с ЭГ

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;  
#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ

Выявлено, что у беременных крыс с ЭГ значительно повышалась концентрация вторичного продукта ПОЛ - малонового диальдегида (МДА), у самок с ЭГ показатель превышал таковой на 53; 156 и 122% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно в мозге, печени и матке беременных самок без ЭГ. У животных с ЭГ, получавших соединение РГПУ-147 концентрация МДА в мозге, печени, матке и плаценте была на 37; 63; 46 и 14% ниже, чем у животных контрольной группы с ЭГ. Соединение РГПУ-189 вызывало снижение МДА на 37; 63 и 46% соответственно в мозге, печени и матке по сравнению с группой негативного контроля. У самок с ЭГ, получавших препарат сравнения сулодексид, уровень МДА был ниже в мозге, печени, матке и плаценте на 45; 72; 78,3 и 74% соответственно (Рис. 8).



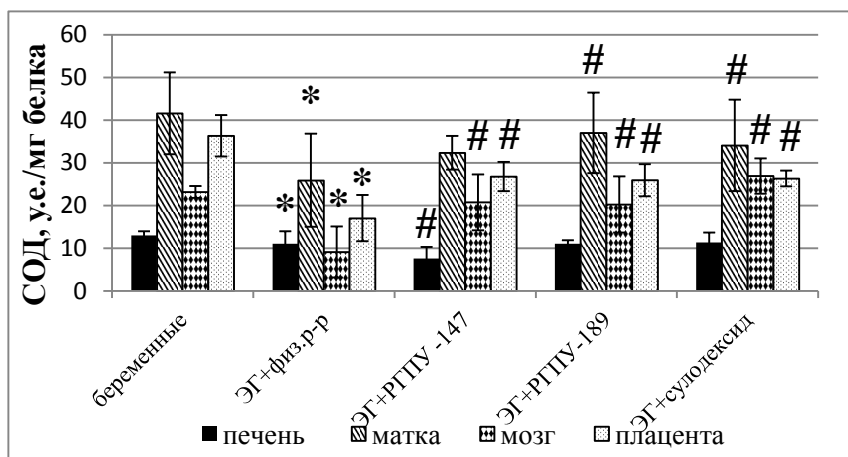
**Рис.8** Влияние производных ГАМК на концентрацию МДА у крыс с ЭГ

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;  
#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ

### Действие исследуемых соединений на активность антиоксидантных ферментов у крыс с осложненной беременностью.

Выявлено, что активность СОД у самок с ЭГ снижалась по сравнению с животными с неосложненной беременностью в мозге на 60,6%, в печени – на 14,6%, в матке - на 37,4%, в плаценте - на 53,2%. У самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения

сулодексид отмечалась достоверно высокая активность СОД по сравнению с контрольной группой животных с ЭГ, получавших физ. р-р (Рис. 9).

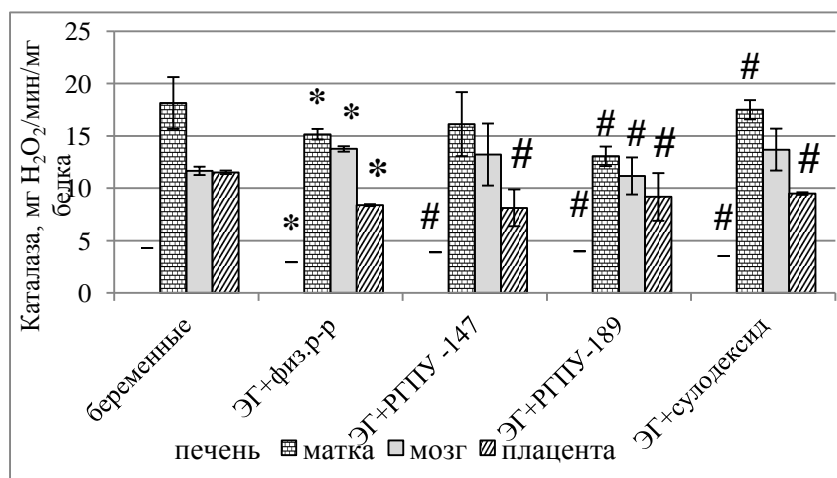


**Рис.9** Влияние исследуемых соединений на активность СОД у крыс с ЭГ.

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ

Активность каталазы у самок с ЭГ снизилась по сравнению с показателем у самок без ЭГ на 31,9% в печени, 16,6% в матке и 27% - в плаценте. У самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-147 и РГПУ-189 активность каталазы возрастала преимущественно в печени – на 33%. Введение сулодексида беременным самкам с ЭГ вызывало повышение активности фермента в печени, матке и плаценте на 19; 15 и 13% соответственно (Рис.10).



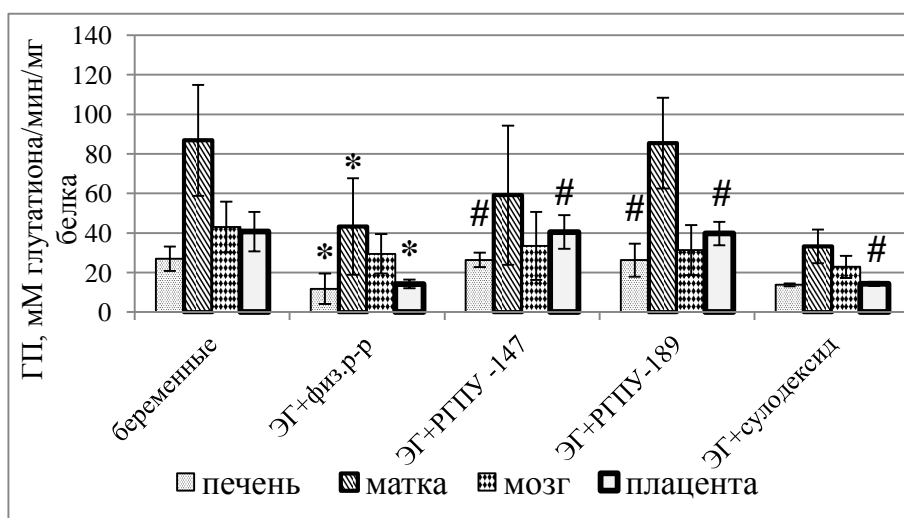
**Рис.10** Влияние изучаемых соединений на активность каталазы у крыс с ЭГ

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ.

У самок с ЭГ активность ГП была снижена по сравнению животными с неосложненной беременностью на 31,7% - в мозге, на 56,4% - в печени, на 50,3% - в матке и на 65,1% - в плаценте. Наибольшая активность фермента у самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-147 отмечалась в печени и плаценте, а у животных получавших соединение РГПУ-189 в печени, матке и плаценте. Препарат сравнения сулодексид слабо влиял на активность ГП, повышая ее только в печени – на 32% (Рис.11).





**Рис.11 Влияние исследуемых соединений на активность ГП у крыс с ЭГ**

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно беременных самок без ЭГ;  
#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы t-критерию Стьюдента относительно самок с ЭГ

### **Мембранопротекторное действие соединений РГПУ-147 и РГПУ-189 в условиях ЭГ на моделях кислотного и осмотического гемолиза.**

Обнаружено, что у самок с ЭГ кислотная резистентность эритроцитов была снижена на 32,3% по сравнению с показателем группы самок без ЭГ. Соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид повышали резистентность мембран эритроцитов к повреждающему действию ЭГ, о чем свидетельствует снижение степени кислотного гемолиза на 48,3 ( $p < 0,05$ ); 45,8 ( $p < 0,05$ ) и 63,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно, у самок с ЭГ по сравнению с контрольной группой животных, получавшей физ. р-р. Выявлено также, что у самок с ЭГ осмотическая резистентность эритроцитов была снижена в 3,1 раза по сравнению с таковой животных с неосложненной беременностью. Введение соединений РГПУ-147, РГПУ-189 и препарата сравнения сулодексида способствовало повышению осмотической устойчивости мембран эритроцитов и снижению степени гемолиза в 2; 2,7 и 1,6 раза по сравнению с контрольной группой животных с ЭГ.

**Действие соединений РГПУ-147 и РГПУ-189 на формирование сенсорно-двигательных рефлексов, мышечную силу и тонус мышц потомства от крыс с ЭГ.** Обнаружено, что потомство от самок с неосложненной беременностью на 8-ой день постнатального развития выполнило тест «отрицательный геотаксис» в 76 % случаев, от самок с ЭГ – в 48 %. В опытных группах, получавших во время гестации соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и сулодексид тест был выполнен у 77,2%, 80%, 85,7% крысят соответственно.

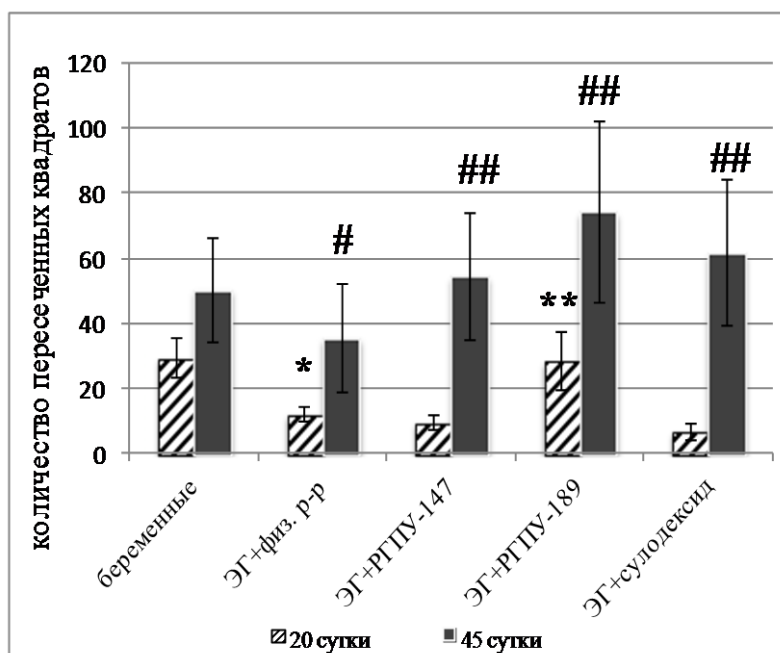
Выявлено, что помет группы самок без ЭГ выполнил тест «избегание обрыва» на 8-е сутки после рождения в 64% случаев, животных группы с ЭГ – в 36%. У самок, которые получали в течение беременности соединения РГПУ-147, потомство выполнило тест в 86%; РГПУ-189 – в 80%, сулодексид – в 82,1% наблюдений. На 15-е сутки крысята от самок с ЭГ тест выполнили в 80 % случаев, в группах получавших соединения РГПУ-147 – в 95,4%, РГПУ-189 и сулодексид в 100% случаев.

В тесте удержания на горизонтальной сетке было зарегистрировано, что мышечный тонус потомства от крыс с осложненной беременностью на

15-е и 40-е сутки после рождения был в 2,4 и 3 раза меньше, чем у крысят, родившихся от самок без ЭГ. Соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид способствуют повышению мышечной силы, на что указывает увеличение времени удержания на горизонтальной сетке потомства на 15-е сутки в 5; 3,25 и 5,3 раза, на 40-е-сутки - в 2,7; 3,4 и 2,7 раза соответственно. Таким образом, соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид оказывают положительное влияние на развитие сенсорно-двигательных рефлексов и мышечную силу крысят, родившихся от самок с ЭГ:

**Оценка влияния соединений на изменение поведенческих реакций, эмоционального состояния, мнестической функции потомства крыс с ЭГ.**

В результате проведенных экспериментов обнаружено, что у потомства крыс с ЭГ на 20-й день постнатального развития горизонтальная двигательная активность в тесте «открытое поле» была в 2,4 раза ниже по сравнению с крысятами, родившимися от самок без ЭГ. Из исследуемых веществ только соединение РГПУ-189, способствовало достоверному увеличению локомоторной активности потомства более, чем в 2 раза, по сравнению с потомством, родившимся от самок с ЭГ. У крысят самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ – 147 и препарат сравнения сулодексид горизонтальная двигательная активность не отличалась от таковой потомства контрольной группы животных с ЭГ. На 45-е сутки после рождения у потомства от самок с ЭГ локомоторная активность также была достоверно в 1,4 раза ниже по сравнению с показателями крысят, родившихся от животных с неосложненной беременностью. Соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид способствовали достоверному повышению горизонтальной двигательной активности у помета крыс с ЭГ в 1,5; 2,1 и 1,7 раза соответственно по сравнению с потомством контрольной группы самок с ЭГ (Рис. 12).



\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок без ЭГ на 20-е сутки после рождения по U-критерию Манна-Уитни.

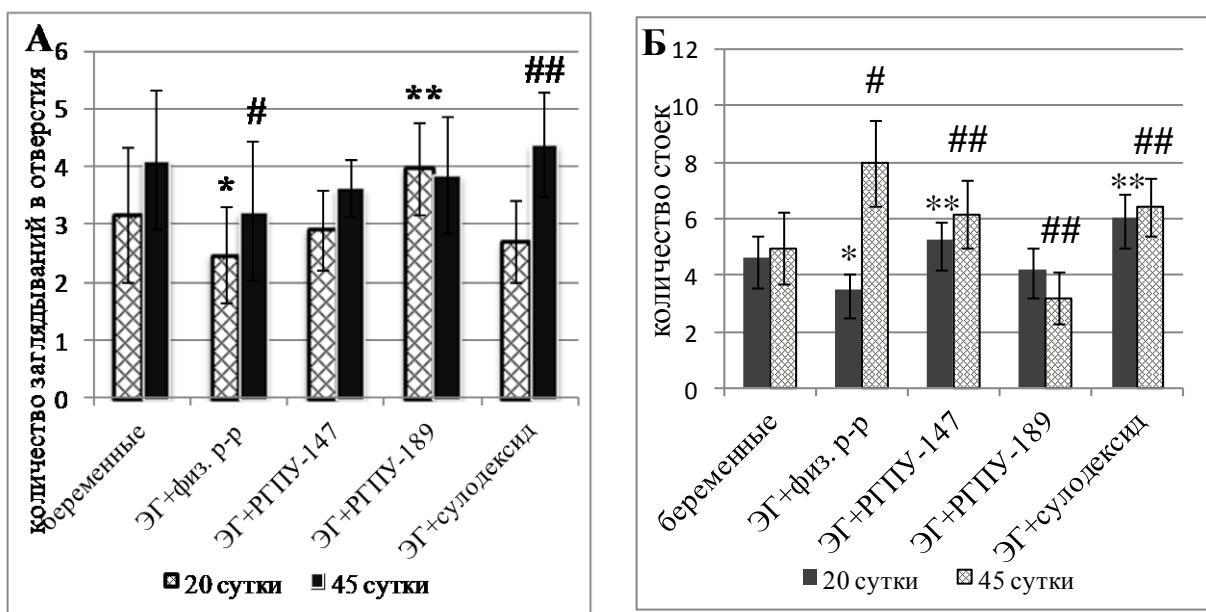
\*\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок с ЭГ контрольной группы на 20-е сутки по U-критерию Манна-Уитни

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок без ЭГ на 45-е сутки по U-критерию Манна-Уитни.

##  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок с ЭГ контрольной группы на 45-е сутки по U-критерию Манна-Уитни.

**Рис.12** Влияние производных ГАМК и препарата сравнения сулодексид на горизонтальную двигательную активность потомства крыс с ЭГ в тесте «открытое поле».

На 20-е сутки постнатального развития в тесте «открытое поле» выявлено снижение ориентировочно-исследовательской активности у потомства самок с ЭГ, на что указывает меньшее в 1,3 ( $p < 0,05$ ) и 1,25 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно количество вертикальных стоек и заглядываний в отверстия по сравнению с показателями крысят, родившихся от животных с неосложненной беременностью. У потомства опытных групп отмечается увеличение ориентировочно-исследовательской активности, о чем свидетельствует в 1,5 ( $p < 0,05$ ) и 1,1 раза большее количество вертикальных стоек и заглядываний в отверстия под влиянием соединения РГПУ-147, в 1,2 и 1,6 ( $p < 0,05$ ) раза под действием соединения РГПУ-189 и в 1,7 ( $p < 0,05$ ) и 1,1 раза под влиянием сулодексид. На 45-е сутки после рождения у потомства самок с ЭГ, получавших физ.р-р. выявлено увеличение количества вертикальных стоек в 1,6 раза по сравнению с потомством самок без ЭГ, однако, преимущественно за счет повышения числа пристеночных стоек, характеризующих ориентировочную реакцию настороженности и тревоги. Количество заглядываний в отверстия остается в 1,3 ( $p < 0,05$ ) раза ниже, чем у потомства самок без ЭГ. Под влиянием соединений РГПУ-147, РГПУ-189 и препарата сравнения сулодексид, количество пристеночных вертикальных стоек снижается в 1,3; 2,5 и 1,2 раза, соответственно, а количество заглядываний увеличивается в 1,1; 1,2 и 1,3 ( $p < 0,05$ ) раза, что также указывает на повышение ориентировочно-исследовательской активности у крысят под действием веществ (Рис. 13 А,Б).



**Рис.13** Влияние производных ГАМК и препарата сравнения сулодексид на ориентировочно-исследовательскую активность (количество заглядываний в отверстия (А), вертикальных стоек (Б)) потомства крыс с ЭГ в тесте «открытое поле»

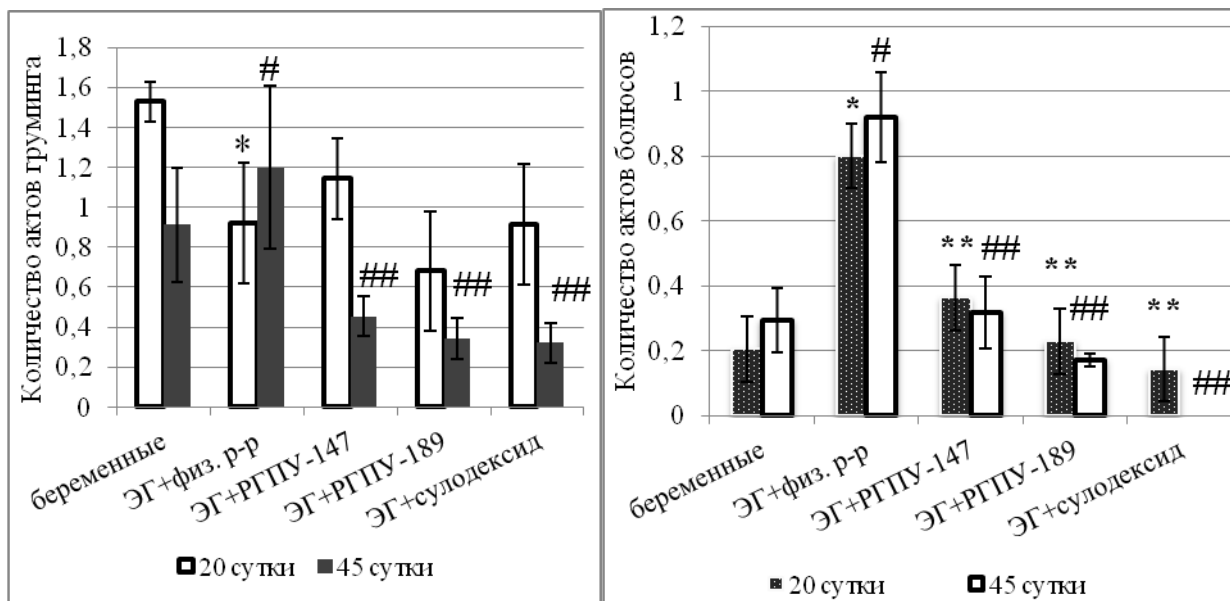
\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок без ЭГ на 20-е сутки после рождения по U-критерию Манна- Уитни.

\*\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок с ЭГ контрольной группы на 20-е сутки по U-критерию Манна- Уитни

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок без ЭГ на 45-е сутки после рождения по U-критерию Манна- Уитни.

##  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок с ЭГ контрольной группы на 45-е сутки по U-критерию Манна- Уитни

В тесте «открытое поле» выявлено, что на 20 день постнатального развития у потомства животных с ЭГ количество актов кратковременного (тревожного) груминга было в 1,6 раза меньше, чем у потомства от животных без ЭГ. При этом число фекальных болюсов (вегетативного коррелята тревожного поведения) было в 4 раза больше, чем у потомства от самок без ЭГ. Результаты могут свидетельствовать о диссоциации между эмоциональным состоянием и вегетативными проявлениями у крысят, родившихся от самок с ЭГ. На 45-й день после рождения количество актов кратковременного груминга и фекальных болюсов в тесте «открытое поле» было в 1,3 и 3,2 раза соответственно выше у потомства крыс с ЭГ по сравнению с крысятами, родившимися от животных с нормально протекающей беременностью, что свидетельствует о повышенном уровне тревожности у них. Соединения РГПУ-147, РГПУ-189 способствовало снижению эмоциональной активности потомства, на что указывает уменьшение числа актов кратковременного груминга и фекальных болюсов соответственно в 2,7 и 3; 3,5 и 5,4 раза. Препарат сравнения сулодексид вызывал уменьшение числа актов кратковременного груминга в 3,7 раза, полное отсутствие фекальных болюсов в тесте «открытое поле» на 45-й день после рождения, что также указывает на снижение эмоциональной реактивности под его влиянием (Рис. 14 А, Б).



**Рис.14** Влияние производных ГАМК и препарата сравнения сулодексид на уровень тревожности (количество актов кратковременного груминга (А), число актов фекальных болюсов (Б)) потомства от крыс с ЭГ в тесте «открытое поле»

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок без ЭГ на 20-е сутки после рождения по U-критерию Манна- Уитни.

\*\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок с ЭГ контрольной группы на 20-е сутки после рождения по U-критерию Манна- Уитни

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок без ЭГ на 45-е сутки после рождения по U-критерию Манна- Уитни.

##  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок с ЭГ контрольной группы на 45-е сутки после рождения по U-критерию Манна- Уитни

В таб. 2 отражены данные, свидетельствующие о позитивном влиянии исследуемых соединений на когнитивные функции потомства крыс с ЭГ по тесту УРПИ

Таблица 2.

**Влияние производных ГАМК и препарата сравнения сулодексид на динамику обучаемости и памяти у потомства от самок с ЭГ в тесте УРПИ.**

| Группы животных | Обучение рефлексу избегания |                      |             | Воспроизведение рефлекса избегания через 48 часов после обучения |                    |            |
|-----------------|-----------------------------|----------------------|-------------|--|--------------------|------------|
|                 | ЛП первого захода в ТО      | Количество о заходов | Время в ТО  | ЛП первого захода в ТО   | Количество заходов | Время в ТО |
| Без ЭГ          | 34,4±15,7                   | 1,1±0,32             | 66,1±18,3   | 267,3±71,9   | 0,2±0,4            | 5,29±13,9  |
| ЭГ+ физ.p-p     | 49,8±14,5*                  | 1,4±0,64*            | 105,6±22,8* | 179,6±70*  | 1,32±1,28*         | 64,6±67,6* |
| ЭГ+РГПУ-147     | 45,9±17,4                   | 1,21±0,42            | 67,6±10,9#  | 257±82,7#  | 0,31±0,64#         | 19,6±45,5# |

|                |           |            |           |             |            |            |
|----------------|-----------|------------|-----------|-------------|------------|------------|
| ЭГ+РГПУ-189    | 45,5±20,6 | 1,13±0,35  | 64,7±8,0# | 241±77,3#   | 0,47±0,86# | 12,5±29,1# |
| ЭГ+сулодек сид | 28,9±16,6 | 1,14±0,36# | 65,8±9,1# | 258,1±96,4# | 0,39±0,91# | 15,2±38,7# |

\*  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок без ЭГ (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений).

#  $p \leq 0,05$  различия статистически значимы относительно потомства от самок контрольной группы с ЭГ (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений).

## ВЫВОДЫ

1. Производные ГАМК- соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид существенно ограничивают выраженность экспериментального гестоза, предупреждают повышение АД, ограничивают протеинурию в 1,9; 2 и 1,3 и гипергомоцистеинемию в 1,7; 1,5 и 2,6 раза соответственно, уменьшают степень отечности мозга, мышечной и жировой тканей, снижают мертворождаемость потомства и гибель беременных самок.
3. Исследуемые соединения и препарат сравнения сулодексид в значительной мере уменьшают падение вазодилатирующей функции эндотелия при экспериментальном гестозе, что проявляется в более выраженном, чем у контрольных животных увеличении МК в ответ на введение АЦХ (стимулируемое увеличение выработки оксида азота) и существенном снижении показателя в условиях блокады синтеза NO нитро-L-аргинином (что отражает базальный уровень продукции оксида азота).
4. Соединения РГПУ-147 и РГПУ-189 у животных с ЭГ выражено улучшают антитромботическую функцию эндотелия, снижают активацию свертывания крови по внешнему и внутреннему пути, скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, образования тромба при аппликации 50% раствора хлорида железа (III) на адвентицию сонной артерии, концентрацию фактора Виллебранда в плазме крови самок с экспериментальным гестозом. По эффективности исследуемые соединения незначительно уступают препарату сравнения сулодексиду.
5. Исследуемые производные ГАМК – соединения РГПУ-147, РГПУ-189 и препарат сравнения сулодексид примерно в равной степени ограничивают развитие окислительного стресса в условиях ЭГ, что проявляется в ингибировании процессов ПОЛ (снижении концентрации конъюгированных диенов, кетодиенов и МДА в исследуемых органах) и активации антиоксидантных ферментов, повышают резистентность мембран эритроцитов к повреждающим агентам.
6. Исследуемые соединения улучшают развитие сенсорно-двигательных рефлексов и мышечной силы у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, способствуют увеличению локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, снижению уровня тревожности, оказывают положительное мнемотропное действие.

**Список опубликованных работ 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. – Т.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 женские болезни. - 2012. - №4. - С.119-123.
6. Тюренков, И.Н. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производных ГАМК / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, Т.А. Попова, Л.Б. Иванова, И.И. Прокофьев, О.В. Гуляева, Л.И. Штепа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.155, № 3. - С.340-341.
7. Перфилова, В.Н. Влияние производных ГАМК на родоразрешение крыс с экспериментальным гестозом / В.Н. Перфилова, Л.Б. Иванова // Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 40-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета «Современная фармацевтическая наука и практика: традиции, инновации, приоритеты» Сборник материалов. – Самара. - 2011. - С. 227-229.
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. Влияние солей фенибута на функцию почек при экспериментальном гестозе / Л.Б. Иванова, В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков //

XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Сборник материалов. - Москва. - 2011. – С. 443.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Иванова, Л.Б. Состояние процессов свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производного ГАМК – соединения РГПУ-189 / Л.Б. Иванова, В.Н. Перфилова // VII Международная Пироговская Конференция студентов и молодых ученых, секция Медико-биологических проблем. Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание. – М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Миздравсоцразвития России. - 2012, Специальный выпуск №1. – С. 256-257.

15. 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.

16. Карамышева, В.И. Влияние производного ГАМК, соединения РГПУ-151, на состояние гемостаза при экспериментальном гестозе / В.И. Карамышева, Л.Б. Иванова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. Приложение. (Материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств»). – Волгоград. – 2012. - С. 145-146.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АОС - антиоксидантная система

АЦХ - ацетилхолин

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

ГАМК-гамма-аминомасляная кислота

ГТ – глутатионпероксидаза

ДК - диеновые конъюгаты

МДА – малоновый диальдегид

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ТВ - тромбиновое время

УРПИ - условная реакция пассивного избегания

ЭГ - экспериментальный гестоз