ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

МИХАЙЛОВА ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА

КОРРЕКЦИЯ ПРОИЗВОДНЫМИ НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ ОТКЛОНЕНИЙ В ПСИХИЧЕСКОМ И ФИЗИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ ПОТОМСТВА ОТ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГЕСТОЗОМ

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
доктор биологических наук
Перфилова Валентина Николаевна

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
Тюренков Иван Николаевич

ВОЛГОГРАД - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ……..…...…2

ВВЕДЕНИЕ……...4

ГЛАВА 1. Патогенез гестоза (преэклампсии) и его влияние на психосоматическое развитие потомства в постнатальном периоде (обзор литературы).....12

1.1.Патогенез гестоза (преэклампсии) ……..…...12

1.2. Медиаторные системы мозга в онтогенезе…….……18

1.2.1. Глутаматергическая и ГАМК-ергическая системы плода …….……19

1.2.2. Моноаминергические системы плода……..…….21

1.2.3. Холинергическая система плода …….…..22

1.2.4. Серотонинергическая система плода …….....24

1.2.5. Дофаминергическая система плода …….…….25

1.3.Последствия гестоза (преэклампсии) для детей……...…26

1.3.1. Влияние гестоза (преэклампсии) на физическое развитие ребенка……...26

1.3.2. Влияние гестоза (преэклампсии) на психическое развитие ребенка…..……28

1.3.3. Риск возникновения патологии сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем в постнатальном периоде у детей, рожденных от матерей с гестозом (преэклампсией)…….……...30

1.3.4. Влияние гестоза (преэклампсии) на обмен веществ и развитие воспаления у детей……..…. 34

1.4. Гравидо- и нейропротекторное действие производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот…….36

ГЛАВА 2. Материалы и методы…….……..43

ГЛАВА 3. Постнатальное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом, получавших производные гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот…….55

3.1. Изучение влияния исследуемых соединений на артериальное давление, уровень белка в моче, вынашивание и родоразрешение крыс с экспериментальным гестозом (преэклампсией)…….55

3.2.Физическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом, получавших во время гестации исследуемые соединения ……59
3.3. Формирование сенсорно-двигательных рефлексов у потомства крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид в течение беременности ……62
3.4. Психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом, получавших исследуемые соединения ……..70
3.5. Исследование функционирования нейромедиаторных систем у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение беременности производные глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот ……...89
3.6. Состояние липидного, углеводного обмена и выделительной функции почек у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение гестации исследуемые соединения ……....98
3.6.1. Исследование липидного обмена у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение беременности производные ГАМК и глутаминовой кислоты ……99
3.6.2. Состояние углеводного обмена у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение беременности соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид ……...101
3.6.3. Изучение выделительной функции почек у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавши в течение беременности исследуемые соединения ……...104
ГЛАВА 4. Исследование влияния производных глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот на психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом при введении их в постнатальном периоде..……....109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..…….…….…127
ВЫВОДЫ……..……..138
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……..…..142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Гестоз (преэклампсия, ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности. Как самостоятельное мультифакториальное заболевание, либо сочетанная патология, он зачастую служит основной причиной преждевременных родов, представляет серьезную опасность для жизни и здоровья матери и плода (Lindheimer M.D., Umas Y.G. 2006; Powers R.W., Speer P.D., Frank M.P. et al., 2008). ПЭ встречается у 6–8% беременных в развитых странах и превышает 20% в развивающихся. В России частота гестоза из года в год увеличивается и, по последним данным, составляет от 2 до 14% у практически здоровых беременных и значительно возрастает (до 40% и более) при наличии у них сопутствующих заболеваний (Павлов О.Г., 2006; Сидорова И.И., 2007; Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008; Справочные данные Минздравсоцразвития РФ, 2008; Торчинов А.М., Кузнецов В.П., Джонбобоева Г.Н. и др., 2010).

Несмотря на большое количество исследований по изучению патогенеза преэклампсии, до сих пор нет единого мнения о том, что является пусковым или основным механизмом развития этого осложнения беременности. В последнее время ключевую роль в генезе гестоза отводят дисфункции эндотелия (Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008; Стрижаков А.Н., Добровольская И.В., Игнатко И.В., 2011; Покровский М.В., Погорелова Т.Г., Гуреев В.В. и др., 2012; Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H., 2007; Yanxia L., Li N., Liu X. et al., 2008), вызывающей вазоспазм, увеличение системного сосудистого сопротивления, повышение артериального давления, нарушение функции почек, развитие отеков, активацию коагуляционной системы, окислительный стресс, нарушение микроциркуляции в системе «мать-плацента-плод», ишемию тканей, возникновение риска отслойки плаценты, что может быть причиной хронической гипоксии и гипертрофии плода (Евтушенко И.Д., Радионченко А.А., Красноносеньких Т.П., 2003; Sibai B., 2005; Sedeek M., Dekker G., Kupfermins M., 2008; McCoy S., Baldwin K., 2009; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 2012). Как следствие, у детей обнаруживается синдром задержки ро-

ста, в тяжелых случаях – дистресс и внутриутробная гибель, повышается вероятность развития заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной и других систем в постнатальном периоде (Low J.A., 2004; Wallis A.B., Saftlas A.F., Hsia J. et al., 2008; Khashu M., Narayanan M., Bhargava S., Osiovich H., 2009). При гестозе нередко отмечается гипергомоцистеинемия, а в сочетании с недостаточностью маточно-плацентарного кровотока, гипоксией и повышением продуктов перекисного окисления липидов возрастает риск повреждения нервной системы плода, появления широкого спектра отдаленных психомоторных расстройств, таких как синдром дефицита внимания, детский церебральный паралич с двигательными, коммуникативными и интеллектуальными расстройствами (Барашнев Ю.И., 2005; Абдаладзе Н.С., 2011; Grace T., Bulsara M., Pennell C. et al., 2014).

Применяемые виды консервативной терапии ПЭ не всегда дают положительный эффект, а по данным некоторых авторов 15-25% беременных остаются к ним резистентными (Ержан З.Е., Раева Р.М., Моцкалова Г.Н. и др., 2013; Alanis M.C., Johnson D.D., 2008). Часто происходит прогрессирование гестоза и возникает необходимость досрочного родоразрешения (Ветров В.В., 2000; Шейкина Т.В., Рогачевский О.В., Пучко Т.К. и др., 2011). В этой связи актуальным является направленный поиск лекарственных средств для профилактики и лечения ПЭ у беременных, а также коррекции состояния новорожденных.

Во многих исследованиях, включая выполненные на кафедре фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, показано, что различные производные гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот, а также соединения РГПУ-135, РГПУ-238 и РГПУ-242, обладают нейропротекторными, вазодилатирующими, гипотензивными, антиоксидантными, антиагрегантными свойствами, ограничивают процессы перекисного окисления липидов на различных моделях патологий (Карагезян Г.К., Топузян В.О., Овакимян С.С. и др., 2008; Бородкина Л.Е., 2009; Перфилова В.Н., 2009; Робертус А.И., 2010; Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Перфилова В.Н. и др., 2012; Филатова Н.М., 2012; Тюренков И.Н., Перфилова

В.Н., Попова Т.А. и др., 2013; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б. и др., 2014; Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е. и др., 2014; Киселев А.В., 2014). Это позволяет предположить, что вещества с таким спектром фармакологической активности могут предупреждать развитие экспериментального гестоза (преэклампсии) у самок крыс и постнатальных осложнений у потомства, что и обусловило выбор их для исследования.

Степень разработанности проблемы

Изучением этиологии, патогенеза, диагностики и коррекции ПЭ, а также влияния данного осложнения на организм плода в течение длительного времени занимаются отечественные и зарубежные ученые (Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., Стрижаков А.Н., Сухих Г.Т., Шалина Р.И., Барашнев Ю.И., Кулаков В.И., Покровский М.В., Böger R.H., Brandâo A.H.F, Beausejour A., Eiland E., Nzerue C., Davison J.M., Hermes W. и др.). Выявлено, что последствиями гестоза могут быть задержка роста плода, рождение недоношенных детей, гибель антенатально или в младенчестве (Khashu M., Narayanan M., Bhargava S. et al., 2009; Berg C.J., Mackay A.P., Qin C. et al., 2009; Duley L., 2009; Simmons R.A., 2009; Tuovinen S., Räikkönen K., Kajantie E. et al., 2010; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 2012). В постнатальном периоде у детей отмечается повышенный риск развития патологий органов и систем (Рогалёва Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Короленко Т.Г. и др., 2008; Самсонова Т.В, 2009; Plank C., Oestreicher I., Hartner A. et al., 2006; Simmons R.A., 2009; Suppo de Souza R.L.M., Bentlin M.R., Trindade C.E., 2012). Несмотря на длительное изучение ПЭ и ее осложнений, недостаточно внимания уделяется проблемам и перспективам поиска новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов для профилактики и лечения гестоза у беременных, а также коррекции состояния детей, рожденных от матерей с этой патологией.

Цель исследования

Разработка на основе новых производных нейроактивных аминокислот веществ, предупреждающих осложнения экспериментального гестоза (ЭГ) у потомства в пре- и постнатальном периоде.

Задачи исследования

1.Изучение влияния соединений РГПУ-135 и РГПУ-242 на артериальное давление, концентрацию белка в моче, вынашивание и родоразрешение крыс с ЭГ.

2.Оценка физического развития и скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов потомства от крыс с ЭГ, получавших исследуемые производные глутамата и ГАМК в течение гестации.

3.Изучение когнитивных функций, эмоциональной и ориентировочно-исследовательской активности крысят, рожденных самками с ЭГ, получавшими во время беременности соединения РГПУ-135, РГПУ-242.

4.Исследование функционального состояния ГАМК -, холин- и дофаминергической систем потомства от самок с ЭГ, получавших исследуемые производные глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот в период гестации.

5.Изучение показателей липидного, углеводного обмена, а также выделительной функции почек у потомства самок с ЭГ, получавших исследуемые соединения.

6.Оценка изменений показателей когнитивных функций, эмоционального состояния, ориентировочно-исследовательского поведения, двигательной активности потомства от самок с ЭГ, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242 с 30 по 60 день постнатального развития.

Новизна исследования

Впервые получены данные о действии производных ГАМК и глутаминовой кислоты - соединений РГПУ-135 и РГПУ-242 на развитие экспериментального гестоза у самок-крыс и показатели физического развития: прорезывание резцов, открытие глаз, созревание сенсорно-двигательных рефлексов - слуховой, обонятельной чувствительности, вестибулярной реакции, координации движений, силы и тонуса мышц у крысят от самок с ЭГ, получавших исследуемые соединения в период гестации. У потомства крыс опытных групп отмечен низкий уровень тревожности, более высокие показатели процессов обучения, памяти и функционирования дофамин-, ГАМК- и холинергической нейромедиаторных систем по

сравнению с потомством от самок с ЭГ контрольной группы. Обнаружено, что соединение РГПУ-242 снижает уровень тревожности, а соединение РГПУ-238 способствует формированию и сохранению памятного следа при введении их потомству от самок с ЭГ с 30-го по 60-й день постнатального периода.

Научно-практическая ценность работы

В результате исследования выявлено соединение РГПУ-242, способствующее, при введении его самкам с ЭГ в период гестации, ограничению у них артериальной гипертензии и протеинурии, снижению числа случаев рождения мертвого потомства и гибели его в послеродовом периоде, ускорению сроков созревания сенсорно-двигательных рефлексов, улучшению физического и психического развития потомства в постнатальном онтогенезе. Соединение под лабораторным шифром РГПУ-238 оказывает позитивное влияние на когнитивные функции потомства при введении его крысятам в постнатальном периоде. Результаты работы дают возможность обосновать перспективность создания на основе соединения РГПУ-242 средства для профилактики и лечения преэклампсии у беременной, а на основе соединения РГПУ-238 – для коррекции когнитивных функций у детей, рожденных от матерей с ПЭ.

Реализация результатов

Результаты проведенного исследования включены в материалы лекций и практических занятий для студентов на кафедре фармакологии ВолгГМУ, Пятигорского медико-фармацевтического института, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» и для интернов и слушателей факультета усовершенствования врачей и провизоров на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ. Методические подходы к поиску и доклиническому фармакологическому изучению веществ, способных ограничивать повреждающее действие экспериментального гестоза на организм самки и потомства, используются в научно-исследовательской работе кафедр фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ, НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, кафедре фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института.

Методология и методы исследования

В исследовании использован комплексный подход к изучению влияния веществ на развитие экспериментального гестоза у крыс, моделированного заменой питьевого режима на 1,8 % раствор натрия хлорида с 7-го по 21-й день гестации, проявляющегося повышением артериального давления, протеинурией и высоким числом мертворождений, а также отклонениями в психосоматическом развитии потомства в постнатальном онтогенезе. В качестве объектов исследования выступали белые беспородные крысы-самки в возрасте 4-5 месяцев и их потомство от момента рождения и до 10 месяцев. Показатели физического развития крысят регистрировались со 2-го по 80-й день постнатального периода, показатели психического развития- с 20-го дня до 10 месяцев. Изучение влияния производных глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот на течение беременности, родоразрешение и постнатальное развитие потомства от самок с ЭГ проводилось с использованием методических рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств (Миронов А.Н., Бунатян Н.Д., 2012) с применением соответствующих методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1.Поиск среди производных ГАМК и глутаминовой кислоты веществ, ограничивающих повреждающее действие экспериментального гестоза, является перспективным направлением создания новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов для коррекции отклонений развития потомства в послеродовом периоде.

2 .У потомства крыс – самок с ЭГ, получавших в период гестации соединение РГПУ-242, формирование сенсорно-двигательных рефлексов: слуховой, обонятельной чувствительности, вестибулярной реакции, координации движений, силы и тонуса мышц отмечается значительно раньше, чем в группе негативного контроля.

3.Соединение РГПУ-242, вводимое самкам с ЭГ в течение беременности, оказывает положительное влияние на показатели физического развития у потомства, способствует более раннему прорезыванию резцов и открытию глаз.

4.У помета самок с ЭГ, получавших с 7-го по 21-й день гестации соединение РГПУ-242, отмечался более низкий уровень тревожности и более высокие показатели когнитивных функций по сравнению с животными негативного контроля.

5. Соединение РГПУ-238, вводимое потомству от самок с ЭГ с 30 по 60 день постнатального периода, облегчает у него процессы обучения, улучшает память.

Личный вклад

Автором самостоятельно обобщены и проанализированы данные литературы по проблеме, выполнена экспериментальная часть работы, проведены статистическая обработка и описание результатов исследования. Автор принимал участие в формулировке задач, выводов и научно-практических рекомендаций. При его участии проведен подбор методов исследования, разработаны протоколы экспериментов, дизайн исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов исследования подтверждается значительным объемом экспериментальных данных, применением современного, высокотехнологичного оборудования, адекватных общепринятых методов и критериев статистической обработки данных. Материалы работы докладывались и обсуждались на V международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2013» (Санкт-Петербург, 2013, диплом I степени), VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, организуемой Воронежским, Курским и Казанскими медицинскими ВУЗами (Воронеж, 2014), 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2014, диплом III степени). По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 8 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций и списка

литературы, включающего 299 источников, из них 135 отечественных и 164 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 39 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТОЗА (ПРЕЭКЛАМПСИИ) И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1.Патогенез гестоза (преэклампсии)

В настоящее время существует несколько теорий, описывающих первопричины возникновения преэклампсии (ПЭ). В первую очередь, это теория о генетической детерминированности заболевания. Показано, что ПЭ чаще развивается у пациенток с лейденской мутацией (мутация V фактора свертывания крови, вызывающего наследственную тромбофилию) (Kang A., Struben H., 2008). При гестозе часто наблюдаются нарушения в своевременной активации генов белков, участвующих в развитии беременности и изменения в темпах их синтеза (Chen C.P., Chen L.F., Yang S.R. et. al., 2008). Кортико-висцеральная теория описывает невроз беременных как основную причину развития гестоза. В результате невроза происходит нарушение физиологических связей между корой головного мозга и подкорковыми структурами, ведущие к изменениям в системе кровообращения (Волков А.Е., 1995). В эндокринной теории подчеркивается, что развитию ПЭ способствует повышенная активность гипофиза и надпочечников, синтезирующих избыточное количество вазопрессина, антидиуретического гормона и кортизола. Это, в свою очередь, приводит к задержке жидкости в организме и увеличению тонуса кровеносных сосудов (Selye H.A., 1950; Krentz A.J., Redman H., Taylor K., 1994; Page N.M., 2002). Иммунологическая теория основывается на позиции, что ткань трофобласта является антигеном, в результате чего организм матери начинает вырабатывать различные антитела и иммунные комплексы, которые могут нарушать нормальную работу органов материнского организма, в частности почек и печени, что вызывает симптоматику ПЭ (Haller H., Ziegler E.M., Homuth V., 1997; Luppi P., Deloia J.A., 2006; Beausejour A., Bibeau K., Lavoie J.C., 2007). Плацентарная теория развития ПЭ предполагает, что симптомы данной патологии появляются в результате нарушения плацентации, при этом различные гуморальные факторы, выделя-

емые плацентой, приводят к изменениям в организме матери (Кулида Л.В., Панова Л.П., Перетятко Л.П., 2008; Сидорова И.С., Макаров И.О., Шеманаева Т.В. и др., 2008; Fisher S.J., McMaster M., Roberts M., 2009). Наиболее актуальной на сегодняшний день является теория эндотелиальной дисфункции (Блощинская И.А., Петричко Т.А., Давидович И.М., 2003; Радзинский В.Е., Галина Т.В., 2007; Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008; Стрижаков А.Н., Добровольская И.В., Игнатко И.В., 2011; Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J. et al., 2004; Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H. 2007; Yanxia L., Li N., Li Y. et al., 2008), которая основывается на том, что в отличие от нормальной беременности, ПЭ характеризуется обширным повреждением эндотелия сосудов, генерализованным вазоспазмом, изменением липидного профиля, активацией коагуляционной системы, увеличением системного сосудистого сопротивления, сильным окислительным стрессом, плацентарной гипоксией и/или ишемией, усилением воспалительного ответа, частым развитием HELLP-синдрома (hemolysis (гемолиз), elevated liver enzymes (увеличение активности печеночных ферментов) low platelet count (тромбоцитопения)). Высвобождение растворимых факторов ишемизированной плацентой в плазму матери играет центральную роль в развитии эндотелиальной дисфункции (Sedeek M., Gilbert S., Lamarca B.B. et al., 2008; McCoy S., Baldwin K., 2009; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 2012).

Раннее начало ПЭ может быть результатом поражения ворсинок цитотрофобласта или дифференциации синцитиотрофобласта, в то время как позднее начало является следствием внешних факторов, которые создают перегрузки в плацентарных апоптозных фрагментах (Huppertz B., 2008). Во время нормального развития плаценты, цитотрофобласт вторгается в материнские спиральные артериолы и полностью реконструирует их в крупные емкостные сосуды с низким сопротивлением (Gerretsen G., Huisjes. H.J., Elema J.D., 1981). Это эндоваскулярное вторжение цитотрофобласта предусматривает изменения не только в эндотелии, но и в мышечном слое сосудов. При ПЭ наблюдается поверхностное внедрение цитотрофобласта в спиральные артериолы матки, что приводит к уменьшению плацентарного кровотока и, следовательно, плацентарной недостаточности (Zhou

Y., Damsky C.H., Chiu K. et al., 1993; Powers R.W., Speer P.D., Frank M.P. et al., 2008). Имеются данные, что неадекватная инвазия трофобласта может быть следствием сниженной экспрессии системы генов тканевой совместимости человека (HLA, Human Leucocyte Antigens) класса HLA-G, провоцирующей нарушения во взаимодействиях тканей трофобласта с децидуальными NK-клетками (натуральные киллеры) и их рецепторами, которые, как считается, играют ведущую роль в процессах синтеза иммунорегуляторных цитокинов и ангиогенных факторов (Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman C.W., 2006). Полноценной инвазии трофобласта способствует преобладание синтеза Th-2 лейкоцитами цитокинов интерлейкина -4 (IL-4) и IL-2, что ограничивает цитолитическую и апоптогенную активность децидуальных клеток. В случае увеличения количества цитокинов Th1-типа может произойти выкидыш или недостаточное внедрение трофобласта в материнские сосуды, ассоциируемое с ПЭ и задержкой внутриутробного развития плода (Сухих Г.Т., Ваньков Л.В., 2012).

Результаты исследования A.H.F Brandâo с соавт. показали, что у пациенток с ПЭ нарушенная плацентация предшествует возникновению системной эндотелиальной дисфункции, которая, вероятно, является вторичной по отношению к структурным аномалиям сосудов плаценты, что, в свою очередь, приводит к нарушению вазодилататорной функции эндотелия (Brandâo A.H.F, Pereira L.M.G., Gonçalves A.C.O. et al., 2012).

В плаценте при ПЭ появляются очаги ишемии, и она продуцирует в кровь факторы, вызывающие дисфункцию эндотелия и системный воспалительный ответ, сопровождающийся основными проявлениям преэклампсии – гипертензией, протеинурией и отеками (Redman C.W., Sargent I.L., 2010). Изменения в сосудистом эндотелии способствуют возникновению нарушения микроциркуляции жизненно-важных органов и систем, что приводит к полиорганной недостаточности. Среди различных эндотелиальных факторов оксид азота и белки HSP70 (Heat shock proteins, белки теплового шока) служат основными маркерами дисфункции эндотелия (Блощинская И.А., Давидович И.М., 2003).

Хроническая плацентарная гипоксия или сменяющиеся периоды гипоксии и реоксигенации приводят к окислительному стрессу, плацентарному апоптозу и некрозу и, следовательно, усилению экспрессии провоспалительных, антиангиогенных факторов, закрепляя системную дисфункцию эндотелия (Huppertz B., 2008; Sedeek M., Gilbert J.S., Lamarca B.B. et al., 2008). Некоторые авторы считают оксидантный стресс основной причиной развития токсемии при ПЭ (Aris A., Benali S., Ouellet A. et al., 2009), когда в плаценте накапливается большое количество активных форм кислорода (АФК), повреждающих различные белки, липиды, нуклеиновые кислоты, способствующих образованию токсичных веществ (Левченко В.Г., Зорина В.Н., Баженова Л.Г. и др., 2010), инициирующих воспалительную реакцию в организме матери (Mehendale S., Kilari A., Dangat K. et al., 2008). Воспалительная реакция обычно сопровождается повышающейся концентрацией провоспалительных цитокинов, белков острой фазы и может включать в себя активацию лейкоцитов (моноцитов и нейтрофилов) (Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K. et al., 2002; Järvisalo M.J., Juonala M., Raitakari O.T., 2006). Моноциты обладают повышенной мембранной экспрессией CD11b и CD14 и выделяют большее количество АФК в группе женщин с ПЭ по сравнению с физиологической беременностью (Holthe M.R., Staff A.C., Berge L.N. et al., 2004).

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) и IL-6 (интерлейкины) являются одними из тех провоспалительных цитокинов, которые, возможно, играют роль в активации иммунной системы при ПЭ (Sharma A., Satyam A., Sharma J.B., 2007). Увеличение продукции IL-2, обусловленное сниженной экспрессией плацентарного HLA-G, приводит к снижению инвазивности трофобласта у женщин с ПЭ. Кроме того, дефицит IL-10 может вносить вклад в повышенный воспалительный ответ, вызванный TNF-α и IFN-γ (интерферон-гамма), против клеток трофобласта. Уменьшение экспрессии IL-10 ворсинчатым трофобластом ассоциируется с возможным усилением материнского иммунного ответа на антигены плода и неадекватным развитием плаценты при ПЭ. Продуцируемый в основном макрофагами и дендритными клетками IL-12 также может быть доминирующим фактором в генезе ПЭ, участвуя в повреждении сосудов плаценты (Richani K., Soto E., Romero R.

et. al., 2005; Sargent I.L, Borzychowski A.M., Redman C.W., 2006; Wang C.C., Yim K.W., Poon T.C. et al., 2007).

Ксантиноксидаза и НАДФН оксидаза, вероятно, играют ключевую роль в повреждении плаценты (Hung T.H., Skeeper J. N., Charnock-Jones D.S., et al., 2002; Poston L., Raijmakers M.T., 2004). НАДФН-оксидазная активность в норме наблюдается в трофобласте и массово стимулируется при ПЭ. Показано, что окислительное повреждение причастно к преждевременным разрывам плодных оболочек (Woods J.R., Plessinger M.A., Miller R.K., 2001) и внутриутробной задержке роста плода (Takagi Y., Nikaido T., Toki T. et al., 2004).

Известно, что в I триместре беременности, осложняющейся в последующем ПЭ, усилена экспрессия гена эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) и его рецептора, трансформирующего фактора роста 1 бета (TGF-beta1, transforming growth factor beta1), эндоглина, плацентарного фактора роста (PlGF, placenta growth factor), а также генов, кодирующих гемоксигеназу-1 и супероксиддисмутазу (Farina A., Sekizawa A., De Sanctis P. et al., 2008; Stepan H., 2009). Эндотелиальный фактор роста сосудов и плацентарный фактор роста, как полагают, играют важную роль в нормальном развитии сосудов плаценты путем связывания их с рецепторами VEGFR-1 (vascular endothelial growth factor receptor) и VEGFR-2 (Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A., 2010). Активация этих рецепторов индуцирует VEGF-зависимые сигнальные пути, которые стимулируют проницаемость и расширение кровеносных сосудов, рост эндотелиальных клеток, ангиогенез (Ferrara N., Gerber H.P., Lecouter J., 2003). Кроме того, циркулирующие VEGF и PlGF могут связаться с рецептами растворимого эндотелиального фактора роста сосудов 1 (sVEGFR-1, soluble vascular endothelial growth factor receptor), ухудшая взаимодействие VEGF и PlGF с их поверхностными рецепторами в клетке. Плацентарная экспрессия генов sVEGFR-1 и уровень циркулирующих материнских sVEGFR-1 повышены при беременности, осложненной ПЭ и это, вероятно, предшествует клиническим проявлениям заболевания и коррелирует с его тяжестью (McKeeman G.C., Ardill J.E., Caldwell C.M.

et al., 2004.; Wathen K.A., Tuutti E., Stenman U.H. et al., 2006; Gilbert J.S., Verzwyvelt J., Colson D.et al., 2010).

Последние данные показали, что дисфункция эндотелия в результате ПЭ опосредована высоким уровнем циркулирующих растворимой FMS-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt1) и растворимого эндоглина совместно с низким уровнем PlGF и VEGF (Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al., 2006; Hui D., Okun N., Murphy K. et al., 2012). Тяжесть преэклампсии коррелирует с содержанием sFlt1 в крови, который действует как мощный ингибитор VEGF и PIGF при связывании этих молекул в системе циркуляции и других важных тканях, таких как почки, она снижает сродство VEGF к его рецепторам, в результате замедляется процесс фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота. Это приводит к уменьшению содержания в крови NO, который является посредником ангиогенеза. Также показано, что избыточная экспрессия sFlt-1 ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток (G´elinas D.S., Bernatchez P.N., Rollin S. et al., 2002; Ahmad S., Hewett P.W., Al-Ani B. et al., 2011).

Растворимый эндоглин (sEng, soluble endoglin) ингибирует связывание трансформирующего фактор роста (TGF) - β с его рецептором и вызывает снижение регуляции синтазы окиси азота. Таким образом, сочетание возросшего уровня sFlt1 и sEng, по-видимому, ухудшает продукцию NO и активацию эндотелина-1, приводя к гипертонии и обострению эндотелиальной дисфункции у матери (Sandrim V.C., Palei A.C., Cavalli R.C. et al., 2008; Chen Q., Chen L., Liu B. et al., 2010).

Риск развития ПЭ зависит и от гаплотипа гена эндотелиальной NO-синтазы (Sandrim V.C., Palei A.C.T., Metzger I.F. et al., 2008). Оксид азота синтезируется из L-аргинина в эндотелиальных клетках в присутствии кислорода, ключевым кофактором является тетрагидробиоптерин (Лисицына Н.В., 2010). Во время беременности NO является одним из самых важных расслабляющих факторов миометрия, он принимает участие в контроле кровотока в матке и плаценте. При физиологической беременности уровень NO увеличивается, в то время как при ПЭ происходит существенное снижение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, что приводит к артериолоспазму и нарушению микроциркуляции (Корокин

М.В., Покровский М.В., Новиков О.О. и др., 2011; Gornik H.L., Creager M.A., 2004). Угнетение синтеза NO происходит в результате накопления в крови беременных метилированных аналогов L-аргинина, асимметричного диметиларгинина и монометиларгинина, которые являются ингибиторами эндотелиальной синтазы оксида азота (Böger R.H., Diemert A., Schwedhelm E. et al., 2010). Снижение уровня NO при гестозе также может быть следствием активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате чего NO переходит в пероксинитрит, который является основной причиной развития окислительного стресса в плаценте (Huang L.T., Hsieh C.S., Chang K.A. et al., 2012).

Установлено, что полиморфизм гена ангиотензиногена повышает риск развития гипертензии при беременности, а также является одной из причин возникновения ПЭ (Zafarmand M.H., Franx A., Sabour S. et al., 2008).

Таким образом, в патогенезе ПЭ ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция, развитию которой способствует нарушение инвазии трофобласта в стенку матки, ведущее к генерализованному вазоспазму, увеличению системного сосудистого сопротивления, плацентарной гипоксии и/или ишемии. При этом ишемизированной плацентой в кровь выделяется ряд факторов, повреждающих эндотелий сосудов и вызывающих системную воспалительную реакцию, в результате чего проявляются основные симптомы ПЭ – повышение АД, протеинурия и отеки.

1.2. Медиаторные системы мозга в онтогенезе

Одним из проявлений преэклампсии во время беременности является гипоксия в тканях маточно-плацентарного комплекса. Вследствие нее изменяется нормальный баланс нейромедиаторов (глутаминовой, гамма-аминомасляной кислот, дофамина, серотонина, и др.) и продуктов обмена в структурах мозга, особенно чувствительных к недостатку кислорода (Самойлов М.О., Семенов Д.Г., Тюлькова Е.И. и др., 2011; Lipton P., 1999) или нарушается целостность мембран нервных клеток, что зачастую вызывает их гибель (Mishra O.P., Delivoria-

Papadopoulos M., 1999). Таким образом, гестоз матери может привести к нарушению формирования нейромедиаторных систем в организме плода и функционирования их в ранние и отдаленные периоды развития ребенка.

Моноаминергические, холинергические, пептидергические нейроны, продукты метаболизма нервных и глиальных клеток, гормоны и другие биорегуляторы оказывают множественные модулирующие влияния на проекционные нейроны. Такая сложная биохимическая система регуляции функционирования нейронов создает оптимальные условия для их интегративной деятельности. Нарушение модулирующих влияний, выходящее за пределы границ физиологической нормы, приводит к изменению активности нейронных ансамблей, которое сказывается на общем функциональном состоянии головного мозга (Абрамец И.И., 2012).

1.2.1. Глутаматергическая и ГАМК-ергическая системы плода

Гамма-аминомасляная, глутаминовая кислота и их рецепторы выявляются на самых ранних этапах развития центральной нервной системы и контролируют различные фазы нейрогенеза от пролиферации астроцито-подобных предшественников до миграции нейробластов и их дифференцировки, а также раннюю активность паттернов и формирование сетей нейронов. Нарушения в глутаматергической системе ведут к различным патологиям. Имеются доказательства роли глутамата в механизме запуска эпилептических припадков. Отмечено увеличение его содержания в мозге в преконвульсивной фазе приступа. Lahtinen H.и соавт. (1993) при продолжительной односторонней стимуляции перфорантного пути удалось установить значительное снижение количества мест связывания глутамата с рецепторами, сопровождающееся глиозом и затем склерозом пирамидного слоя и stratum radiatum ипсилатерального гиппокампа, а также увеличение количества участков связывания в зубчатой фасции (Lahtinen H., Castrén E., Miettinen R. et al., 1993). Полученные данные согласуются с результатами исследования биоптатов мозга пациентов с височной эпилепсией. Также методом внутримозгового

микродиализа выявлено резкое увеличение выброса глутаминовой кислоты в межклеточное пространство у больных при спонтанном и вызванном эпилептическом приступе (Carlson H., Ronne-Engstrom E., Ungerstedt U. et al., 1992). Есть данные, что в период формирования синапсов блокада глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартат (NMDA) -типа фармакологическими препаратами связана с усилением апоптоза в развивающемся головном мозге (Giachino C., De Marchis S., Giampietro C. et al., 2005; Liu X., Wang Q., Haydar T.F. et al., 2005; Gascon E., Klauser P., Kiss J.Z. et al., 2007; Herold S., Jagasia R., Merz K. et al., 2011).

При ПЭ может наблюдаться повышенное содержание гомоцистеина в крови матери (Абрамченко В.В., 2005). Обнаружено, что при гипергомоцистеинемии в пренатальном периоде происходит десенсибилизация ионотропных NMDA-рецепторов глутамата гранулярных клеток в мозжечке плода, при этом токсический эффект гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты может реализоваться также через метаботропные глутаматные рецепторы (Арутюнян А.В., Козина Л.С., Арутюнов В.А., 2010).

В период эмбрионального и раннего постнатального развития ионотропные ГАМК-А – рецепторы опосредуют в пирамидных нейронах деполяризацию мембраны (Owens D.F., Boyce L.H., Davis M.B. et al., 1996; Lamsa K., Palva J.M., Ruusuvuori E. et al., 2000; Achilles K., Okabe A., Ikeda M. et al., 2007; Valeeva G., Valiullina F., Khazipov R., 2013). Эти деполяризующие ответы обусловлены утечкой ионов Cl^- через ГАМК-ергические рецепторы из-за высокой концентрации его в телах развивающихся нейронов (Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Tyzio R. et al., 2012) и играют важную роль в трофическом действии ГАМК на этапе раннего формирования (Represa A., Ben-Ari Y., 2005; Wang D.D., Riegstein A.R., 2009). Любые изменения в развитии ГАМК-ергической системы, от генерации и миграции нейронов до формирования и специализации их синаптических связей, могут привести к тяжелым неврологическим нарушениям у ребенка в постнатальном периоде (Ramamoorthi K., Lin Y., 2011).

Показано, что изменение ГАМК-ергического ингибирования вызывает дисбаланс между возбуждением и торможением и, как следствие, к перестройке ак-

тивности нейрональных сетей, что часто сопровождается эпилептическими разрядами. Так, значительное количество врожденных и приобретенных эпилептических синдромов является следствием нарушения работы тормозной ГАМК-ергической системы. Как следствие гипоксии плода происходит изменение полярности ГАМК-ергических ответов из гиперполяризующих в деполяризующие (Cohen I., Navarro V., Clemenceau S. et al., 2002; Khalilov I., Holmes G.L., Ben-Ari Y., 2003). Это является результатом повышения содержания Cl^- внутри клетки и сдвига потенциала реверсии ГАМК-ответов в сторону более положительных значений. Таким образом, наблюдается потеря важного компонента ГАМК-ергического торможения, связанного с гиперполяризацией (Валеева Г.Р., 2012).

1.2.2. Моноаминергические системы плода

Изменение активности моноаминергических (МА-ергических) систем мозга может негативно влиять на закрепление индивидуальных программ адекватного поведения, приводить к формированию задержек психического развития (Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М.,1976; Ротенберг В.С., Аршавский В.В., 1979).

В регуляции процессов обучения, исследовательского и эмоционального поведения у животных с различными типологическими особенностями высшей нервной деятельности одну из главных ролей играет врожденное соотношение активности серотонин-, дофамин- и норадренергических систем мозга. Предполагается, что баланс активности МА-ергических систем мозга, представляющих структурную основу функциональной связи эмоций и когнитивных процессов, определяет типологические особенности высшей нервной деятельности животных (Исмайлова Х.Ю., Агаев Т.М., Семенова Т.П., 2007).

В работе Карантыш Г.В. при анализе эффектов гипоксии в пренатальном периоде на изменение содержания моноаминов в мозге крыс установлено накопление норадреналина, дофамина и серотонина в коре больших полушарий на модели гемической гипоксии. В стволовых структурах в этой группе крыс выявлено

увеличение содержания адреналина, дофамина и снижение уровня серотонина относительно контроля. У крыс на модели гипоксической гипоксии, приходящейся на 1–10-е сутки пренатального развития, в коре больших полушарий наблюдали повышение содержания адреналина, серотонина и снижение уровня норадреналина; в стволовых структурах происходило понижение содержания адреналина, дофамина и серотонина относительно контрольной группы крыс. На модели гипоксической гипоксии, приходящейся на 18-20 сутки пренатального развития, происходило истощение норадреналина и накопление серотонина в структурах мозга. У крыс на модели гипоксической гипоксии, приходящейся на 13–20-е сутки пренатального развития, в коре больших полушарий наблюдали снижение норадреналина, повышение адреналина, дофамина и серотонина, а в стволовых структурах происходило накопление серотонина по сравнению с контролем (Карантыш Г.В., 2014).

Таким образом, гипоксия, возникающая в плаценте в разные периоды эмбриогенеза, приводит к нарушению формирования и развития нейрохимических систем в организме плода, что может стать причиной различных патологий в постнатальном периоде.

1.2.3. Холинергическая система плода

Холинергическая система оказывает полиморфное действие на разнородные структуры и нейромедиаторные системы мозга и на центральную регуляцию различных функций организма (Байрамов А.А., Мещеров Ш.К., 2008). Вначале она участвует в регуляции структурного созревания нейронов коры головного мозга и лишь позднее начинает осуществлять передачу возбуждения в синапсах (Filogamo O., Marchisio P.C., 1971).

В процессах обучения и памяти холинергические механизмы мозга способствуют как формированию, так и фиксации временных связей. Данная медиаторная система участвует в нейрохимическом обеспечении информационных компонентов условного рефлекса (Кругликов Р.И. 1989).

Холинергические нейроны играют важную роль в процессе дифференцировки клеток коры больших полушарий (КБП). Имеются данные, что при нарушении холинергической иннервации происходит задержка дифференцировки клеток КБП зародыша, снижается количество новообразующихся нейронов (Berger-Sweenye J., Hohmann C.F., 1997). В экспериментах показано, что при инфузии иммунотоксина 192 IgG-сапорина селективно повреждаются холинергические клетки переднего мозга, осуществляющие проекции в две основные зоны нейрогенеза – зубчатую извилину гиппокампа и ольфакторную область. Иммунохимическое повреждение холинергических нервов приводит к уменьшению в этих зонах количества клеток, меченых по BrdU (бромодезоксиуридин) или ядерному маркеру NeuN (антиген, экспрессируемый в ядрах нейронов) (Kotani S., Yamauchi T., Teramoto T. et al., 2008).

1.2.4. Серотонинергическая система плода

Серотонинергическая система мозга принимает непосредственное участие в механизмах формирования двигательного и эмоционального поведения крыс в онтогенезе. Она в значительной мере ответственна за формирование тревожности, агрессивного поведения, кратковременной памяти и механизмов подкрепления (Елисеева А. П., 2004).

Предполагается, что серотонин является главным регулятором развития челюстно-лицевого отдела (ЧЛО) зародыша. В процессе эмбриогенеза он определяется в эпителии и мезенхиме ЧЛО, в том числе и в зачатке зуба. В ряде исследований имеются свидетельства влияния серотонина на образование зубного зачатка, развивающегося в условиях эксперимента отдельно от мезенхимы нижней челюсти мыши (Московский А.В., Любовцева Л.А., Московский Ф.В., 2004).

Серотонин работает как фактор роста в период эмбриогенеза и активность его рецепторов играет важную роль в каскаде событий, приводящих к изменениям в структуре головного мозга. Серотонинергическая система взаимодействует с нейротрофическим фактором мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), сти-

мулирующим и поддерживающим развитие нейронов, белком S100β, оказывающим трофическое действие на нейроны, и другими химическими посредниками, в дополнение к перекрестным передачам (cross talk) с ГАМК-, глутамат- и дофаминергической нейромедиаторными системами. Нарушение этих процессов играет важную роль в формировании расстройств центральной нервной системы (ЦНС), которые связаны с задержкой развития (Sodhi M.S., Sanders-Bush E., 2004).

Уменьшение уровня эндогенного серотонина на ранних постимплантационных стадиях активного органогенеза ведет к недоразвитию плодов, образованию мозговых и пупочных грыж, микроофтальмии, расщелинам твердого неба. При гистологическом исследовании закладок ЦНС обнаруживаются обширные кровоизлияния в веществе мозга плода, в различных участках продолговатого мозга, полосатого тела и сосудистых сплетениях желудочков мозга. Появление аномалий в течение ранних стадий постимплантационного эмбриогенеза может быть связано со снижением общего количества серотонинергических нейронов и их аксонов в результате блокады синтеза серотонина.

Пренатальная деплеция серотонина обуславливает нарушение в закладке всех слоев неокортекса, роста, развития и дифференцировки нейронов, изменению их формы, размеров, ориентации и соотношения разных типов клеток. По мере постнатального развития наблюдается гибель большого количества клеток (Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ордян Н.Э., 2007). Деплеция серотонина на стадии пренатального синаптогенеза ведет к снижению плотности синаптических полей и дефициту обучения у взрослых крыс, к нарушениям двигательной активности (Whitaker-Azmitia P., 1997).

Снижение содержания эндогенного серотонина на более поздних стадиях постимплантационного периода вызывает нарушение процессов пролиферации, миграции, дифференцировки нейробластов и, в итоге, происходит недоразвитие всех слоев коры головного мозга, особенно V-VI, содержащих большие пирамидальные клетки, снижение в них плотности нейронов, нарушение ориентации и соотношения числа клеток разных типов (Хожай Л.И., Отеллин В.А., 2000).

1.2.5. Дофаминергическая система плода

Дофаминергические (ДА-ергические) системы мозга участвуют в развитии таких сложных форм поведения в онтогенезе, как груминг, ориентировочно-исследовательская активность в открытом поле, определяет формирование двигательного, ротационного, стереотипного поведения, контролирует мышление, эмоции, потребление пищи, эндокринные функции (Елисеева А.П., 2004). Нарушение ДА-ергических механизмов вследствие выращивания животных в изоляции приводят к изменению форм активности (Petrov E.S., Lebedev A.A., 1997). Такие нарушения поведения связаны со снижением афферентных поступлений к ЦНС в процессе индивидуального развития (Heidbreder C.A., Weiss I.S., Domeney A.M. et al., 2000).

Велика роль дофаминергической системы в развитии шизофрении, паркинсонизма, маниакально-депрессивных психозов, различных видов навязчивости, деменций, эндогенных депрессий (Ашмарин И.П., Стукалов П.В., 1996; Carey R.J., Schwarting R., 1986; Doudet D.J., Gross C., Arluison M. et al., 1990; Dunnett S.B., Robbins T.V., 1992; Schultz W., 1999).

Унилатеральная обонятельная депривация в период постнатального развития приводит к истощению дофамина и повышению чувствительности дофаминовых D_2-рецепторов обонятельной луковицы (Guthrie K.M., Pullara J.M., Marshall J.F. et al., 1991). Имеются данные, что в результате зрительной депривации обезьян в раннем онтогенезе происходит уменьшение концентрации дофамина в сетчатке. Таким образом, дофамин способствует формированию обонятельного и зрачкового рефлексов.

Показано, что у животных с пониженной дофаминергической функцией наблюдаются нейропсихические изменения, которые во многом взаимосвязаны с повреждением префронтальной коры головного мозга, нарушения памяти (Fibiger H.C., 1997). Изменение функции дофаминергических структур сопровождается угнетением познавательных процессов, затрудненными пространственными мнестическими процессами (Glickstein S.B., Hof P.R., Schmauss C., 2002).

Гипофункция дофаминергической системы (снижение тирозингидроксилаза-позитивных нейронов в стриатуме) в раннем онтогенезе ведет к развитию в последующем болезни Паркинсона или аутизма (Kirsten T.B., Chaves-Kirsten G.P., Chaible L. M. et al., 2012), а также к формированию синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (Ершов П.В., Угрюмов М.В., Калас А., 2001; Balla A., Hashim A., Burch S. et al., 2001; Romanos M., Weise D., Schliesser M. et al., 2010).

Таким, образом, можно предположить, что гипоксия в тканях маточно-плацентарного комплекса, повышенное содержание гомоцистеина в крови матери, окислительный стресс, возникающие при ПЭ, способствуют появлению нарушений при закладке и развитии медиаторных систем плода. Это может привести к формированию различных патологий у ребенка в дальнейшем.

1.3.Последствия гестоза (преэклампсии) для детей

1.3.1. Влияние гестоза (преэклампсии) на физическое развитие ребенка

Известно, что рост и развитие плода зависят от функционирования плаценты, объема поступления кислорода и питательных веществ через нее и изменений, связанных с нарушением кровотока. В результате ПЭ наблюдаются патологические явления в системе «мать-плацента-плод», активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящих к гипоксии клеток и тканей, являясь пусковым механизмом структурных и функциональных нарушений как в плаценте, так и в органах плода (Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 2004).

Патология плода при преэклампсии возникает как следствие перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты и у большинства женщин проявляется синдромом задержки внутриутробного развития в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией плода (Евтушенко И.Д., Радионченко А.А., Красноносеньких Т.П., 2003). В результате ПЭ может наблюдаться плацентарная недостаточность, вызывающая гипоксию и гипоперфузию, снижение содержания амниотической жидкости, маленький для гестационного возраста размер плода (small

gestational age, SGA), низкую массу тела при рождении (Sibai B., Dekker G., Kupferminc M., 2005).

При анализе данных Колумбийской Перинатальной базы было обнаружено, что среди недоношенных детей риск смертельного исхода в первые 27 дней жизни и в младенческом возрасте (до 1 года) в 5,5 и 3,5 раз выше, чем в группе доношенных детей (Khashu M., Narayanan M., Bhargava S. et al., 2009). Похожие результаты получены учеными из США и Канады ранее (Alexander G.R., Kogan M., Bader D. et al., 2003; Joseph K.S., Liu S., Demissie K. et al., 2003). P.C. Young с коллегами (2007) показали, что относительный риск смерти уменьшается с увеличением гестационного возраста на каждую неделю. В частности, показатели младенческой смертности при беременности, родоразрешенной на 34, 35 и 36 неделе были в 12,5, 8,7 и 6,3 раза выше соответственно по сравнению с контрольным сроком (40 недель) (Young P.C., Glasgow T.S., Li X.I. et al., 2007).

L.L. Simpson (2002) показано, что преэклампсия является значительным фактором риска внутриутробной гибели плода. Причем при ее легкой степени вероятность рождения мертвого ребенка составляет 9 к 1000, тогда как в случае тяжелого гестоза число мертворожденных в 2 раза выше (21 на 1000 родов) (Simpson L.L., 2002).

Физиологически незрелый плод очень восприимчив к нарушениям маточно – плацентарного кровотока и нарастающее пагубное влияние ПЭ в критические периоды его развития может предопределять повышенный риск различных заболеваний в постнатальном периоде (Low J.A., 2004).

Преждевременные роды при очень низкой массе тела при рождении (<1500г), одной из причин которых может быть ПЭ, связаны с кардиометаболическим риском и снижением минеральной плотности костной ткани у взрослых потомков. В работах Э.А. Щербавской и Б.И. Гельцер (2004) показано, что ПЭ негативно влияет на кальций-фосфорный обмен, процессы формирования костной ткани и костную плотность у детей. Наиболее заметные нарушения кальций-фосфорного гомеостаза выявлены при ПЭ на фоне гипертонии, хронических заболеваний почек и печени, влияющих на обмен витамина D. В результате задержки

развития плода при ПЭ нарушаются процессы первичной минерализации твердых тканей зуба, это влияет и на закладку фолликулов постоянных зубов. Показано, что в эмали определяются отдельные участки с ухудшением обызвествления. Эта патология сохраняется и в период раннего детства и даже в эмали интактных временных зубов в виде гипоминерализованных зон (Белова Н.А., 1980; Лахтин Ю.В., 1990).

В то же время, в исследовании S. Miettola с соавт. (2013) отмечается, что молодые люди, подвергшиеся действию ПЭ в антенатальном периоде, имеют повышенную минеральную плотность костной ткани, по сравнению с теми, чьи матери не страдали ПЭ при беременности (Miettola S., Hovi P., Andersson S. et al., 2013).

Существует понятие правильного прохождения стадий пубертата, когда у девочек развитие молочных желез предшествует появлению лобкового оволосения. Обнаружено, что у дочерей, родившихся от женщин с прэклампсией, чаще, наоборот, рост лобковых волос предшествует развитию молочных желез (отношение рисков (ОР) 2,3, 95% ДИ от 1,3 до 4,1) по сравнению с девочками от матерей с неосложненной беременностью. Изменение последовательности развития вторичных половых признаков обсуждается в качестве предиктора метаболических нарушений (Ogland B., Nilsen S.T., Forman M.R. et al., 2011).

1.3.2. Влияние гестоза (преэклампсии) на психическое развитие ребенка

В некоторых работах отмечено, что гипертензивные расстройства во время беременности, в том числе и ПЭ, имеют долгосрочные и часто необратимые последствия для моторного развития потомства в возрасте 10-17 лет (Grace T., Bulsara M., Pennell C. et al., 2014).

У беременных с ПЭ риск рождения детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС повышается уже при наличии умеренного нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода. При тяжелой форме ПЭ этот риск особенно высок. Аномальный характер родовой деятельности оказывает негативное

влияние на деятельность сердца у плода и является причиной усиления гипоксии (Сидорова И.С., Макаров И.О., Блудов А.А., 1999).

При гипоксии происходит истощение адаптационных резервов нейроиммуноэндокринных механизмов регуляции функций, и создаются условия для проявления наследуемых хронических заболеваний. У детей недостаточное энергообеспечение вызывает задержку процессов созревания и дифференцировки нейронов, речевого и психомоторного развития. В тяжелых случаях развивается атрофия нейронов (Лесиовская Е. Е., 2012).

В исследовании Т.В. Самсоновой (2009) выявлена повышенная резистентность мозговых сосудов у плода в антенатальном периоде в результате перинатальных поражений головного мозга гипоксического характера. Более чем у половины новорожденных наблюдаются легкие церебральные поражения, клинически проявляющиеся синдромами возбуждения (в 44% случаев) и нерезкого угнетения ЦНС (в 38% случаев). Кроме того, у части пациентов (18%) имеются признаки умеренной внутричерепной гипертензии. Гипоксические поражения головного мозга средней степени тяжести, выявленные у 32% детей, выражаются во внутричерепной гипертензии и общем угнетении ЦНС. Церебральные поражения тяжелой степени, диагностированные у 12% новорожденных, сопровождаются выраженным угнетением ЦНС в сочетании с внутричерепной гипертензией и судорогами у большинства детей. Среди ведущих неврологических синдромов в раннем периоде восстановления гипоксических поражений средней степени тяжести отмечаются синдромы доброкачественной внутричерепной гипертензии и нейролептические экстрапирамидные расстройства.

Ученые из Хельсинки показали, что риск возникновения депрессии через несколько десятков лет после рождения повышен у тех людей, чьи матери перенесли ПЭ, и при этом их беременность была первой. Объяснением появления данного симптома может служить следующее: ПЭ связана с нарушением функции плацентарной 11-В-гидроксистероид-дегидрогеназы-2 (11bHSD-2) (Kajantie E, Dunkel L., Turpeinen U. et al., 2003), фермент, который катализирует превращение циркулирующего кортизола матери в неактивный кортизон. Это может повлиять

на развитие гипоталамо-гипофизарно-адренокортикоидной системы и возникновение депрессии (Tuovinen S., Räikkönen K., Kajantie E. et al., 2010).

Имеются данные, что тяжелая ПЭ оказывает негативное влияние на процесс формирования памяти ребенка. При исследовании функции памяти у 524 детей в возрасте от 4 до 7 лет, имеющих отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы, было выявлено, что слабый уровень памяти отмечается у 42% детей с нарушением общей и тонкой моторики и у 59% детей с нарушением речи (Кривоногова Т.С., Михалёв Е.В., Бабикова Ю.А. и др., 2014).

Вследствие тяжелой ПЭ матери в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом рождаются дети с грубыми перинатальными повреждениями мозга, сохранение жизни которых возможно лишь благодаря интенсивной терапии и реанимации. В дальнейшем у таких детей наблюдается задержка психомоторного развития, что выражается в отставании становления статики и моторики, а также психической сферы (Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х. и др., 1998).

Увеличение риска развития эпилепсии у детей связывают с тем, что во время беременности их матери перенесли ПЭ (Wu C.S., Sun Y., Vestergaard M. et al., 2008). В когортном исследовании среди 1537860 родившихся в Дании детей выявлено 2,9% случаев рождения от матерей с ПЭ. Из них 44,7% человек в течение следующих 27 лет был поставлен диагноз эпилепсии. Причем отмечена прямая зависимость между частотой возникновения заболевания и степенью тяжести осложнения беременности.

1.3.3. Риск возникновения патологии сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем в постнатальном периоде у детей, рожденных от матерей с гестозом (преэклампсией)

Имеются многочисленные данные о роли ПЭ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у детей в постнатальном периоде (Barker D.J.P., Osmond C., Forsen T.J. et al., 2007; Simmons R.A., 2009; Fugelseth D., Ramstad H.B., Kvehaugen A.S. et al.2011; Lawlor D.A., MacDonald-Wallis C., Fraser A. et al., 2012).

Учеными из Финляндии было обнаружено, что из 6410 детей, рожденных в Хельсинки между 1934 и 1944 годами, 284 появились на свет от матерей с преэклампсией, 1592 – с гестационной гипертонией. При наблюдении за этими детьми в период с 1973 по 2003, было обнаружено, что в возрасте от 40 до 70 лет у 272 из них был инсульт, в том числе у 100 человек от матерей, чья беременность была осложнена преэклампсией (Thornburg K. URL: http://www.ohsu.edu/xd/about/news_events/news/2009/preeclampsiaincreasesrisk.cfm).

L. Romanowicz и Z. Galewska (2011) доказали, что при ПЭ происходит накопление коллагена и других белков в ткани пуповины вследствие снижения активности матричных металлопротеиназ, расщепляющих белки внеклеточного матрикса и активирующих/ инактивирующих определенные цитокины и ферменты. Возможно, такие же изменения наблюдаются и в других кровеносных сосудах эмбриона. Это может привести к увеличению периферического сопротивления, а также повышению артериального давления в сосудистой системе плода (Romanowicz L., Galewska Z., 2011).

При проведении мета-анализа A.S. Kvehaugen с соавт. (2011) выявили, что у детей, рожденных от матерей с ПЭ, в детском и юношеском возрасте систолическое АД выше на 2,3 мм рт.ст., диастолическое - на 1,35 мм рт.ст., чем у детей женщин, чья беременность не была осложнена ПЭ, что повышает риск ишемической болезни и инсульта на 8% и 12% соответственно. Помимо этого, обнаружено снижение функции эндотелия и повышение содержания в крови маркера воспаления – С-реактивного белка и ангиогенного фактора роста - ФМС-подобной тирозинкиназы у детей 5-8 лет, рожденных от матерей с ПЭ, что поддерживает концепцию трансгенерационного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний после гестоза (KvehaugenA.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al., 2011).

Учеными из Швейцарии проведено исследование функции сердца детей, чьи матери перенесли ПЭ. Обнаружено, что давление в легочной артерии было на 30% выше, а поток-опосредованная дилатация в плечевой артерии на 30% ниже, чем в группе потомков от здоровых женщин, что свидетельствует о проявлении сосудистой дисфункции. Авторы считают, что ПЭ за счет индукции эпигенетиче-

ских изменений в матке вызывает данную патологию у потомства (Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T. et al., 2010).

При исследовании содержания ММП-9 (матриксной металлопротеиназы) в крови детей, рожденных от матерей с гестозом, выявлено повышение ее концентрации в 1,15 раза по сравнению со здоровыми потомками. ММП-9 является ферментом, участвующим в деградации базальной мембраны сосудистой стенки. В результате протеолитического действия ММП-9 играет роль в модуляции биологически активных молекул и ингибирует процесс ангиогенеза. Также отмечено снижение содержания альбумина в крови, что вызывает уменьшение онкотического давления крови и усиление фильтрации через сосудистую стенку. Все это может косвенно свидетельствовать об увеличении проницаемости стенки сосудов у новорожденных, приводящей к развитию у них отечного синдрома, выявленного в 20% случаев и внутрижелудочковым кровоизлияниям, обнаруженным у 2-х детей (Попова И.Г., 2010).

Учитывая, что система гемостаза новорожденных тесно связана с другими физиологическими системами, зависит от наследственных факторов и условий внутриутробного развития, такая патология беременности как ПЭ отражается на активности гемокоагуляции и, наоборот, изменения свертывания крови сказываются на функционировании других звеньев гомеостаза ребенка (Нейман Е.Г., 2002). Отмечается, что ПЭ приводит к неонатальной тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее чем 150 000/мкл) (Burrows R.F., Andrew M., 1990). В данном случае тромбоцитопения в основном идентифицируется при рождении или в течение первых 2-3 дней после родов, с прекращением на 10 день жизни в большинстве вариантов (Koenig J.M., Christensen R.D., 1991). Другим исследователем также отмечено, что при тяжелой ПЭ имеется явное угнетение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на протяжении всего неонатального периода, обусловленное выраженной тромбоцитопенией, снижением агрегационной функции тромбоцитов и фактора Виллебранда (Нейман Е.Г., 2002). Одним из потенциальных механизмов данного состояния является то, что ПЭ и, как результат, гипо-

ксия плода, имеет непосредственное депрессивное влияние на пролиферацию мегакариоцитов (Weiner C.P., Williamson R.A.,1989).

Показано, что у каждого второго новорожденного от матерей с легким течением ПЭ отмечается геморрагический синдром, проявляющийся кровоизлияниями в кожу, кефалогематомами, меленой, но не приводящий к внутричерепным кровоизлияниям. У всех новорожденных детей от матерей с тяжелой ПЭ выявлены тромбо-геморрагические осложнения в виде петехий и экхимозов на коже, кефалогематом, мелены, легочных кровотечений, кровотечений из пупочной ранки, кровоизлияний на глазном дне (Нейман Е.Г., 2002).

У младенцев от матерей с легкой и среднетяжелой ПЭ наблюдается склонность к гиперкоагуляции, а при тяжёлой патологии матерей новорожденные имеют лабораторные признаки гипокоагуляции (Рогалёва Т.Е.,Белокриницкая Т.Е., Короленко Т.Г. и др., 2008). Тромбогеморрагические расстройства часто предопределяют развитие постгипоксического синдрома и являются серьёзным осложнением тяжёлых форм неонатальной патологии (Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н., 2000).

Осложнения в перинатальном периоде, связанные с недостаточным потреблением кислорода или выделением катехоламинов организмом матери, плода или новорожденного могут служить причиной развития у ребенка в дальнейшем преждевременного коронарного атеросклероза (Fraser A., Nelson S.M., Macdonald-Wallis C. et al., 2012; Hermes W., Van Kesteren F., De Groot C.J., 2012).

Было показано, что ПЭ матери приводит к сокращению числа нефронов у плода. Олигонефропатия предположительно увеличивает риск развития системной и клубочковой гипертензии во взрослой жизни, а также повышает риск выраженных почечных заболеваний после контакта с потенциально вредными раздражителями (Winberg J., 2001; Plank C., Oestreicher I., Hartner A. et al., 2006; By Voto L.S., Lapidus A.M., 2011).

В случае тяжелой ПЭ, имеющей раннее начало и при рождении ребенка с очень низкой массой тела, такие дети имеют высокую частоту развития гиалиново-мембранной болезни, кардиореспираторных расстройств, таких как открытый

артериальный проток и снижение жизненной емкости легких (Szymonowicz W., Yu V.Y.H., 1987).

Отмечается, что среди детей, рожденных от матерей, перенесших ПЭ, повышен риск развития синдрома дыхательной недостаточности и бронхолегочной дисплазии (БЛД) (Dudell G.G., Jain L., 2006; Suppo de Souza R.L.M., Bentlin M. R., Trindade C.E., 2012).Умеренная и тяжелая форма БЛД развивается значительно чаще у недоношенных детей, рожденных от матерей с преэклампсией (38,5%), чем у недоношенных детей от женщин с физиологической беременностью (19,5%) (Ozkan H., Cetinkaya M., Koksal N., 2012). Также отмечено, что недоношенные дети имеют в девять раз более высокий уровень заболеваемости респираторным дистресс-синдромом, чем рожденные в срок (Wang M.L., Dorer D.J., Fleming M.P. et al., 2004). Известно, что в результате гипоксии и ишемии происходит ограничение ангиогенеза у плода. Преэклампсия оказывает влияние на взаимодействие сосудов легких, необходимых для их нормального развития (Reynolds L.P., Redmer D.A., 2001; Bose C., Van Marter L.J., Laughon M. et al., 2009). Это и может служить причиной развития данных патологий.

1.3.4. Влияние гестоза (преэклампсии) на обмен веществ и развитие воспаления у детей

В исследовании D.A. Lawlor с соавт. (2012) показано, что в крови детей в возрасте 9-11 лет, чьи матери перенесли ПЭ, наблюдается повышенное содержание С-реактивного белка и IL-6. Прослеживается связь между ПЭ матери и составом липидов, аполипопротеинов, маркеров воспаления, низкой поток – опосредованной дилатацией, скоростью распространения пульсовой волны, коэффициентом плечевой растяжимости, диаметром плечевой артерии (Lawlor D.A., MacDonald-Wallis C., Fraser A. et al., 2012).

Дисбаланс цитокинов при ПЭ может являться индикатором системных иммунных расстройств как в организме матери, так и плода. В работе Рогалевой Т.Е. с соавт. (Рогалева Т.Е., Белокриницкая Т.Е., Гаймоленко И.Н., 2008) при исследо-

вании пуповинной крови обнаружены значительные нарушения синтеза провоспалительных цитокинов, зависящие от тяжести ПЭ. Уровень IL-1β в пуповинной крови увеличивается в 1,7 раза при легкой ПЭ и в 2 раза при ПЭ средней степени тяжести по отношению к случаям физиологической беременности. Максимальное содержание IL -6 в пуповинной крови (96,5±8,9 пкг/мл) отмечено при ПЭ средней степени. Концентрация TNFα нарастает пропорционально прогрессированию патологии и наиболее высока при тяжелой ПЭ. В ходе исследования выявлена прямая корреляционная зависимость уровней IL-1β, IL6 (r=0,72) и TNFα у младенцев от соответствующих показателей у их матерей, что подчеркивает факт значимости нарушений цитокинового статуса у беременных с ПЭ для развития аналогичных изменений в организме плода, что приводит к возникновению системной воспалительной реакции. Повышенную концентрацию провоспалительных цитокинов в пуповинной крови можно объяснить активацией моноцитов и макрофагов в ответ на гипоксию (Володин Н.Н., 2004).

У беременных с поздней ПЭ плод развивается в условиях специфического гормонального фона. Л.В. Гутикова и Т.Ю. Егорова (2003) считают, что это является предпосылкой к нарушению регуляции адаптационных способностей новорожденного и диктует необходимость выделить детей, чьи матери подверглись поздней ПЭ, в группу риска по возникновению у них эндокринных дисфункций (в частности, дисфункции гипофизарно-адреналовой системы) в период их неонатальной адаптации.

С.И. Елгиной (2005) были изучены гормональные показатели и нейроэндокринные взаимодействия системы репродукции новорожденных детей от матерей с физиологической беременностью и с ПЭ. У последних выявлен дисбаланс тиреотропно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем, что может отрицательно сказываться на формировании репродуктивной системы в дальнейшем.

В популяционном исследовании более одного миллиона детей, подвергшихся воздействию ПЭ, было показано, что эти люди имеют повышенный риск развития эндокринных заболеваний, расстройства обмена веществ в подростковом возрасте и в раннем - зрелом возрасте (до 27 лет). Среди выбранной когорты этот

фактор риска остается даже после поправки на различия в образе жизни (курение, физические упражнения, социально-экономический статус и питание) (Wu C.S., Nohr E.A., Bech B.H. et al., 2009).

В исследовании Л.Ф. Вахитовой (2004) обнаружено снижение уровня общего холестерина и повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови у новорожденных, зависящее от тяжести перенесенной гипоксии в период внутриутробного развития.

Была выявлена прямая зависимость между высокими показателями липидного обмена (общие липиды, холестерин, триглицериды), а также низким уровнем полиненасыщенных жирных кислот и тяжестью гипоксически-ишемического поражения ЦНС детей. Изменения липидного обмена можно объяснить нестабильностью клеточных мембран, сниженной способностью к утилизации липидов в условиях тканевой и внутриклеточной гипоксии, разрушением нервных волокон и клеток (URL: http://ginekolog-ya.ru/porazheniya-centralnoj-nervnoj-sistemy-u-detej/).

1.4. Гравидо - и нейропротекторное действие производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот

Гамма-аминомасляная и глутаминовая кислоты являются основными нейромедиаторами в ЦНС. ГАМК играет существенную роль в углеводном и аминокислотном обмене в головном мозге, способствует нормализации метаболических процессов в нервной системе. Под ее влиянием активируются энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, усиливается кровоснабжение (Fagg G.E., Foster A.C., 1983; Раевский В.В., 1988; Ben-Ari Y., Woodin M.A., Sernagor E. et al., 2007). Глутаминовая кислота принимает участие в азотистом обмене, является стимулятором окислительно-восстановительных процессов в мозге и важным компонентом миофибрилл; она нормализует обмен веществ и повышает устойчивость организма к гипоксии (Раевский К.С., Георгиев В.П., 1986; Meldrum B.S., 2000; Moloney M.G., 2002).

На кафедре фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Тюренкова И.Н. на протяжении нескольких десятков лет проводятся исследования по изучению кардиотропного, нейропротекторного, антигипоксического, антитромботического и гравидопротекторного действия производных ГАМК и глутаминовой кислот. Показано позитивное влияние производных ГАМК на функцию эндотелия у крыс с экспериментальным гестозом, что выражалось в улучшении вазодилатации (Карамышева В.И., Иванова Л.Б., Перфилова В.Н., 2011; Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Перфилова В.Н. и др., 2012). Отмечена также способность ряда производных проявлять антигипоксическую активность, уменьшать содержание продуктов ПОЛ и активировать ферменты антиоксидантной системы в тканях матки, плаценты и мозга, регулировать процессы микроциркуляции в системе «мать-плацента-плод» (Тюренков И.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. и др., 2012; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А. и др., 2013; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б., 2014).

В исследовании И.Н. Тюренкова с соавт. (2013) показано, что производные ГАМК – цитрокард и салифен – способствуют снижению уровня гомоцистеина в плазме крови самок крыс с экспериментальным гестозом, уменьшению выраженности отечного синдрома и предотвращению повышения артериального давления. Это может быть связано с эндотелиопротекторной, нефропротекторной и антиагрегантной активностью данных соединений.

В работе В.Н. Перфиловой (2009) оценивалось влияние производных ГАМК на функционирование сердца крыс после различных повреждений (ишемия, стресс, алкогольная интоксикация). Показано, что производные ГАМК (соли и композиции с органическими кислотами) увеличивают продолжительность жизни крыс в условиях гипобарической и гиперкапнической гипоксии; интенсифицируют процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях миокарда в условиях ишемии; ингибируют процессы ПОЛ, повышают уровень антиоксидантной защиты; ограничивают размеры зоны некроза в условиях эксперимен-

тального инфаркта миокарда; уменьшают степень нарушения коронарного кровообращения; повышают коллатеральный кровоток в ишемизированном очаге сердца; улучшают микроциркуляцию и также обладают антистрессорным действием.

Аналоги ГАМК уменьшают явления эндотелиальной дисфункции у животных с недостаточностью половых гормонов (НПГ). А.И. Робертус (2010) показано, что салицилат и цитрат фенибута, фенибут и пикамилон улучшают состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что проявляется в увеличении времени образования тромба, снижении процессов агрегации тромбоцитов; антикоагулянтной активности; уменьшении признаков воспаления и пролиферации эндотелия, снижении деструкции эндотелиоцитов.

ГАМК и глутамат, а также их производные часто находят применение при лечении цереброваскулярных заболеваний, имеющих ишемический характер. Это обусловлено тем, что аминокислоты прямо или опосредовано, принимают участие в регуляции всех основных нервных процессов, в том числе и синаптической пластичности, эмоций, поведения, памяти, обучения (Макарова Л.М., Погорелый В.Е., 2013).

Л.Е. Бородкиной (2009) показано, что новое производное ГАМК-цитрат фенибута способствует сохранению параметров мозгового кровотока при ишемии-реперфузии головного мозга у крыс; уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, а также вязкость крови при экспериментальном синдроме повышенной вязкости, способствуя при этом улучшению микроциркуляции в тканях; проявляет противогипоксические свойства (увеличивает продолжительность жизни крыс при различных типах гипоксии); улучшает показатели дыхания митохондрий при различных метаболических состояниях, увеличивает утилизацию глюкозы мозгом в условиях ишемии; улучшает показатели анаэробного энергетического обмена при острой ишемии-гипоксии; повышает активность антиоксидантных систем; стимулирует ГАМК-ергическую трансмиссию и оказывает Н-холиномиметическое действие, что может объяснить наличие у данного вещества ноотропных свойств.

В работе И.Н. Тюренкова с соавт. (2007) описано, что при экспериментальной ишемии головного мозга фенотропил и пирацетам уменьшают тяжесть нарастания неврологического дефицита, способствуют сохранению локомоторной, исследовательской и мнестической функции у животных, увеличивают выживаемость и способствуют восстановлению локального мозгового кровотока в условиях окклюзии общих сонных артерий (Тюренков И.Н., Багметов М.Н., Епишина В.В., 2007). Также показано, что производные ГАМК – фенибут и его композиция с никотиновой кислотой оказывает нормализующее действие на систему гемостаза на фоне острой ишемии мозга (Тюренков И.Н., Волотова Е.В., Куркин Д.В. и др., 2012).

В исследовании А.В. Арльт с соавт. (2012) отмечено, что в условиях экспериментального ишемического инсульта ГАМК и его производные нормализуют объемную скорость мозгового кровотока, оказывают положительное действие на кардиогемодинамику и обладают антигипоксическими свойствами (Арльт А.В., Иванев М.Н., Масликова Г.В., 2012). Производное ГАМК -N-бензоил-О-изоприл,α,β-дегидротирозил-ГАМК – оказывает регулирующее влияние на свертывающую систему крови, ингибируя тромбопластическую активность (Карагезян Г.К., Топузян В.О., Овакимян С.С. и др., 2008). В исследовании Н.Р. Мирзоян (2008) получены схожие данные. При изучении действия коньюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином, отмечено, что он ингибирует АК- (арахидоновая кислота) и АДФ-(аденозиндифосфорная кислота) индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Антигипоксическое действие также оказывают глутаминовая кислота и ее производные, данные подтверждены экспериментально при моделировании гипобарической гипоксии у крыс. Причем показано, что ацетилированное производное глутаминовой кислоты обладает большей активностью, чем сам глутамат (Макарова Л.М., Погорелый В.Е., 2013).

В экспериментах на кошках при острой ишемии мозга было выявлено, что производное глутаминовой и аповинкаминовой кислот - ЛХТ 1-02 (этил-(3-а,16-а) - эбурнаменин-14-карбоксилат 2-аминопентандиовой кислоты) обладает нейро-

протекторным действием, улучшает процессы метаболизма, увеличивая потребление мозгом кислорода и превосходит по эффективности глутамат и винпоцетин (Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е. и др., 2014).

При экспериментальной регионарной ишемии миокарда N-ацетил-L-глутаминовая кислота способна снижать интенсивность ПОЛ в зоне повреждения при профилактическом и курсовом введении (Филатова Н.М., 2012).

В работе А.В. Киселева (2014) показано, что ампассе (кальциевая соль N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты) обладает способностью ослаблять когнитивные нарушения, вызванные инсультами, холинергическим дефицитом, острым алкогольным отравлением посредством нейропротективного и ноотропного эффектов. На модели массивной кортикальной ишемии у ампассе наблюдается выраженный нейропротективный эффект, происходит уменьшение объема ишемического поражения головного мозга крыс и ослабление дефицита обучения и памяти. Это может быть обусловлено улучшением перфузии мозговой ткани, направленным на уменьшение отека, и вторичной нейропротекцией. Также было выявлено положительное влияние соединения на продолжительность жизни животных в условиях гипобарической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме.

Новые гетероциклические производные гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот в экспериментах повышают локомоторную, ориентировочно-исследовательскую активность животных, способствуют обучению и сохранению памятного следа, что говорит об их ноотропной активности. Также отмечается, что данные соединения снижают уровень тревожности, фобического компонента в поведении крыс, что позволяет предположить наличие у них анксиолитического действия (Епишина В.В., 2006).

Баклофен – селективный агонист ГАМК-В рецепторов обладает центральным действием, расслабляет скелетную мускулатуру и используется для лечения спастических процессов спинномозгового или центрального происхождения (Filip M.; Frankowska M., 2008).

Ряд производных нейроактивных аминокислот обладают противосудорожной активностью, что дает возможность их использования для лечения эпилептических припадков. В исследовании G. Trapani с соавт. (2003) отмечается, что аналоги альпидема, содержащие фрагменты ГАМК или глицина, устраняют судороги, вызванные пентилентетразолом (Trapani G., Latrofaa A., Francoa M. et al., 2003). В работе N. Yadav с соавт. (2012) показано, что аналоги ГАМК, полученные из 4 - (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил) бутановой кислоты путем связывания ее с различными замещенными аминов с использованием DCC (N,N-дициклогексилкарбодиимид) в качестве конденсирующего реагента, оказывают противосудорожный эффект при электрошоковой, пентилентетразоловой, стрихниновой, пикротоксиновой моделях судорог у животных. Авторами также отмечено, что все синтезированные соединения обладают меньшей нейротоксичностью по сравнению с препаратами, широко применяемыми при лечении эпилептических припадков в клинике (Yadav N., Malhotra M., Monga V. et al., 2012).

В практике педиатров широкое применение находит препарат – пантогам (кальциевая соль D(+)-пантоил гамма-аминомасляной кислоты). Его используют для терапии и профилактики состояний психического недоразвития после асфиксии новорожденных, перенесенных энцефалитов и менингитов (Маслова О.И., Шелковский В.П., 1998; Ключников С.О., Кантемирова Е.А., 2006). Фармакологические эффекты препарата обусловлены прямым влиянием на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс. Пантогам стимулирует выработку ацетилхолина, нормализует метаболизм ГАМК при различных видах патологии, улучшает утилизацию глюкозы и кровоснабжение мозга, повышает устойчивость мозга к гипоксии, воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах (URL: http://medi.ru/doc/j01120232.htm).

Пирацетам (2-оксо-1-пирролидинилацетамид, циклическое производное гамма-аминомасляной кислоты) вызывает усиление синтеза фосфолипидов и белка, необходимых для процессов памяти, активирует аденилатциклазу, катализирующую превращение АДФ в АТФ, усиливает утилизацию глюкозы в мозге, тем самым обладает противогипоксическим действием, также он способен ингибиро-

вать процессы перекисного окисления липидов (Coffey E., Jeffrey M., Cummings M., 2001; Winblad B., 2005). Препарат проявляет свойства психостимулятора с уклоном действия на интеллектуальную сферу больных и обладает антидепрессивной активностью, уменьшает экстрапирамидные дисфункции (Kaplan P., Caillet R., Kaplan C., 2003). Имеются данные о применении пирацетама при перинатальной энцефалопатии у недоношенных детей, при гипоксии плода и новорожденного, а также для лечения отдаленных последствий патологий ЦНС у детей (Сиротина И.В., 1992; Горячко А.Н., Дивакова Т.Н., Бутыгина В.Л. и др., 2012; Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Григорьева Н.В., URL: http://www.nedug.ru/lib/lit/psych/01oct/psych6/psych.htm.).

Таким образом, производные нейроактивных аминокислот обладают противогипоксическими, антиоксидантными, антикоагулянтными, антитромботическими, эндотелио-, кардио-, нейропротективными, противосудорожными, ноотропными свойствами, что позволяет считать перспективным поиск среди них веществ для профилактики и коррекции осложнений ПЭ у матери и последующих отклонений у ребенка.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2 блока. Первый блок экспериментов был выполнен на 35 белых беспородных крысах-самках массой 220-250 г и их потомстве, в количестве 284 особи. Изучаемые вещества получали беременные самки с экспериментальным гестозом.

Второй блок экспериментов был выполнен на потомстве от 22 крыс в количестве 165 особей. Исследуемые соединения вводились потомству от самок с ЭГ с 30 по 60 день постнатального периода.

Крысы получены из питомника лабораторных животных «Столбовая» РАМН, Московская обл. и ФГПУ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Самки и их потомство находились на общей диете в условиях вивария ВолгГМУ. Содержание и уход за ними осуществлялись согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986). Уход за животными производился с соблюдением пунктов «Приказа МЗ РФ № 750», рекомендаций ВОЗ по экспериментальной работе с использованием животных (Червонская Г.П., Панкратова Г.П., Миронова Л.Л., 1998), Рекомендаций Комитета при Минздраве Российской Федерации. Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с заключением этической экспертизы: протокол № 176-2013 от 8 мая 2013 года.

В работе изучались производные глутаминовой кислоты - соединение РГПУ-135 (гидрохлорид бета-фенил-глутаминовой кислоты) и соединение РГПУ-238 (диметиловый эфир гидрохлорида бета-фенил-глутаминовой кислоты), а также производное гамма-аминомасляной кислоты - соединение под лабораторным шифром РГПУ-242 (метиловый эфир 3-пиридил-ГАМК). Вещества синтезированы на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета имени А.Н. Герцена (Санкт-Петербург, Россия) под руковод-

ством профессора Берестовицкой В.М. [1]. В качестве препаратов сравнения были использованы Весел Дуэ ф (сулодексид) (Alfa Wassermann, Италия), пирацетам («Асфарма», Россия) и пантогам (гопантеновая кислота) («ПИК-ФАРМА», Россия).

Крысы-самки для спаривания помещались в отдельные клетки по 2 самки и 1 самцу на 12 часов. Наступление беременности определялось по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. Далее каждая беременная самка отсаживалась в индивидуальную клетку.

Экспериментальный гестоз моделировался путем замены питьевой воды на 1,8% р-р NaCl у беременных самок с 7-го дня по 21-й день гестации (Beausejour A., Auger K., St-Louis J. et al., 2003).

Животные в первом блоке экспериментов были поделены на следующие группы:

1 – позитивный контроль - беременные самки без ЭГ (n=6) и их потомство (n= 49).

2 – негативный контроль - самки с ЭГ, получавшие физ. р-р с 7-го по 21-й день гестации per os один раз в день (n=10), и их потомство(n=62).

3 – опытная группа - самки с ЭГ, получавшие соединение РГПУ-135 в дозе 26 мг/кг с 7-го по 21-й день гестации per os один раз в день (n=7), и их потомство (n= 49).

4 – опытная группа – самки с ЭГ, получавшие соединение РГПУ-242 в дозе 23 мг/кг с 7-го по 21-й день гестации per os один раз в день (n=6), и их потомство (n= 60).

5 – опытная группа - самки с ЭГ, получавшие препарат сравнения сулодексид в дозе 30 ЛЕ с 7-го по 21-й день гестации per os один раз в день (n=6), и их потомство (n= 64).

Во втором блоке экспериментов потомство от самок с ЭГ было поделено на следующие группы:

---

[1] 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

1 – позитивный контроль – потомство, рожденное самками с неосложненной беременностью (n=30).

2 – негативный контроль – потомство, рожденное самками с ЭГ, получавшее физ. р-р с 30-го по 60-й день постнатального периода per os один раз в день (n=24).

3 – опытная группа – потомство от самок с ЭГ, получавшее соединение РГПУ-135 в дозе 13 мг/кг с 30-го по 60-й день постнатального периода per os один раз в день (n=23).

4 – опытная группа – потомство от самок с ЭГ, получавшее соединение РГПУ-238 в дозе 14 мг/кг с 30-го по 60-й день постнатального периода per os один раз в день (n=23).

5 – опытная группа – потомство от самок с ЭГ, получавшее соединение РГПУ-242 в дозе 11,5 мг/кг с 30-го по 60-й день постнатального периода per os один раз в день (n=24).

6 – опытная группа – потомство от самок с ЭГ, получавшее препарат сравнения пирацетам в дозе 50 мг/кг с 30-го по 60-й день постнатального периода per os один раз в день (n=21).

7 – опытная группа – потомство от самок с ЭГ, получавшее препарат сравнения пантогам в дозе 50 мг/кг с 30-го по 60-й день постнатального периода per os один раз в день (n=20).

Исследуемые соединения разводились в физ. р-ре таким образом, что 0,1 мл раствора содержал дозу вводимого вещества на 100 г веса животного. Животным контрольной группы физ. р-р вводился в объеме 0,1 мл на 100 г веса.

Использовались наиболее эффективные дозы исследуемых соединений, выявленные при изучении нейро-, эндотелио- и кардиопротекторной, антистрессорной, антиишемической активности (Епишина В.В., 2006; Бородкина Л.Е., 2009; Перфилова В.Н., 2009; Робертус А.И., 2010; Воронков А.В., Тюренков И.Н., 2011; Тюренков И.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. и др., 2012, Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А. и др., 2013). Препараты сравнения применялись в эффективных дозах по данным литературы (Печерина Л.В., Мозговая Е.В., 2004;

Панина О.С., Черненков Ю.В., Тихая Н.С. и др., 2011; Воронков А.В., 2011; Стасюк О.Н., 2012).

ЭГ у самок устанавливался по наличию повышенного артериального давления и протеинурии.

Измерение артериального давления проводилось на бодрствующих беременных самках в первый и последний дни гестации. Для измерения АД самка помещалась в пенал-держатель, на хвост надевалась манжета со встроенным фоточувствительным датчиком. Показатели автоматически фиксировались на персональном компьютере, подключенном к прибору для неинвазивного измерения артериального давления – IITC 29 (IITC Life Science Inc., США).

Определение концентрации белка в суточной моче. Сбор суточной мочи осуществлялся в метаболических камерах («Nalgene», Италия). Были использованы наборы реагентов «Ольвекс диагностикум» (Россия). Принцип метода основан на взаимодействии белка с красителем пирогаллоловым красным, в результате чего образуется окрашенный комплекс, интенсивность поглощения которого фиксируется на длине волны 600 нм. Измерение проводилось в оптических кюветах в спектрофотометре ПЭ -5400В (Экрос, Россия). Результаты концентрации белка рассчитывались согласно формуле:

$$C = C_{станд} * D_{образец} / D_{станд},$$

где $C_{станд}$ – концентрация белка в калибровочном растворе, г/л;

$D_{образец}$ – оптическая плотность опытной пробы на длине волны 600 нм;

$D_{станд}$ - оптическая плотность калибровочной пробы на длине волны 600 нм.

Полученный результат умножался на суточный диурез животного.

Физическое развитие потомства крыс с ЭГ исследовали по срокам отлипания ушной раковины, появления волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз, опускания семенников, открытия влагалища со 2-го дня постнатального периода.

Оценка скорости созревания **сенсорно-двигательных рефлексов и координации движений** потомства крыс с ЭГ проводилась по времени появления опоры на задние конечности, подъема всего тела, мышечной силе, переворачива-

нию в свободном падении и на плоскости, отрицательному геотаксису, реакции на акустический стимул, подниманию головы и передних лап, ползанию, обонятельной реакции.

Тест «Переворачивание на плоскости» проводили на плоской поверхности со 2 дня постнатального периода. Крысят укладывали на спину и фиксировали факт возвращения в нормальное положение на все 4 лапы. Тест считался выполненным, если крысята возвращались на все лапы в течение 30 с (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

Тест «Отрицательный геотаксис» проводили с 5 дня постнатального периода при помещении крысят на наклонную плоскость (25°) головой вниз. Рефлекс считался сформированным, если крысята поворачивались на 180° (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

«Избегание обрыва» регистрировалось с 6 дня. Крысят клали на стол таким образом, что передние лапы касались края стола. Формирование рефлекса считалось завершенным, если в течение 10 с крысята отползали от края (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

Реакцию на акустический стимул регистрировали с 8 дня постнатального периода. Крысят помещали на небольшую площадку в звукоизолированной клетке. Движение животного регистрировали визуально. Рефлекс считался сформированным, если животное реагировало на акустический стимул длительностью 0,3 с (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

Обонятельная реакция изучалась с 10 дня постнатального периода. Животное помещали посредине рейки шириной 6 см, которую клали на 2 клетки (одну – пустую, другую – с сибсами и матерью, в которой животное содержалось перед исследованием). Рефлекс фиксировался, если крысенок двигался по направлению к своей клетке (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

Поднимание головы и передних лап, ползание, опора на задние конечности и подъем всего тела, регистрировались визуально при помещении крысят на плоскую поверхность, начиная с 8, 9, 13 суток соответственно (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

Мышечную силу животных оценивали на 15 сутки постнатального периода по времени удержания на горизонтальной сетке. Животное помещали на густую проволочную сетку и сразу же переворачивали ее на 180°. Регистрировали время с момента посадки до момента падения с сетки. Измерения проводили 3 раза подряд (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

Тест «Переворачивание в свободном падении» проводили на 17 сутки постнатального периода. Крысят держали спиной вниз на высоте 60 см над мягкой поверхностью и быстро отпускали. Визуально регистрировали, переворачиваются ли крысята в воздухе, чтобы упасть на все 4 лапы (Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М. и др., 2012).

Изучение психического состояния потомства крыс с ЭГ по выраженности и динамике поведенческих элементов, исследовательского поведения, уровню эмоциональной реактивности, тревожности, когнитивных функций, способности к обучению и сохранению памятного следа проводили в тестах «Открытое поле», «Условная реакция пассивного избегания», «Экстраполяционное избавление», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера», «Радиальный восьмилучевой лабиринт».

Тест «Открытое поле». Исследования проводили на потомстве из первого блока экспериментов в возрасте 20, 40 дней, 6 месяцев, из второго блока экспериментов – в 2 и 6 месяцев. Установка «Открытое поле» представляет собой круглую белую арену с полом диаметром 80 см, расчерченным восемью диаметрами и двумя концентрическими окружностями, находящимися на равном расстоянии друг от друга. Арена окружена стенкой высотой 40 см. В начале эксперимента крысу помещали в центр. В процессе 3-х минутного пребывания животного в «Открытом поле» регистрировали время выхода из центральной зоны, количество выходов в центральную зону в ходе эксперимента и время, проведенное в ней, число вставаний на задние лапки (вертикальная двигательная активность), число переходов из квадрата в квадрат (горизонтальная двигательная активность), число заглядываний в отверстия (исследовательская активность), количество актов

кратковременного и долговременного груминга, количество фекальных болюсов (Воронина Т.А, Островская Р.У., Гарибова Т.Л., 2012).

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Эксперименты были проведены на животных из первого и второго блока экспериментов в возрасте 2 и 6 месяцев. Лабиринт представляет собой перекрещенные полоски размером 50х10 см. два противоположных отсека имеют вертикальные стенки высотой 40 см. Лабиринт приподнят от пола на 50 см. В месте перекрестка плоскостей находится центральная платформа 10х10 см. Крысу помещали на центральную площадку хвостом к открытому рукаву (ОР). Регистрировались латентный период выхода из центральной зоны (ЦЗ), время, проведенное животным в открытых и закрытых рукавах, число заходов в открытые и закрытые рукава (ЗР), сумма переходов между рукавами, стойки в открытых и закрытых рукавах, свешивания с открытых рукавов, время в центральной зоне и количество выходов в нее, количество болюсов. Общее время наблюдения для каждого животного составляло 3 мин (Pellow S., Chopin P., Pile S. et al., 1985).

Тест «Темно-светлая камера» (ТСК) проводили у животных из первого блока экспериментов в возрасте 10 месяцев, из 2-го блока – в 6 месяцев. Крысу помещали в ярко освещенный отсек двухкамерной светлой/темной установки хвостом ко входу в темную камеру, в течение 5 минут регистрировали время нахождения в темной и светлой камерах, количество выглядываний, количество выходов в светлую камеру и стоек в ней (Амикишиева А.В., 2009).

Тест «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ). Исследования проводились на потомстве из первого и второго блока экспериментов в возрасте 2 и 6 месяцев. Установка для обучения УРПИ состоит из светлой и темной камер, сообщенных между собой отверстием, к полу темной камеры (ТК) подведены электроды. Крыс помещали в светлый отсек перед входом в темную камеру установки хвостом к входному отверстию и регистрировали латентное время захода. При посещении темной камеры животное получало болевое раздражение электрошоком (U=40 В), продолжительность раздражения определялась выбеганием животного из темного отсека. Наблюдение за животным осуществляли в течение

3 минут, при повторном заходе в ТК снова наносили удар током. Тест на воспроизведение УРПИ осуществляли через 1, 3, 7 и 14 суток после обучения и проводили при повторном помещении животных в установку с регистрацией в течение 3 мин. латентного периода первого захода крысы в ТК, времени, проведенного в ней, количества заходов и % животных, зашедших в темный отсек, при этом болевого раздражения не наносилось (Воронина Т.А., 1989).

Тест «Экстраполяционное избавление» (ТЭИ). Исследования проводились на потомстве из первого и второго блока экспериментов в возрасте 2 и 6 месяцев. Экспериментальная установка представляет собой цилиндрическую емкость (диаметр 35 см, высота 40 см), наполненную водой с температурой 15° С на глубину 17,5 см от дна. В центре сосуда укреплен прозрачный стеклянный цилиндр диаметром 9 см, высотой 22 см, нижний край которого погружен в воду на глубину 2,5 см. Крыс помещали внутрь цилиндра хвостом вниз и наблюдали за поведением на протяжении 3 мин. Регистрировали латентный период двигательной активности, число безуспешных попыток избегания, реализуемых в форме прыжков, и латентный период подныривания (Бондаренко Н.А., 1990). Если в течение времени наблюдения животное не решало экстраполяционную задачу, его вынимали из установки, демонстрируя способ ее решения. Эксперимент повторяли на 1, 3, 7 и 14 сутки после обучения.

Тест «Радиальный восьмилучевой лабиринт» проводили для оценки пространственной памяти у животных из первого блока экспериментов в возрасте 6 месяцев. Установка состоит из центральной камеры и 8 радиально расходящихся рукавов одинакового размера. Рукава отделены от центральной камеры скользящими дверцами. До обучения крысы подвергались пищевой депривации в течение 24 ч. В последующие дни пища животным была доступна в течение 1 ч сразу после проведения эксперимента. При обучении животное сажали на центральную площадку установки, в лучах №2, №4, № 6 и №7 находилось пищевое подкрепление, остальные лучи были закрыты. В следующие 7 дней все 8 лучей установки были открыты, подкрепление по – прежнему находилось в 4-х лучах (№2, №4, № 6 и №7). Регистрировали число ошибок рабочей памяти (луч, в котором подкреп-

ление уже съедено), ошибок референтной памяти (неподкрепленный луч), количество последовательно посещенных подкрепленных рукавов (Вокина В.А., 2011; Olton D.S., 1987).

Исследование водного диуреза проводили у потомства из первого блока экспериментов в возрасте 6 месяцев после введения через зонд в желудок воды из расчета 2мл/100 г после водной депривации в течение 3 часов. Крыс сажали в метаболические камеры («Nalgene», Италия) и измеряли диурез через 10, 20, 30, 60, 90 и 120 минут (Дзугкоева Ф.С., Датиева Л.Р., 2004). О выделительной функции почек судили по срокам начала диуреза и количеству выделенной мочи.

Пероральный глюкозотолерантный тест проводился у потомства, рожденного от крыс с ЭГ, из первого блока экспериментов в возрасте 3 и 6 месяцев. Забор крови осуществлялся из хвостовой вены после 6 часовой пищевой депривации. После первого забора животным давали глюкозную нагрузку в виде раствора глюкозы в дистиллированной воде per os, из расчета 4 г/кг. После этого, через 30, 60, 90 и 120 минут осуществляли повторный забор крови для оценки работы эндогенного инсулина (Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л. и др., 2012). Был использован набор реагентов «Оксохром Глюкоза С» для ферментативного определения глюкозы методом GOD-POD (Erba Lachema, CZ). Принцип метода заключается в том, что глюкоза окисляется кислородом воздуха при каталитическом действии фермента глюкозооксидазы с образованием перекиси водорода и глюконата. Возникшую перекись водорода определяют по реакции окислительного азосочетания с замещенным фенолом и 4-аминоантипирином, которая катализируется ферментом пероксидазой. Полученное соединение имеет максимум поглощения при длине волны 540 нм. Измерение проводилось в оптических кюветах в спектрофотометре ПЭ-5400В (Экрос, Россия). Концентрацию глюкозы рассчитывали по формуле:

$$\text{Глюкоза (ммоль/л)} = a * \frac{A_1}{A_2},$$

где а – концентрация глюкозы в эталонном растворе глюкозы, ммоль/л;

A_1 – оптическая плотность пробы;

A_2 – оптическая плотность эталона.

Определение содержания общего холестерина в сыворотке крови. Исследования проводили у потомства из первого блока экспериментов в возрасте 3 и 6 месяцев. Забор крови осуществлялся из подъязычной вены. Использовался набор реагентов «Холестерин общий» («Ольвекс диагностикум», Россия). Принцип метода: холестерин из состава эфиров высвобождается под действием фермента холестерол-эстеразы (ХЭ). При участии фермента холестериноксидазы (ХО) холестерин окисляется до 4-холестен-3-она. Образующаяся перекись водорода, при участии фермента пероксидазы, способствует окислительному азосочетанию 4-аминоантипирина (4-ААП) и фенола с образованием окрашенного соединения (хинониминовый краситель). Интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна содержанию холестерина в исследуемом материале и определяется фотометрически при длине волны 500 нм. Расчет концентрации холестерина (С, ммоль/л) проводили по формуле:

$$C = \frac{E_{пробы}}{E_{калибр.}} * 5{,}17 \text{ ммоль/л},$$

где $E_{пробы}$ – единица оптической плотности исследуемой пробы;

$E_{калибр.}$ - единица оптической плотности калибровочной пробы;

5,17 ммоль/л - концентрация холестерина в калибраторе.

Определение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови осуществлялось с помощью метода осаждения. Кровь забирали из подъязычной вены. Использовался набор реагентов «Холестерин ЛПВП ФС» (ЗАО «ДИАКОН-ДС», Россия). Принцип метода основан на способности фосфовольфрамовой кислоты и ионов магния связывать хиломикроны, липопротеины очень низкой и низкой плотности в сыворотке крови. Образовавшиеся комплексы осаждают центрифугированием. Фракция липопротеинов высокой плотности остается в супернатанте, в котором определяется содержание холестерина ЛПВП ферментативным фотометрическим методом при длине волны 500 нм. Содержание холестерина ЛПВП в сыворотке крови определяли по формуле:

$$C = \frac{E_{оп}}{E_{кал}} * 0{,}52 * 3,$$

где С — концентрация холестерина ЛПВП в анализируемой пробе, ммоль/л; $E_{оп.}$— оптическая плотность опытной пробы, ед. опт.пл.;

$E_{кал.}$— оптическая плотность калибровочной пробы, ед. опт. пл.;

0,52 — содержание холестерина в калибраторе, ммоль/л;

3,0 — коэффициент разведения сыворотки.

Определение содержания триглицеридов в плазме крови энзиматическим колориметрическим методом. Определение концентрации триглицеридов проводили с использованием набора реагентов «Триглицериды» («Ольвекс диагностикум», Россия). Принцип метода заключается в том, что липаза катализирует гидролиз липидов до глицерина и жирных кислот. Глицерин запускает ряд сопряженных ферментативных реакций с участием ферментов глицерокиназы в присутствии АТФ и глицеролфосфатоксидазы. Образующаяся в ходе данных реакций перекись водорода при участии фермента пероксидазы способствует окислительному азосочетанию 4-аминоантипирина и фенола с образованием окрашенного соединения (хининиминовый краситель). Интенсивность окраски реакционной среды пропорциональна содержанию триглицеридов в исследуемом материале и определяется фотометрически при длине волны 500 нм. Расчет концентрации триглицеридов (С, ммоль/л) проводится по формуле:

$$C = \frac{E_{пробы}}{E_{калибр.}} * 2{,}29 \text{ ммоль/л},$$

где $E_{пробы}$ – единица оптической плотности исследуемой пробы;

$E_{калибр.}$ – единица оптической плотности калибровочной пробы;

2,29 ммоль/л – концентрация триглицеридов в калибраторе.

Изучение активности холинергической системы. Использовалась методика амнезии условной реакции пассивного избегания, вызванной скополамином («Across», США). Для получения экспериментальной амнезии потомству крыс из первого блока экспериментов в возрасте 6 месяцев сразу после обучения УРПИ вводили внутрибрюшинно блокатор М-холинергических рецепторов – скополамин в дозе 1,75 мг/кг, затем через 1, 3, 7, 14 суток воспроизводили рефлекс. Доза была подобрана эмпирическим путем на интактных животных, у которых амнезирующий эффект сохранялся 3-е суток.

Изучение активности дофаминергической системы проводили у животных из первого блока экспериментов в возрасте 3 и 6 месяцев в 2 этапа: путем моделирования нейролептической каталепсии и оценки моторной координации на установке «Rotarod». Для блокады дофаминергических нейронов использовали галоперидол (Gedeon Richter, Венгрия) в дозах 0,3 мг/кг и 0,15 мг/кг. На первом этапе регистрировали время вертикализации животных после придания им заданного положения («поза лектора») через 60 и 120 минут после введения галоперидола в дозе 0,3 мг/кг (Воронина Т.А., Вальдман Е.А., Неробкова Л.Н. и др., 2012). На втором этапе до и через час после введения галоперидола в дозе 0,15 мг/кг тестировали моторную координацию крыс на установке «Rotarod» («UgoBasile», Италия). Скорость вращения дорожки составила 25 об/мин. Измерения проводились в трех проворностях для каждого животного.

Изучение активности ГАМК-ергической системы у потомства проводили в возрасте 3 и 6 месяцев на модели киндлинга, индуцируемого применением субконвульсивных доз коразола («Sigma», Китай) – блокатора хлорного ионофора ГАМКа-бензодиазепинового хлорионофорного комплекса и в тесте с использованием тиосемикарбазида («Sigma», Китай) – ингибитора глутаматдекарбоксилазы. Коразол вводили внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг с интервалом 24 часа ежедневно до появления судорог, тиосемикарбазид - в дозе 2 мг/кг, регистрировали время наступления судорожной активности.

Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для проверки выборок на нормальность распределения использовался W-критерий Шапиро-Уилка. Согласно характеру полученных данных применяли H-критерий Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, q-критерий Ньюмена-Кейлса. Для сравнения данных с альтернативной формой реакции использовался точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде M± σ, где M — выборочное среднее, σ— стандартное отклонение от среднего (Агафонов А.А., Пиотровский В.К., 1991; Гланц С., 1999, Реброва О.Ю., 2006).

ГЛАВА 3. ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГЕСТОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ПРОИЗВОДНЫЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТ

3.1. Изучение влияния исследуемых соединений на артериальное давление, уровень белка в моче, вынашивание и родоразрешение крыс с экспериментальным гестозом (преэклампсией)

В настоящее время диагноз «гестоз» (преэклампсия) ставится женщинам при наличии гипертензии в сочетании с протеинурией или генерализованными отеками либо при наличии всех трех признаков (Сидорова И.С., 2007; Айламазян, Э.К., Мозговая Е.В., 2008).

В этой связи было исследовано изменение АД, содержание белка в суточной моче в начале и на 20-й день гестации у крыс с ЭГ.

Обнаружено, что в первый день беременности показатели АД значительно не отличались во всех группах животных. В группе позитивного контроля АД равнялось 120,2±4,5 мм. рт. ст. у самок негативного контроля – 117,8±6,7 мм. рт. ст. В опытных группах №1, №2 и №3 АД составило 115,6±5,2; 119,7±4,0 и 119,4±6,8 мм. рт. ст. соответственно.

На 20-й день гестации в группе позитивного контроля уровень АД был ниже, чем в начале беременности и равнялся 118,4±6,6 мм.рт. ст., тогда как у самок с ЭГ артериальное давление повысилось и достигло значения 129,4±5,9, прирост составил 11,6% ($p \leq 0,05$). В группах самок, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид значение АД на 20-й день гестации изменилось незначительно и было равным 118,6±7,2; 118,1±5,8 ($p \leq 0,05$) и 119,0±9,2 мм. рт. ст. соответственно (Рисунок 1).

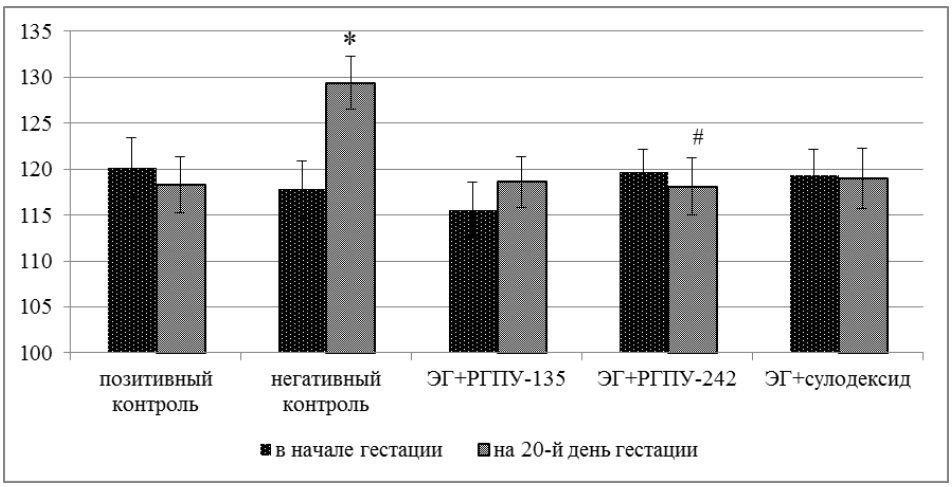

Рисунок 1 – Влияние исследуемых производных глутаминовой, гамма-аминомасляной кислот и сулодексида на изменение АД у самок-крыс с экспериментальным гестозом

**-изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤0,05).

Содержание белка в суточной моче в начале беременности во всех группах животных значительно не различалось. На 20-й день гестации у самок с ЭГ прирост белка был достоверно выше, чем в группе позитивного контроля. У самок с ЭГ, получавших исследуемые соединения и сулодексид выраженность протеинурии к 20-му дню гестации была существенно ниже, чем у самок группы негативного контроля (Таблица 1).

Таблица 1 – Влияние исследуемых производных глутаминовой, гамма-аминомасляной кислот и сулодексида на уровень белка в суточной моче у крыс-самок с экспериментальным гестозом (M±σ)

Показатели	Позитивный контроль	Негативный контроль	Самки с ЭГ+ РГПУ-135	Самки с ЭГ+РГПУ-242	Самки с ЭГ+сулодексид
Исходный уровень белка в моче, мг/24ч	2,8±1,3	2,5±0,8	2,3±0,9	2,8±2,0	2,8±1,5
Уровень белка в моче на 20-й день гестации, мг/24 ч	5,4±1,3	7,7±4,8	4,4±1,4	5,5±2,6	6,0±1,6
Прирост концентрации белка в моче, %	91,6	208,8*	93,8	94,0	110,7

**-изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤0,05)*

В группе негативного контроля у 1 из 3-х самок наблюдались случаи рождения мертвого потомства, в послеродовом периоде погибла 1 крыса, в то время как среди животных с неосложненной беременностью летальных исходов и случаев мертворождения не наблюдалось. У самок с ЭГ, получавших с 7 по 21 день гестации соединение РГПУ-135 гибели самок после родов не было, у 3-х самок из 6 были выявлены случаи рождения мертвого потомства. У животных с ЭГ, которым в период гестации вводили соединение РГПУ-242, из 7 самок у 1 было зарегистрировано мертворождение, 1 самка погибла после родов. Из 6 крыс с ЭГ, получавших во время беременности сулодексид, у 1 обнаружено рождение мертвого потомства, в послеродовом периоде гибели самок не отмечено (Таблица 2).

Таблица 2 – Влияние исследуемых производных глутаминовой, гамма-аминомасляной кислот и сулодексида на родоразрешение и гибель самок с экспериментальным гестозом (M±σ)

Группа животных	Кол-во животных в группе	Самки, родившие мертвое потомство	Самки, погибшие после родов
Позитивный контроль	6	-	-
Негативный контроль	10	3 (30%)	1(10%)
Самки с ЭГ+РГПУ-135	6	3 (50%)	-
Самки с ЭГ+РГПУ-242	7	1(14,28%)	1 (14,28%)
Самки с ЭГ+сулодексид	6	1 (16,6%)	-

В группе негативного контроля 25,6% потомства были рождены мертвыми и 29,7% погибли в постнатальном периоде. Исследуемые соединения и препарат сравнения способствовали снижению частоты случаев летальных исходов при рождении и после родов (Таблица 3).

Таблица 3 – Влияние исследуемых производных глутаминовой, гамма-аминомасляной кислот и сулодексида на частоту случаев рождения мертвого потомства самок с экспериментальным гестозом

Группа животных	Кол-во крысят в группе (на момент родов)	Кол-во мертворожденных крысят	Кол-во крысят, погибших после рождения
Потомство от самок позитивного контроля	49	-	-
Потомство от самок негативного контроля	86	22(25,6%)*	19 (29,7%)* 2 крысенка – на 1-е сутки, 10 – на 4-е сутки, 1 – на 6-е сутки, 1 – на 14-е сутки, 1 – на 24-е сутки, 1 – на 56-е сутки, 1 – на 60-е сутки, 1 – на 69-е сутки, 1 – на 82-е сутки,
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135	57	6 (10,5%)#	9 (17,6%) 1 крысенок – на 3-и сутки, 1 – на 13-е сутки, 1 – на14-е сутки, 2 – на 45-е сутки, 2– на 47-е сутки, 1 – на 37-е сутки, 1 – на 67-е сутки,
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242	64	1 (1,6%)#	11 (17,5%) все крысята - на 18-е сутки
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид	65	1 (1,5%)#	3 (4,6%)# 1 крысенок – на 3-и сутки, 2 – на 16-е сутки

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Таким образом, замена питьевого режима на 1,8% раствор хлорида натрия самкам крыс с 7-го по 21-й день гестации приводит к увеличению АД и уровня белка в суточной моче, повышает вероятность рождения мертвого потомства, увеличивает процент гибели самок после родов, то есть вызывает экспериментальный гестоз. Соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид предотвращают повышение АД, способствуют снижению протеинурии, числа случаев рождения мертвого потомства и гибели самок в послеродовом периоде.

3.2. Физическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом, получавших во время гестации исследуемые соединения

В результате гестоза (преэклампсии), перенесенного матерью во время беременности, может наблюдаться нарушение роста и развития плода, антенатальная его гибель, рождение недоношенных детей, смерть в первые годы жизни, замедление процессов полового созревания в постнатальном периоде (Чиркова И.В., Севостьянова О.Ю., Якубович О.И., 2007; Sibai B., Dekker G., Kupferminc M., 2005; Jansson T., Myatt L., Powell T.L., 2009; Khashu M., Narayanan M., Bhargava S. et al., 2009; Ogland B., Nilsen S.T., Forman M.R. et al., 2011).

В связи с этим было проведено исследование влияния ЭГ на физическое развитие потомства.

Среди крысят от самок без ЭГ отлипание ушной раковины в 100% случаев отмечается на 3 сутки постнатального периода, в группе потомства негативного контроля – на 4 сутки. У крысят, рожденных самками с ЭГ, получавшими РГПУ-135 и сулодексид во время беременности, данный показатель отмечен на 4 сутки (Таблица 4)**.**

Таблица 4 – Сроки отлипания ушной раковины у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят с отлипшей ушной раковиной				
	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	69,4	100			
Потомство от самок негативного контроля (n = 62)	14,5*	56,4*	100		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	38,7#	63,3#	100		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242(n = 60)	18,3	93,3#	93,3	98,3	100
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 64)	42,2#	84,4#	100		

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Появление волосяного покрова у потомства во всех группах отмечено на 4 сутки.

Прорезывание резцов у 100% крысят, рожденных самками с физиологической беременностью, отмечается на 10-е сутки постнатального периода, в группе потомства от крыс с ЭГ – на 13-е сутки. У животных из опытных групп №1, №2 и № 3 – на 10-е сутки (Таблица 5).

Таблица 5 – Сроки прорезывания резцов у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят с прорезавшимися резцами							
	6-е сутки	7-е сутки	8-е сутки	9-е сутки	10-е сутки	11-е сутки	12-е сутки	13-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	4,1	12,4	53,1	87,8	100			
Потомство от самок негативного контроля (n = 62)	11,3	33,8	67,7	83,9	87,1*	90,3	95,1	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	8,2	26,5	61,2	91,8	100#			
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 60)	21,7	40,7	76,3	96,6#	100#			
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 64)	18,8	54,7#	78,1	87,5	100#			

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Открытие глаз у потомства от самок позитивного контроля происходило на 18-е сутки, у крысят, рожденных самками с ЭГ – на 19-е сутки. В опытных группах №1, №2 и №3 – на 17-е, 18-е и 19-е сутки соответственно (Таблица 6).

Таблица 6– Сроки открытия глаз у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, открывших глаза						
	13-е сутки	14-е сутки	15-е сутки	16-е сутки	17-е сутки	18-е сутки	19-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	0	8,2	40,8	85,7	95,9	100	
Потомство от самок негативного контроля (n = 61)	0	3,3	19,7	36,7*	53,3*	80*	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	4,0	18,4#	44,9#	63,2#	100#		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 59)	0	1,7	23,7	69,5#	98,3#	100#	
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 63)	0	1,6	25,4	60,3#	80,6#	98,4#	100

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Опускание семенников у крысят-самцов всех групп происходило примерно в одно и то же время – на 23-24 сутки постнатального периода.

Открытие влагалищ у потомства группы позитивного контроля началось на 40-е и закончилось на 70-е сутки. В группе негативного контроля открытие влагалищ происходило с некоторой задержкой и отмечалось на 52-е сутки, окончание – на 82-е. В группе крысят от самок с ЭГ, получавших РГПУ-135 с 7-го дня гестации и до родов, влагалища начали открываться на 46-е сутки, и у 100% самок были открыты на 86-е сутки. В опытной группе №2 показатель отмечался с 50-х по 85-е сутки постнатального периода. И в группе крысят, рожденных самками, получавшими препарат сравнения сулодексид, открытие влагалищ происходило с 45-х по 79-е сутки (Таблица 7).

Таблица 7– Сроки открытия влагалищ у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	Начало открытия, сутки	Окончания открытия, сутки	Длительность, сутки
Потомство от самок позитивного контроля	40	70	30
Потомство от самок негативного контроля	52	82	30
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135	46	86	40
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242	50	85	35
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид	45	79	34

Таким образом, у потомства от самок с экспериментальным гестозом наблюдается отставание в физическом развитии, что выражается в более позднем отлипании ушной раковины, прорезывании резцов, открытии глаз и влагалищ. Исследуемые соединения и препарат сравнения сулодексид предотвращают негативное влияние ЭГ на плод, на что указывает ускорение физического развития потомства опытных групп по сравнению с негативным контролем.

3.3. Формирование сенсорно-двигательных рефлексов у потомства крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид в течение беременности

Гипоксия, возникающая в тканях маточно-плацентарного комплекса в результате гестоза, может оказывать негативное влияние на закладку и развитие различных систем плода, что в последующем будет проявляться задержкой в развитии, нарушениями в функционировании ряда органов (Самсонова Т.В., 2009; Low J.A. 2004).

Исходя из этого, было изучено влияние ЭГ на скорость формирования сенсорно-двигательных рефлексов потомства.

Переворачивание на плоскости у крысят всех групп, кроме опытной группы № 1, отмечалось на 4 сутки. У потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-135 с 7-го по 21-й день гестации, данный показатель появился на 5-е сутки (Таблица 8).

Таблица 8 – Сроки появления вестибулярной реакции в тесте «Переворачивание на плоскости» у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят , выполнивших тест			
	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	79,6	95,9	100	
Потомство от самок негативного контроля (n = 62)	70,9	88,7	100	
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	65,3	87,8	87,8	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 60)	70	85	100	
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 64)	87,5$^{\#}$	89,1	100	

 # – изменения достоверны относительно группы потомства от самок с негативного контроля по точному критерию Фишера ($p \leq 0,05$).

Тест «Отрицательный геотаксис» потомство от самок с неосложненной беременностью выполняло на 8-е сутки, тогда как крысята, рожденные самками с ЭГ контрольной группы, лишь на 10-е сутки. Животные из опытных групп №1, №2 и №3 данный тест выполняли на 8-е, 8-е и 9 сутки соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Сроки формирования вестибулярной реакции в тесте «Отрицательный геотаксис» у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, выполнивших тест					
	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки	8-е сутки	9-е сутки	10-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n= 49)	77,5	87,8	93,8	100		
Потомство от самок негативного контроля (n = 62)	38,7*	63,9*	77,0*	85,2*	91,8	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	67,3#	79,6	89,8	100#		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 60)	80,0#	86,7#	90	100#		
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 64)	43,8	79,7	90,6#	95,3	100#	

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера ($p \leq 0,05$);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера ($p \leq 0,05$).

Выполнение теста «Избегание обрыва» пометом самок без ЭГ отмечалось на 7-е сутки, крысятами группы негативного контроля – на 10-е сутки. У потомства, рожденного крысами с ЭГ, получавшими с 7-го по 21-й день гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, формирование вестибулярной функции в тесте «Избегание обрыва» в 100% случаев наблюдалось на 8-е, 9-е и 7-е сутки постнатального периода соответственно (Таблица 10).

Таблица 10 – Сроки формирования вестибулярной реакции в тесте «Избегание обрыва» у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, выполнивших тест				
	6-е сутки	7-е сутки	8-е сутки	9-е сутки	10-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	89,8	100			
Потомство от самок негативного контроля (n = 61)	55,7*	81,9*	86,8	93,5	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	75,5#	89,8	100#		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 60)	80#	88,1	98,3#	100	
Потомство от самок с ЭГ+ сулодексид (n= 64)	87,5#	100#			

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Реакция на акустический стимул у 100% крысят группы позитивного контроля отмечалась на 10-е сутки, в то время как в группе негативного контроля – на 13-е сутки. В опытной группе №1 слуховая чувствительность появлялась на 10-е сутки, в опытных группах №2 и №3- на 11 сутки постнатального периода (Таблица 11).

Таблица 11 – Сроки формирования реакции на акустический стимул у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, выполнивших тест					
	8-е сутки	9-е сутки	10-е сутки	11-е сутки	12-е сутки	13-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n= 49)	77,5	93,8	100			
Потомство от самок негативного контроля (n = 61)	31,1*	37,7*	44,3*	80,2	83,6	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	93,8#	95,9	100#			
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 59)	67,8#	91,5*	98,3#	100#		
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 64)	56,2	81,5#	98,4#	100#		

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Обонятельная реакция у всех крысят, рожденных самками с неосложненной беременностью, наблюдалась на 14-е сутки. У животных от самок с ЭГ – на 17-е сутки. В группах крысят, рожденных самками с ЭГ и получавших в течение беременности соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, появление обонятельной чувствительности происходило на 15-е, 16-е и 15-е сутки соответственно (Таблица 12).

Таблица 12 – Сроки формирования обонятельной реакции у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, выполнивших тест							
	10-е сутки	11-е сутки	12-е сутки	13-е сутки	14-е сутки	15-е сутки	16-е сутки	17-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	18,3	51,0	87,7	95,9	100			
Потомство от самок негативного контроля (n = 61)	26,2	34,4	52,4*	57,3*	65*	83,3	98,3	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	22,4	40,8	60,4	77,1#	83,3#	100#		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 59)	20,3	38,9	66,1	74,5	86,4#	93,2	100	
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 63)	33,4	44,4	73,0#	88,8#	96,8#	100#		

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Поднимание головы и передних лап у крысят группы позитивного и негативного контроля происходило в одно и то же время – на 11-е сутки постнатального периода. В опытных группах №1, №2 и №3 – на 10-е, 10-е и 9-е сутки соответственно (Таблица 13).

Таблица 13 – Поднимание головы и передних лап у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, выполнивших тест			
	8-е сутки	9-е сутки	10-е сутки	11-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	69,4	81,6	95,9	100
Потомство от самок негативного контроля (n = 61)	54,1	70,4	95,1	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	83,6#	93,9#	100	
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 59)	67,8	94,9#	100	
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 64)	90,6#	100#		

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

У животных группы позитивного контроля ползание отмечалось на 10-е сутки постнатального периода, в то время как в группе негативного контроля – на 14-е сутки. Крысята, рожденные самками с ЭГ, получавшими соединение РГПУ-135, начинали ползать на 12-е сутки. Потомство опытных групп №2 и №3 – на 10-е сутки (Таблица 14).

Таблица 14 – Формирование навыков ползания у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, выполнивших тест					
	9-е сутки	10-е сутки	11-е сутки	12-е сутки	13-е сутки	14-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	95,9	100				
Потомство от самок негативного контроля (n = 61)	40,9*	63,9*	83,6	91,8	96,7	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	67,3#	87,8#	95,9	100		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 59)	76,7#	100#				
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 63)	88,9#	100#				

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Опора на задние конечности и подъем всего тела у крысят, рожденных самками без ЭГ, отмечались на 13-е сутки. У потомства от самок с ЭГ – на 15-е сутки. В опытных группах №1, №2 и №3 данный показатель появился на 13-е сутки.

Переворачивание в свободном падении в группе крысят позитивного контроля отмечалось на 18-е сутки, у животных негативного контроля – на 20-е. Потомство от самок с ЭГ, получавших во время гестации соединения РГПУ135, РГПУ-242 и сулодексид, выполняло тест на 18-е сутки (Таблица 15).

Таблица 15 – Формирование вестибулярной функции в тесте «Переворачивание в свободном падении» у потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

Группа животных	% крысят, выполнивших тест			
	17-е сутки	18-е сутки	19-е сутки	20-е сутки
Потомство от самок позитивного контроля (n = 49)	97,9	100		
Потомство от самок негативного контроля (n = 60)	66,7*	78,3*	86,7	100
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 49)	97,9#	100#		
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 59)	86,4#	100#		
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 62)	96,8#	100#		

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера (p≤0,05).

Время удержания на горизонтальной сетке в группе крысят позитивного контроля составило 26,3±6,9 с, у потомства животных негативного контроля – 20,2±6,4 с ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о снижении у них мышечного тонуса. В группе крысят, рожденных самками с ЭГ, получавшими соединение РГПУ-135, оно было значительно выше, чем у негативного контроля, и составило 32,7±12,9 с

($p \leq 0,05$). В опытных группах №2 и №3 время удержания на сетке равнялось 21,2±8,7 и 28,2±12,7 с ($p \leq 0,05$) соответственно (Рисунок 2).

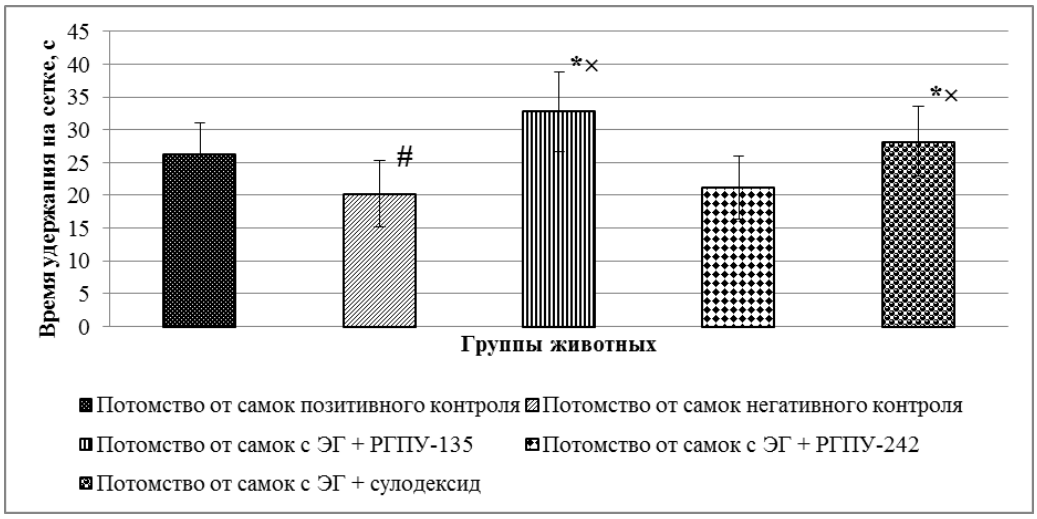

Рисунок 2 – Время удержания на горизонтальной сетке потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации

 # – изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

** – изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

× – изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+ РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$).

Таким образом, исследуемые соединения и сулодексид способствуют ускорению созревания сенсорных рефлексов, развитию координации, мышечной силы и вестибулярной функции у потомства, о чем свидетельствуют более ранние сроки выполнения тестов «Переворачивание на плоскости», «Отрицательный геотаксис», «Избегание обрыва», «Реакция на акустический стимул», «Обонятельная реакция», «Поднимание головы и передних лап», «Ползание», «Переворачивание в свободном падении» и более длительное время удержания на горизонтальной сетке в сравнении с негативным контролем.

3.4. Психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом, получавших исследуемые соединения

Имеются многочисленные данные влияния преэклампсии (гестоза) на психическое развитие ребенка. Последствия этого осложнения беременности проявляются не только в раннем послеродовом периоде, но и в последующие годы жизни. В результате недостаточного кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса наблюдаются явления гипоксии, что выражается в нарушении дифференцировки нейронов, поражении ткани мозга, вегетовисцеральных патологиях, внутричерепной гипертензии, задержке психо-моторного развития плода, возникновении психозов во взрослом возрасте (Шалина Р.И., Шаряпова О.Ш., Викристюк Ю.В. и др., 2007; Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А. и др., 2007; Boog G., 2004; Ayaz A., Muhammad T., Hussain S.A. et al., 2009; Lindström K., Lindblad F., Hjern A., 2009).

В этой связи, было исследовано влияние производных ГАМК и глутамата на психическое развитие потомства от самок с ЭГ.

В тесте «Открытое поле» на 20-е сутки постнатального развития, было выявлено, что локомоторная и ориентировочно исследовательская активности потомства от самок с ЭГ ниже, чем у крысят от самок с неосложненной беременностью, что выражалось в меньшем в 1,4 раза ($p \leq 0,05$) количестве пересеченных квадратов и в 1,6 раза ($p \leq 0,05$) суммарном количестве вертикальных стоек и заглядываний в отверстия экспериментальной установки. Число актов кратковременного груминга в группе животных от самок с ЭГ было в 1,5 раза ($p \leq 0,05$) выше, а время нахождения в центральной зоне и количество стоек в ней в 1,2 и 6 раз ($p \leq 0,05$) соответственно меньше, чем у крысят от самок позитивного контроля, что может свидетельствовать о повышенном уровне тревожности у потомства от самок негативного контроля. Значение латентного периода выхода из центра у потомства от самок с ЭГ было выше, чем в группе крысят, рожденных самками с неосложненной беременностью, что говорит о низкой скорости адаптации к новой обстановке. Локомоторная активность, у крысят опытных групп №1, №2

и №3 не отличалась от таковой группы негативного контроля, ориентировочно исследовательская активность в группе потомства от самок, получавших соединение РГПУ-135, была выше в 1,4 ($p \leq 0,05$) раза, у получавших сулодексид - в 1,2 раза ($p \leq 0,05$). В опытных группах №1, №2 и №3 число актов кратковременного груминга было в 1,1; 1,1 и 1,4 ($p \leq 0,05$) раз меньше, чем в группе негативного контроля. ЛП выхода из центральной зоны в опытных группах №1 и №3 был в 1,3 ($p \leq 0,05$) и 1,4 ($p \leq 0,05$) раза ниже, чем у потомства от самок негативного контроля. Таким образом, у потомства от самок с ЭГ, получавших во время гестации исследуемые соединения, наблюдалось снижение уровня тревожности и увеличение скорости адаптации к новой обстановке по сравнению с крысятами группы негативного контроля. (Таблица 16).

Таблица 16 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Открытое поле», возраст – 20 дней). M±σ

Группы животных	ГДА	ОИА	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время нахождения в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Груминг короткий	Груминг длительный	Болюсы
Потомство от самок позитивного контроля (n = 45)	25,2±4,7	9,6±1,3	12,0±1,4	5,3±1,3	0,6±0,5	1,2±0,4	0,8±0,4	0,6±0,5
Потомство от самок негативного контроля (n = 56)	18,2±4,3*	6,3±1,4*	18,1±4,2*	4,1±3,2	0,1±0,2*	1,8±0,6*	0,2±0,4*	0,6±0,5
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 47)	17,0±3,3	8,6±1,4$^{\#\times}$	14,5±2,4$^{\#\times}$	3,7±1,1	0	1,7±0,4	0,3±0,5	0,7±0,5
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 48)	15,5±3,9$^{\#}$	5,4±1,2$^{\wedge}$	20,3±4,5$^{\wedge}$	3,4±0,6	0,2±0,4	1,6±0,5	0,3±0,4	0,7±0,5
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 53)	18,1±2,3$^{\times}$	7,5±1,2$^{\#\wedge\times}$	12,5±1,6$^{\#\wedge\times}$	0,8±0,4	0	1,3±0,5$^{\#\wedge}$	0,3±0,5	0,7±0,5

**- изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

$^{\#}$*- изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

[×] *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ГДА – горизонтальная двигательная активность, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность, ЦЗ – центральная зона, ЛП – латентный период*

При проведении теста «Открытое поле» на 40-е сутки постнатального периода отмечалась тенденция, выявленная на 20-е сутки. У крысят, рожденных от самок с ЭГ, локомоторная и ориентировочно-исследовательская активности были ниже по сравнению с потомством от самок с неосложненной беременностью, о чем свидетельствует уменьшение количества пересеченных квадратов установки в 1,3 раза ($p \leq 0,05$), суммарное число вертикальных стоек и заглядываний в отверстия в 1,2 раза ($p \leq 0,05$). Крысята от самок с ЭГ в 1,7 раз меньше по времени находились в центральной зоне открытого поля и делали в 3 раза меньше стоек в ней по сравнению с потомством группы негативного контроля. Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне тревожности в группе потомства от самок негативного контроля. Количество болюсов у крысят от самок с ЭГ было в 1,3 раза больше, а актов кратковременного груминга в 1,2 раза меньше, чем у потомства группы позитивного контроля, что указывает на диссоциацию между эмоциональным состоянием и вегетативными проявлениями. ЛП выхода из центральной зоны превышал таковой у потомства от самок с неосложненной беременностью в 2 раза ($p \leq 0,05$). У потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид, наблюдалось увеличение показателей двигательной активности в 1,3 ($p \leq 0,05$) и 1,2 раза ($p \leq 0,05$) соответственно и исследовательской активности в 1,2 ($p \leq 0,05$) и 1,1 раза, а также уменьшение количество фекальных болюсов в 1,2 ($p \leq 0,05$) и 1,4 раза ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателями группы негативного контроля. В опытной группе № 1 горизонтальная двигательная и ориентировочно-исследовательская активности животных были несколько ниже, чем в опытной группе № 2 и незначительно превосходили показатели потомства от самок с ЭГ (Таблица 17). У потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид, ЛП выхода из центральной зоны был в 1,4 и 2 раза меньше, чем у крысят от самок контрольной группы с ЭГ. Таким образом, у потомства опытных групп наблюдался более низкий уровень тревожности и более

высокая скорость адаптации к новой обстановке, чем у крысят от самок с ЭГ контрольной группы

Таблица 17 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Открытое поле», возраст – 40 дней). M±σ

Группы животных	ГДА	ОИА	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время нахождения в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Груминг короткий	Груминг длительный	Болюсы
Потомство от самок позитивного контроля (n= 48)	47,6±9,5	19,5±4,8	3,3±1,1	5,3±1,6	0,3±0,5	2,5±1,2	0,3±0,5	2,0±1,0
Потомство от самок негативного контроля (n = 58)	35,5±8,7*	16,7±2,6*	6,5±1,9*	3,1±0,8*	0,1±0,4	2,1±0,9	0,2±0,4	2,6±0,7*
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 46)	38,5±7,4	16,3±2,6	7,1±2,2	2,2±0,9$^{\#}$	0,02±0,1	2,3±0,9	0,2±0,4	1,9±0,6$^{\#}$
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 47)	46,5±10,9$^{\#\wedge}$	19,3±2,8$^{\#\wedge}$	4,5±1,9$^{\#\wedge}$	3,5±1,3$^{\wedge}$	0,3±0,8	1,5±0,6$^{\#\wedge}$	0,2±0,4	2,1±0,3$^{\#}$
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 52)	42,3±9,3$^{\#}$	18,7±4,4	3,3±1,7$^{\#\wedge\times}$	2,4±0,4$^{\#\times}$	0,1±0,3	3,1±0,9$^{\#\wedge\times}$	0,3±0,5	1,9±0,3$^{\#}$

**- изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\#}$*- изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\times}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ГДА – горизонтальная двигательная активность, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность, ЦЗ – центральная зона, ЛП – латентный период*

При проведении теста «Открытое поле» в возрасте 6 месяцев были отмечены те же изменения в поведении крысят всех групп, что и в возрасте 20 и 40 дней. У потомства от самок с ЭГ двигательная и ориентировочно – исследовательская активности были в 1,1 и 1,3 раз ($p \leq 0,05$) ниже, чем в группе позитивного контроля. Также у потомства от самок с ЭГ наблюдалось явление диссоциации между эмоциональным состоянием и вегетативными проявлениями, что выражалось в меньшем числе актов кратковременного груминга (в 1,3 раза) и большем количестве болюсов (в 1,1 раза) в сравнении с животными от самок без ЭГ. ЛП выхода

из центральной зоны был недостоверно выше, чем у крысят от самок без ЭГ. Количество пересеченных квадратов крысятами от самок, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, было в 1,7 ($p \leq 0,05$); 1,2 ($p \leq 0,05$) и 1,2 раза ($p \leq 0,05$) больше, чем у потомства от самок с ЭГ. Суммарное число стоек и заглядываний в отверстия экспериментальной установки у всех опытных групп превышало показатель негативного контроля в 1,4 ($p \leq 0,05$) раза (Таблица 18). ЛП выхода из центральной зоны у потомства от самок, получавших во время беременности соединение РГПУ-135, был в 1,4 ($p \leq 0,05$) раза короче, чем у крыс от самок негативного контроля.

Таким образом, в 20, 40 дней и 6 месяцев у крысят от самок с ЭГ контрольной группы в тесте «Открытое поле» наблюдались повышенная тревожность, низкая скорость адаптации к новой обстановке. Исследуемые соединения способствуют снижению уровня эмоционального состояния и улучшению процессов адаптации у потомства во все сроки наблюдения.

Таблица 18 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Открытое поле», возраст – 6 месяцев). M±σ

Группы животных	ГДА	ОИА	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время нахождения в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Груминг короткий	Груминг длительный	Болюсы
Потомство от самок позитивного контроля (n = 41)	21,4±5,4	10,3±2,4	8,1±2,1	9,6±2,8	0,05±0,2	0,9±0,3	0,1±0,3	1,8±0,8
Потомство от самок негативного контроля (n = 45)	18,9±4,5	7,9±2,6*	9,0±2,1	5,5±2,1*	0,08±0,3	0,7±0,5	0,2±0,3	1,9±0,3
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-135 (n = 37)	32,4±4,6$^{\#}$	10,7±2,9$^{\#}$	7,0±1,9$^{\#}$	6,4±1,9	0,02±0,2	0,8±0,3	0	1,5±0,5$^{\#}$
Потомство от самок с ЭГ+РГПУ-242 (n = 41)	23,4±6,1$^{\#\wedge}$	10,7±2,1$^{\#}$	9,0±1,7$^{\wedge}$	3,7±0,7$^{\#\wedge}$	0,2±0,3	1,1±0,3$^{\#}$	0,2±0,4	1,8±0,6
Потомство от самок с ЭГ+сулодексид (n= 54)	23,4±5,1$^{\#\wedge}$	11,1±2,1$^{\#}$	8,6±2,5$^{\wedge}$	9,9±2,1$^{\#\wedge\times}$	0,4±0,6	0,8±0,3	0,1±0,3	2,1±0,7$^{\wedge}$

[*]- изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

[#] - изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

[×] - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ГДА – горизонтальная двигательная активность, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность, ЦЗ – центральная зона, ЛП – латентный период

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на 2-м месяце постнатального периода было отмечено, что латентный период выхода из центральной зоны был на 17% больше у крысят от самок с ЭГ по сравнению с животными, рожденными самками без ЭГ, что может свидетельствовать о снижении у них скорости ориентировочных реакций. Крысята, рожденные от самок с ЭГ, на 24 % ($p \leq 0,05$) меньше проводили времени в открытых рукавах установки, однако на 19% ($p \leq 0,05$) чаще их посещали в сравнении с группой позитивного контроля. Количество посещений закрытых рукавов было на 15% ($p \leq 0,05$) больше, чем у позитивного контроля. Число стоек в открытых рукавах и число свешиваний с них было на 20 и 29% ($p \leq 0,05$) меньше. Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне тревожности у крысят от самок с ЭГ. У потомства от крыс с осложненной беременностью, получавших во время гестации соединение РГПУ-242 и сулодексид, время нахождения в открытых рукавах установки превышало показатели негативного контроля на 36 ($p \leq 0,05$) и 18 % ($p \leq 0,05$), а в закрытых – было на 15 ($p \leq 0,05$) и 7% ($p \leq 0,05$) меньше, чем у крысят, рожденных самками с ЭГ, что свидетельствует о меньшем уровне тревожности у потомства этих опытных групп. Время, проведенное потомством от самок, получавших соединение РГПУ-135, в открытых и закрытых рукавах, а также число свешиваний и стоек практически не отличались от негативного контроля. В опытной группе №1 латентный период выхода из центральной зоны был на 13% меньше, чем у крысят негативного контроля, в двух других опытных группах – больше, однако данные не были статистически достоверны (Таблица 19).

Таблица 19 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», возраст – 2 месяца). M±σ

Группы животных	ЛП выхода из центра	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Стойки в ОР	Свешивания в ОР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Стойки в ЗР
Потомство от самок позитивного контроля (n = 48)	4,1±1,3	2,6±0,7	50,4±11,6	0,5±0,5	5,5±1,5	3,4±1,0	105,5±9,9	3,9±1,2
Потомство от самок негативного контроля (n = 49)	4,8±1,8	3,1±0,9$^{*\wedge}$	38,5±8,4**	0,4±0,5	3,9±1,5*	3,9±0,9*	116,5±13,9**	4,2±1,6
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n = 39)	4,2±1,6	2,3±0,6	37,5±5,2	0,6±0,5	3,9±1,2	3,7±0,5	118,6±7,2	5,5±1,6$^{\#}$
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n = 42)	5,4±1,5$^{\wedge}$	3,3±1,1$^{\wedge}$	52,6±11,7$^{\#\#\wedge\wedge}$	0,6±0,5	5,0±1,8$^{\#\wedge}$	3,7±0,9	99,4±12,7$^{\#\#\wedge\wedge}$	4,5±1,5^
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n = 51)	5,4±1,5$^{\wedge}$	2,9±0,9$^{\wedge}$	45,6±13,9$^{\#\#\wedge\wedge\times\times}$	0,5±0,5	4,5±1,7	3,7±1,3	108,7±22,8$^{\#\#\wedge\wedge\times\times}$	5,2±1,9

*- изменения достоверны по критериям Крускала-Уоллиса,Сигела-Кастеллана, ** - по критерию Ньюмена-Кейлса относительно группы потомства позитивного контроля (p≤ 0,05);

$^{\#}$- изменения достоверны по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, $^{\#\#}$- по критерию Ньюмена-Кейлса относительно группы потомства негативного контроля (p≤ 0,05);

^ изменения достоверны по критериям Крускала-Уоллиса,Сигела-Кастеллана, $^{\wedge\wedge}$ - по критериям Ньюмена-Кейлса относительно группыпотомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 (p≤ 0,05);

$^{\times}$ - изменения достоверны по критериям Крускала-Уоллиса,Сигела-Кастеллана, $^{\times\times}$- по критерию Ньюмена-Кейлса относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 (p≤ 0,05),

ЗР – закрытые рукава, ОР – открытые рукава, ЛП – латентный период.

При проведении теста ПКЛ в возрасте 6 месяцев наблюдалась тенденция, намеченная в 2 месяца. У крысят из группы негативного контроля отмечался повышенный уровень тревожности, о чем свидетельствуют меньшее на 28 % (p≤ 0,05) время, проведенное в открытых рукавах, число свешиваний с них- на 53% (p≤ 0,05), время нахождения в центральной зоне -на 42 % (p ≤ 0,05) в сравнении с животными группы позитивного контроля. У крысят, рожденных самками, получавшими в течение гестации соединение РГПУ-242 и сулодексид, время, проведенное в открытых рукавах, было на 73 (p ≤ 0,05) и 63% (p ≤ 0,05) больше, чем у животных от самок с ЭГ, количество свешиваний с них превышало показатели негативного контроля на 188 (p ≤ 0,05) и 122% (p ≤ 0,05). В опытной группе №1 значения перечисленных показателей не отличались от таковых крысят негатив-

ного контроля, однако число свешиваний с открытых рукавов установки было на 31% больше, чем у потомства от самок с ЭГ (Таблица 20).

Таким образом, данные, полученные в тесте ПКЛ, свидетельствуют о повышенной тревожности у потомства от самок с ЭГ контрольной группы и согласуются с результатами теста «Открытое поле». У крысят от самок опытных групп отмечен более низкий уровень отрицательного эмоционального состояния (тревоги).

Таблица 20 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», возраст – 6 месяцев). M±σ

Группы животных	ЛП выхода из центра	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Стойки в ОР	Свешивания в ОР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Стойки в ЗР	Время в ЦЗ
Потомство от самок позитивного контроля (n = 40)	11,8±2,6	1,2±0,4	19,8±4,6	0,5±0,5	1,9±0,7	2,2±0,6	116,7±8,6	2,3±0,7	31,5±7,3
Потомство от самок негативного контроля (n = 44)	10,2±2,8	0,9±0,3	14,3±4,0*	0,9±0,5*	0,9±0,3*	2,2±0,7	137,1±8,4*	3,7±0,9	18,4±6,9*
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n = 36)	12,9±3,3#	1,2±0,4	12,4±2,8	0,1±0,2#	1,3±0,5	2,6±0,6	132,5±8,1	3,8±0,9	22,1±5,5
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n = 40)	8,85±2,2^	1,6±0,5#^	24,8±6,6#^	0,3±0,5#	2,6±0,7#^	2,4±0,7	125,9±7,9#^	4,2±0,9	20,2±4,8
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n = 53)	10,0±3,1^	1,3±0,4#	23,3±6,3#^	0,3±0,4#	2,0±0,5#^	2,2±0,4	128,8±8,5#	4,7±0,9	17,9±5,3^

** - изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

 # - изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

× - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ЗР – закрытые рукава, ОР – открытые рукава, ЛП – латентный период, ЦЗ – центральная зона.

В тесте «Темно-светлая камера» было выявлено, что крысята от самок негативного контроля в 1,3 раза ($p \leq 0,05$) меньше времени проводили в светлой камере, проявляли низкую вертикальную двигательную активность в ней, что выражалось в 1,9 раз меньшем количестве стоек, в 4,5 раз реже выходили из темной ка-

меры по сравнению с животными позитивного контроля, что свидетельствует о повышении у них уровня ситуативной тревожности. Данные согласуются с результатами, полученными в тестах «Открытое поле» и ПКЛ. Животные опытных групп №2 и №3 в 1,3 ($p \leq 0,05$) и 1,2 раз ($p \leq 0,05$) соответственно больше времени проводили в светлой камере и в 3 и 5 раз ($p \leq 0,05$) соответственно чаще выходили из темной по сравнению с потомством от самок с ЭГ. У крысят, рожденных самками с ЭГ, получавшими в течение гестации соединение РГПУ-242, выявлено в 1,5 раза большее число стоек в светлой камере, чем в группе негативного контроля (Таблица 21). Таким образом, у крысят от самок с ЭГ, получавших исследуемые вещества, отмечался более низкий уровень тревожности по сравнению с потомством группы негативного контроля.

Таблица 21 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Темно-светлая камера», возраст – 10 месяцев). M±σ

Показатели	Потомство от самок позитивного контроля (n=10)	Потомство от самок негативного контроля (n=10)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=10)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=10)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=10)
Кол-во выглядываний из ТК	1,5±0,5	2,0±0,6	4,5±1,1$^{\#}$	3,1±0,3	5,1±1,2$^{\#}$
Кол-во выходов из ТК	0,9±0,3	0,2±0,4	0,8±0,4	0,6±0,5	1,0±0,5$^{\#}$
Время нахождения в СК, с	196,4±9,1	149,2±10,1*	153,4±9,6	189,2±11,5$^{\#\wedge}$	180,3±10,3$^{\#\wedge}$
Время нахождения в ТК, с	103,6±5,9	150,8±9,6*	146,6±10,2	110,8±7,7$^{\#\wedge}$	119,7±9,8$^{\#\wedge}$
Стойки в СК	6,3±1,5	3,2±1,0	1,5±0,5	4,9±1,3$^{\wedge}$	1,6±1,2$^{\times}$

* - изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\#}$ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$\wedge$ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$); ТК – темная камера, СК – светлая камера.

Изучение влияния ЭГ на когнитивные функции в тесте «Условная реакция пассивного избегания» в возрасте 2 месяцев показало, что при формировании и проверке сохранности памятного следа через 24 часа после обучения животные

групп позитивного и негативного контроля в темную камеру не заходили. На 3-и сутки после обучения средняя величина латентного периода захода в «опасный отсек» у крысят от самок с ЭГ была на 8,4 с ($p \leq 0,05$) меньше, а среднее значение времени, проведенного в нем, на 5,8 с ($p \leq 0,05$) больше, чем у крысят позитивного контроля. На 7-е сутки воспроизведения навыка в группе негативного контроля в ТК заходили 4 из 45 крысят, тогда как в группе потомства от самок без ЭГ –2 из 37. Среднее значение ЛП захода в группе негативного контроля было на 9,6 с меньше, а среднее значение времени, проведенного этими крысятами в «опасном отсеке», на 5 с ($p \leq 0,05$) больше, чем у крысят от самок без ЭГ. На 14-е сутки после обучения в темную камеру заходили 5 из 45 крыс из группы негативного контроля, тогда как в группе потомства от самок без ЭГ – 3 из 37. Средняя величина латентного периода захода в ТК животными негативного контроля была на 6,9 с меньше, а среднее значение времени, проведенного в камере, на 9 с ($p \leq 0,05$) больше, чем у потомства от самок без ЭГ. Все вышеперечисленное свидетельствует о нарушении процессов хранения информации у потомства, рожденного самками с ЭГ. В группе животных от самок с ЭГ, получавших в течение гестации соединение РГПУ-242, на 1-е и 3-и сутки воспроизведения ни один крысенок не заходил в темную камеру. На 7-е сутки темный отсек посетили 2 из 38 животных. Среднее значение ЛП захода было на 8 с ($p \leq 0,05$) больше, а времени в ТК – на 6,6 с ($p \leq 0,05$) меньше, чем у потомство от самок с осложненной беременностью. На 14-е сутки после обучения в ТК заходили 3 из 38 животных, тогда как у негативного контроля – 5 из 45. Среднее значение ЛП захода в «опасный отсек» было на 6,4 с ($p \leq 0,05$) больше, а времени, проведенного в нем, на 6 с ($p \leq 0,05$) меньше, чем у потомства от самок с ЭГ. Все это свидетельствует, что в опытной группе №2 показатели долговременной памяти были значительно лучше, чем у потомства от самок с осложненной беременностью. Сохранность памятного следа в группах потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-135 и сулодексид, не отличалась от группы негативного контроля (Таблица 22).

Таблица 22 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Условная реакция пассивного избегания», возраст – 2 месяца)

Время	Показатели	Группа (M± σ)				
		Потомство от самок позитивного контроля (n = 37)	Потомство от самок негативного контроля (n =45)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n = 34)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n = 38)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n = 55)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	38,6±10,1	39,8±9,6	50,5±13,4	44,2±9,7	34,7±7,4
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП захода в ТК, с	180,0	180,0	175,1±6,1*	180,0$^{\wedge}$	177,3±7,1$^{\#\times}$
	Время в ТК, с	0	0	3,1±1,2*	0$^{\wedge}$	2,0±0,9$^{\#\times}$
	Количество заходов	0	0	0,09±0,3	0	0,03±0,2
	% крысят, заходящих в ТК	0	0	6	0	2
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП захода в ТК, с	178,4±7,3	170,0±25,3*	166,5±19,5	180,0$^{\#\wedge}$	169,1±19,3$^{\#\times}$
	Время в ТК, с	0,4±0.4	6,2±2,2*	6,6±1,5	0$^{\#\wedge}$	10,2±4,0$^{\#\wedge\times}$
	Количество заходов	0,1±0,3	0,1±0,3	0,09±0,3	0	0,1±0,5
	% крысят, заходящих в ТК	5	7	9	0	7
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП захода в ТК, с	176,2±16,5	166,6±22,8	167,7±21,4	174,6±6,6$^{\#}$	159,2±30,6$^{\#\wedge\times}$
	Время в ТК, с	1,8±0,4	6,8±1,9*	8,1±1,9	0,2±0,4$^{\#\wedge}$	17,1±4,0$^{\#\wedge\times}$
	Количество заходов	0,1±0,3	0,2±0,4	0,2±0,4	0,1±0,2	0,2±0,4
	% крысят, заходящих в ТК	5	9	9	5	18
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП захода в ТК, с	169,8±21,0	162,9±30,7	156,1±24,5	169,3±15,1	141,6±35,9$^{\#}$
	Время в ТК, с	3,9±1,6	12,9±4,2*	14,9±2,5	6,9±1,9$^{\#\wedge}$	30,2±9,8$^{\#\wedge\times}$
	Количество заходов	0,1±0,3	0,2±0,4	0,3±0,5	0,2±0,4	0,5±0,6
	% крысят, заходящих в ТК	8	11	18	7	25

* - изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

$^{\#}$ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

$^{\times}$ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ТК –темная камера

В возрасте 6 месяцев нарушения памяти у животных группы негативного контроля сохранялись. В первый день воспроизведения в тесте УРПИ ТК посетили 50% крысят, животные от самок без ЭГ впервые в нее зашли лишь на 14-е сутки (29%). На 14-е сутки ЛП захода в темный отсек у животных негативного контроля был на 53% ($p \leq 0,05$) меньше, чем у крысят от самок без ЭГ; время, проведенное в ТК – на 142% ($p \leq 0,05$), а количество заходов в нее – на 366% ($p \leq 0,05$) больше. В опытной группе №1 долговременная память оказалась лучше, чем у крысят негативного контроля, что выражалось в увеличении латентного периода

захода в ТК при воспроизведении навыка на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки на 40 ($p \leq 0,05$); 84 ($p \leq 0,05$); 22 ($p \leq 0,05$) и 117 % ($p \leq 0,05$) соответственно, уменьшении времени, проведенного в ней, на 100 ($p \leq 0,05$); 98 ($p \leq 0,05$); 99 ($p \leq 0,05$) и 70 % ($p \leq 0,05$) соответственно и уменьшении количества заходов и процента заходящих. В опытной группе № 2 на 1-е сутки воспроизведения в ТК заходили 11% крысят, тогда как в группе негативного контроля ее посещали 50% крысят. ЛП первого захода у потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-242, был на 37% больше, время, проведенное в камере, на 85% меньше, а количество заходов – 78% меньше, чем у крысят от самок с осложненной беременностью. На 3-и сутки в ТК заходили 44% крысят опытной группы №2, что на 6% меньше, чем у животных негативного контроля. Латентный период захода в опытной группе №2 был на 20% больше, а время нахождения в ТК – на 46% ($p \leq 0,05$) меньше, чем в группе негативного контроля. На 7-е и 14—е сутки воспроизведения навыка 55% крысят заходили в «опасный отсек», тогда как в группе негативного контроля -50 и 80% крысят соответственно. На 7-е сутки в опытной группе №2 показатели достоверно не отличались от потомства самок негативного контроля. На 14-е сутки ЛП захода в ТК у животных от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-242 в течение гестации, был на 41% больше, а время нахождения в ней – на 27% меньше, чем у крысят негативного контроля. У потомства от самок с ЭГ, получавших в течение беременности сулодексид, показатели не отличались от таковых животных негативного контроля (Таблица 23).

Таблица 23 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Условная реакция пассивного избегания», возраст – 6 месяцев)

Время	Показатели	Группа (M± σ)				
		Потомство от самок позитивного контроля (n = 7)	Потомство от самок негативного контроля (n =10)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n = 7)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n = 9)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n = 11)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	46,3±8,1	30,7±4,9	72,4±5,9	61,7±13,4	39,7±6,9
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП захода в ТК, с	180	128,5±10,3*	180#	177,2±5,2	107,4±10,5^×
	Время в ТК, с	0	42,1±9,8*	0#	6,4±2,2	69,9±15,1^×
	Количество заходов	0	0,9±0,3*	0#	0,2±0,4	0,5±0,5
	% крысят, заходящих в ТК	0	50	0	11	45
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП захода в ТК, с	180	91,8±18,1*	169,4±9,0#	110,3±11,9	110,5±10,1
	Время в ТК, с	0	75,2±10,3*	1,8±0,4#	40,3±12,3#	60,8±8,6^
	Количество заходов	0	1,2±0,4*	0,1±0,3#	0,7±0,4	1,2±0,4^
	% крысят, заходящих в ТК	0	50	14	44	54
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП захода в ТК, с	180	112,5±11,2*	168,2±12,7#	86,8±9,9^	84,3±16,8^
	Время в ТК, с	0	61,8±12,7	0,3±0,5	83,4±14,7^	81,6±16,3^
	Количество заходов	0	0,9±0,3*	0,1±0,3	1	1,2±0,4^
	% крысят, заходящих в ТК	0	50	14	55	63
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП захода в ТК, с	134,3±12,1	62,8±11,6*	136,8±10,9#	88,4±13,4	45,5±11,8^×
	Время в ТК, с	45,7±8,7	110,9±10,9*	33,8±5,0#	80,8±11,8	114,7±11,1^
	Количество заходов	0,3±0,5	1,4±0,5*	0,5±0,5	1,1±0,3	1,4±0,5
	% крысят, заходящих в ТК	29	80	28	55	81

** - изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

 # - изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

× - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ТК-темная камера.

В тесте «Экстраполяционное избавление» в возрасте 2 месяцев процент крысят, решивших задачу избавления от аверсивной среды, в группе с ЭГ был ниже, чем в группе позитивного контроля при обучении и при воспроизведении навыка на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки на 30, 20, 28, 17 и 16% соответственно. При обучении латентный период двигательной активности в обеих группах был сопоставим, время подныривания под края цилиндра в группе животных от самок с ЭГ было на 75% (p≤ 0,05) больше, чем у крысят позитивного контроля. При воспроизведении навыка на 3-и и 7-е сутки наступление активного плавания в группе

потомства от самок с ЭГ отмечалось на 91 ($p \leq 0,05$); 38 % ($p \leq 0,05$) позже, чем у крысят позитивного контроля. Время решения экстраполяционной задачи у крысят от самок с ЭГ было выше, чем у потомства от самок с неосложненной беременностью на этапе воспроизведения через 1, 3, 7 и 14 суток на 60 ($p \leq 0,05$); 122 ($p \leq 0,05$); 86 ($p \leq 0,05$) и 123 % ($p \leq 0,05$) соответственно. Данные свидетельствуют о наличии нарушений когнитивных функций у потомства негативного контроля, что согласуется с результатами теста УРПИ. В опытных группах №1, №2 и №3 на этапе обучения с задачей экстраполяционного избавления справились 64, 73 и 55% животных соответственно, что на 15, 24 и 6 % больше, чем среди крысят от самок с осложненной беременностью. Латентный период двигательной активности в группах животных от самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, был на 38 ($p \leq 0,05$); 8 и 14% ($p \leq 0,05$) соответственно меньше, чем у крысят негативного контроля. Время подныривания под края цилиндра в опытных группах №1, №2 и №3 было ниже на 14; 35 ($p \leq 0,05$) и 15% ($p \leq 0,05$) соответственно в сравнении с крысятами от самок с ЭГ. При воспроизведении навыка на 1-е сутки ЛП двигательной активности был ниже в опытных группах №1 и №3, чем у потомства негативного контроля, на 28 ($p \leq 0,05$) и 12% соответственно. ЛП подныривания у крысят от самок с ЭГ, получавших в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242, был короче в сравнении с негативным контролем на 26 ($p \leq 0,05$); 19 % ($p \leq 0,05$) соответственно; количество особей, справившихся с задачей, было выше, чем в группе потомства от самок с ЭГ, получавших физ. р-р, на 16% в обеих группах. Через 3 суток после обучения активное плавание у животных, рожденных самками, получавшими соединения РГПУ-242 и сулодексид, начиналось на 33 ($p \leq 0,05$) и 21% ($p \leq 0,05$) соответственно раньше, чем у потомства от самок с осложненной беременностью. С задачей экстраполяционного избавления животные опытных групп №1, №2 и №3 справлялись на 31 ($p \leq 0,05$); 25 ($p \leq 0,05$) и 28 % ($p \leq 0,05$) соответственно быстрее в сравнении с крысятами негативного контроля; число крысят, успешно избавившихся от стрессовой ситуации, превышало показатели группы потомства от самок с ЭГ на 17, 14 и 16 % соответственно. На 7-е сутки после обучения в группах животных, рож-

денных самками с ЭГ, получавшими в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид, ЛП двигательной активности был на 37 ($p \leq 0,05$); 47 ($p \leq 0,05$) и 31% ($p \leq 0,05$) соответственно меньше, чем в группе негативного контроля, время решения экстраполяционной задачи было короче на 31 ($p \leq 0,05$); 29 ($p \leq 0,05$) и 13% соответственно. На 14-е сутки воспроизведения навыка ЛП двигательной активности в группах крысят, рожденных самками опытных групп №1 и №2, незначительно превышал показатель негативного контроля, однако время подныривания по-прежнему было меньше – на 19 ($p \leq 0,05$) и 32 ($p \leq 0,05$) соответственно (Таблица 24).

Таблица 24 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Экстраполяционное избавление» (возраст – 2 месяца)

Время	Показатели	Группа (M± σ)				
		Потомство от самок позитивного контроля (n=48)	Потомство от самок негативного контроля (n=53)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=42)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=48)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=60)
Обучение	ЛП двигательной активности, с	7,5±1,1	7,7±1,5	4,8±1,1$^{\#}$	7,1±1,5$^{\wedge}$	6,6±1,3$^{\#\wedge}$
	ЛП подныривания, с	65,6±14,3	110,9±22,4*	95,6±15,8	72,4±14,3$^{\#\wedge}$	94,6±9,0$^{\#\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	79	49	64	73	55
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП двигательной активности, с	6,7±1,9	6,9±1,8	5,0±1,4$^{\#}$	7,8±1,9$^{\wedge}$	6,1±1,6$^{\times}$
	ЛП подныривания, с	55,2±8,2	88,5±11,3*	65,9±7,4$^{\#}$	71,6±12,1$^{\#\wedge}$	83,1±10,1$^{\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	79	59	71	71	65
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП двигательной активности, с	6,1±1,5	11,7±2,4*	10,8±2,4	7,8±1,9$^{\#\wedge}$	9,3±1,9$^{\#\wedge\times}$
	ЛП подныривания, с	36,9±9,4	82,1±11,1*	56,9±6,5$^{\#}$	61,7±9,9$^{\#}$	59,3±11,6$^{\#}$
	% крысят, решивших ЭЗ	85	57	74	71	73
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП двигательной активности, с	12,1±2,5	16,1±4,8*	10,1±1,6$^{\#}$	8,5±1,9$^{\#}$	11,1±2,8$^{\#\times}$
	ЛП подныривания, с	33,2±6,3	62,0±12,4*	42,9±5,8$^{\#}$	44,1±7,2$^{\#}$	54,0±8,6$^{\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	88	71	81	79	73
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП двигательной активности, с	12,7±3,1	11,5±2,7	14,8±1,5$^{\#}$	12,4±2,8$^{\wedge}$	14,9±2,6$^{\#\times}$
	ЛП подныривания, с	23,4±5,8	52,2±11,2*	42,3±7,8$^{\#}$	35,4±5,4$^{\#}$	48,3±10,3$^{\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	94	78	83	88	78

[*]- изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

[#] - изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

[×] - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ЛП – латентный период, ЭЗ – экстраполяционная задача.

При проведении ТЭИ в возрасте 6 месяцев было выявлено, что скорость решения экстраполяционной задачи в группе потомства негативного контроля, была ниже, чем у крысят от самок без ЭГ на этапе обучения и воспроизведения навыка. ЛП двигательной активности в обеих группах в момент обучения значительно не различался, однако время избавления от аверсивной среды было выше у крысят негативного контроля на 109% ($p \leq 0,05$). При воспроизведении навыка на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки отмечается более раннее начало активного плавания в группе негативного контроля, но на 85 ($p \leq 0,05$); 55 ($p \leq 0,05$); 49 ($p \leq 0,05$) и 83% ($p \leq 0,05$) соответственно более продолжительный ЛП подныривания, чем у крысят от самок без ЭГ. В опытных группах №1 и №2 скорость ориентировочных реакций у животных была выше, чем в группе негативного контроля. При обучении у крысят от самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 ЛП подныривания был на 16 ($p \leq 0,05$) и 26% ($p \leq 0,05$) меньше, чем у потомства самок негативного контроля. При воспроизведении навыка через 24 часа скорость избавления от аверсивной среды была на 23 ($p\leq 0,05$) и 25 % ($p \leq 0,05$) выше, чем у крысят от самок с ЭГ. На 3-и сутки после обучения у животных, рожденных самками с ЭГ, получавшими соединения РГПУ-135 и РГПУ-242, ЛП подныривания под края цилиндра превышал показатель негативного контроля на 29 ($p \leq 0,05$) и 34% ($p \leq 0,05$) соответственно. Через 7 суток воспроизведения навыка в опытных группах №1 и №2 скорость избавления от аверсивной среды была на 25 ($p \leq 0,05$) и 31% ($p \leq 0,05$) выше. На 14-е сутки после обучения время решения экстраполяционной задачи у потомства опытных групп №1 и №2 было меньше, чем у негативного контроля на 47 ($p \leq 0,05$) и 49% ($p \leq 0,05$). У животных опытной группы № 3 величины показателей на этапе обучения и воспроизведения навыка достоверно не отличались от таковых крысят, рожденных самками с ЭГ (Таблица 25).

Таблица 25 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения, РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Экстраполяционное избавление», возраст – 6 месяцев)

Время	Показатели	Группа (M± σ)				
		Потомство от самок позитивного контроля (n=44)	Потомство от самок негативного контроля (n=50)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=36)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=44)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=59)
Обучение	ЛП двигательной активности, с	14,6±4,6	14,8±3,5	18,7±2,8	9,8±1,8$^{\#\wedge}$	7,6±1,3$^{\#\wedge\times}$
	ЛП подныривания, с	16,0±3,8	33,5±6,3*	28,1±5,4$^{\#}$	24,7±4,2$^{\#}$	36,4±4,7$^{\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	95	90	91	90	86
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП двигательной активности, с	15,4±3,9	14,3±3,1	17,6±2,8$^{\#}$	7,2±1,5$^{\#\wedge}$	10,5±2,1$^{\#\wedge\times}$
	ЛП подныривания, с	15,8±4,0	29,3±5,4*	22,6±3,6$^{\#}$	21,9±3,1$^{\#}$	30,2±4,7$^{\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	95	88	91	95	88
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП двигательной активности, с	15,2±3,6	13,2±2,8	12,1±2,1	7,4±1,3$^{\#\wedge}$	14,1±3,3$^{\wedge\times}$
	ЛП подныривания, с	15,5±3,9	24,1±6,1*	16,9±2,9$^{\#}$	15,8±3,8$^{\#}$	28,2±5,4$^{\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	95	90	94	95	88
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП двигательной активности, с	15,0±3,7	13,1±2,7	12,7±3,0	7,6±1,3$^{\#\wedge}$	20,7±4,1$^{\#\wedge\times}$
	ЛП подныривания, с	15,6±4,1	23,3±4,6*	17,5±4,2$^{\#}$	16,1±2,9$^{\#}$	28,2±3,9$^{\#\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	95	92	94	95	88
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП двигательной активности, с	14,9±3,7	13,2±3,4	11,9±2,5	6,4±1,4$^{\#\wedge}$	22,2±4,6$^{\#\wedge\times}$
	ЛП подныривания, с	15,1±3,6	22,7±4,1*	12,1±2,4$^{\#}$	11,6±2,1$^{\#}$	27,9±4,2$^{\#\wedge\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	95	90	97	97	88

* *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\#}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\times}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ЛП – латентный период, ЭЗ – экстраполяционная задача.*

Таким образом, данные, полученные в тестах УРПИ и ТЭИ, свидетельствуют о нарушениях когнитивных функций у потомства от самок с ЭГ. Исследуемые соединения способствуют уменьшению негативного влияния ЭГ на обучение и развитие памяти потомства, на что указывает более низкий ЛП подныривания и

больший процент выплывших животных в опытных группах по сравнению с потомством от крыс с ЭГ контрольной группы.

В тесте «Радиальный восьмилучевой лабиринт» было выявлено нарушение пространственной памяти у потомства от самок с ЭГ. На 2-6 сутки воспроизведения у этих животных отмечается большее число ошибок при посещении рукавов, где подкрепление уже съедено (рабочая память), и снижение количества последовательно посещенных подкрепленных лучей – ПППЛ, что свидетельствует о нарушении в процессах кратковременной памяти, также наблюдается увеличение числа ошибок при посещении неподкрепленных лучей (референтная память) по сравнению с позитивным контролем. Исследуемые соединения ограничивают неблагоприятное действие ЭГ на когнитивные функции потомства, на что указывает тенденция снижения числа ошибок референтной памяти в опытных группах №1, №2 и №3 по сравнению с потомством от самок негативного контроля (Таблица 26).

Таблица 26 – Исследование пространственной памяти потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Радиальный восьмилучевой лабиринт», возраст – 6 месяцев)

Дни тестирования	Показатели	Группа (M± σ)				
		Потомство от самок позитивного контроля (n=10)	Потомство от самок негативного контроля (n=10)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=10)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=10)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=10)
1-й	Кол-во ошибок рабочей памяти	1,2±0,4	0,9±0,3	1,3±0,5	1,2±0,4	3,1±0,3$^{\#\wedge\times}$
	Кол-во ошибок референтной памяти	4,4±0,9	3,9±0,6	3,4±0,5	4,9±0,9$^{\wedge}$	4,0±0,5
	Число ПППЛ	1,6±0,5	2,2±0,4	1,5±0,5	1,5±0,5	2,2±0,4
2-й	Кол-во ошибок рабочей памяти	0,8±0,4	1,0±0,5	1,5±0,5	1,8±0,4	1,3±0,5
	Кол-во ошибок референтной памяти	4,2±0,8	4,9±0,9	3,8±0,6	3,9±0,3	4,4±0,5
	Число ПППЛ	2,2±0,4	2,1±0,6	2,1±0,3	1,7±0,5	1,8±0,4
3-й	Кол-во ошибок рабочей памяти	0,4±0,5	1,3±0,5*	1,2±0,4	1,2±0,4	1,3±0,5
	Кол-во ошибок референтной памяти	2,9±0,3	3,6±0,5	4,0±0,8	3,8±0,4	4,6±0,5
	Число ПППЛ	2,2±0,4	1,8±0,4	2,2±0,4	1,9±0,3	2,1±0,3
4-й	Кол-во ошибок рабочей памяти	0,4±0,5	0,9±0,3	0,9±0,3	1,0±0,5	0,9±0,3
	Кол-во ошибок референтной памяти	2,4±0,5	3,3±0,8	2,8±0,6	2,7±0,4	2,9±0,3
	Число ПППЛ	2,6±0,7	2,4±0,5	2,5±0,5	2,6±0,5	2,0±0,5
5-й	Кол-во ошибок рабочей памяти	0,4±0,5	0,8±0,4	0,6±0,5	1,3±0,5	0,8±0,4
	Кол-во ошибок референтной памяти	2,0±0,7	3,0±0,5	2,4±0,5	3,0±0,8	3,4±0,5$^{\wedge}$
	Число ПППЛ	2,6±0,5	2,3±0,5	2,1±0,3	2,4±0,5	2,2±0,4
6-й	Кол-во ошибок рабочей памяти	0,1±0,3	0,6±0,5	0,8±0,4	0,5±0,5	0,8±0,4
	Кол-во ошибок референтной памяти	2,4±0,5	2,1±0,6	2,3±0,5	2,3±0,5	3,1±0,3$^{\#}$
	Число ПППЛ	2,1±0,6	2,3±0,9	2,3±0,5	2,8±0,4	2,9±0,3
7-й	Кол-во ошибок рабочей памяти	0,5±0,5	0	0,4±0,5	0,3±0,4	0,9±0,3
	Кол-во ошибок референтной памяти	2,7±0,5	2,4±0,5	2,8±0,4	1,8±0,4$^{\wedge}$	2,7±0,5$^{\times}$
	Число ПППЛ	2,5±0,5	2,5±0,5	2,9±0,3	3,2±0,4	2,1±0,3$^{\wedge\times}$

**- изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\#}$*- изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\times}$ *- изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05), ПППЛ – последовательно посещенные подкрепленные лучи.*

3.5. Исследование функционирования нейромедиаторных систем у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение беременности производные глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот

Гипоксия, наблюдающаяся при гестозе, может вызвать нарушение закладки и развития основных нейромедиаторных систем в организме плода или формирование дисбаланса между ними. Так, при патологиях ГАМК-ергической системы в эмбриональном периоде, происходит дезорганизация процессов нейрогенеза, что способствует появлению тяжелого неврологического дефицита в дальнейшем (Represa A., Ben-Ari Y., 2005; Wang, D.D., Riegstein A.R., 2009; Ben-Ari Y., Woodin M.A., Sernagor E. et al., 2012). Холинергическая система принимает участие в процессах обучения и памяти, а также в нейрохимическом обеспечении информационных компонентов условного рефлекса (Кругликов Р.И. 1989), поэтому при неправильном развитии ее нейронов могут наблюдаться когнитивные нарушения у потомства в постнатальном периоде. При патологии дофаминергической системы развиваются такие заболевания, как шизофрения, паркинсонизм, эндогенные депрессии, различные виды навязчивости, деменции, нарушения тонуса мышц, произвольных движений (Carey R.J., Schwarting R., 1986; Doudet D.J., Gross C., Arluison M. et al., 1990; Dunnett S.B., Robbins T.V., 1992; Schultz W., 1999).

В этой связи было изучено влияние ЭГ на состояние нейромедиаторных систем у потомства.

На модели киндлинга, вызванного введением субконвульсивных доз коразола, блокатора хлорного ионофора ГАМКа-бензодиазепинового хлорионофорного комплекса, было выявлено, что в группе позитивного контроля судороги у животных начали появляться на 5 сутки введения вещества. В группе негативного контроля – на 2-е. У 100% крысят от самок без ЭГ судорожная активность проявлялась на 10-е сутки, у потомства от самок с осложненной беременностью – на 8-е. У потомства от самок с ЭГ, получавших в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид судороги начинали развиваться на 4-е сутки введе-

ния коразола и у 100% потомства отмечались на 9-е сутки. Можно предположить, что исследуемые соединения ограничивают повреждающее действие ЭГ на ГАМК-ергическую систему плода (Таблица 27).

Таблица 27 – Время наступления судорог, вызванных введением коразола в дозе 20 мг/кг потомству от самок с экспериментальным гестозом, получавших с 7-го по 21-й день гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид (возраст потомства - 3 месяца)

Группы животных	Время введения коразола (сутки)								
	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е	9-е	10-е
	% животных с судорожной активностью								
Потомство от самок позитивного контроля (n=12)	0	0	0	16,7	41,7	66,7	75	91,7	100
Потомство от самок негативного контроля (n=12)	25,0	25,0	33,3	50,0	91,7*	91,7	100		
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=12)	0	0	16,7	25	41,7#	75	75	100	
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=12)	0	0	8,3	8,3	58,3	91,7	91,7	100	
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=12)	0	0	8,3	33,3	50	75	91,7	100	

**-изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по точному критерию Фишера ($p \leq 0,05$);*

#-изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по точному критерию Фишера ($p \leq 0,05$).

При проведении коразолового киндлинга на 6 месяце постнатального развития были получены несколько другие данные. У потомства от самок позитивного контроля судороги начинались на 3-и сутки, в группе негативного контроля – на 2-е. В опытной группе № 1 появление судорожных приступов отмечалось на 2-е сутки, в группах потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид, на 3-и сутки. В группе негативного и позитивного контроля появление судорог в 100% случаев наблюдалось на 7-е сутки, однако на 2-е, 3-и, 4-е и 5-е сутки количество животных с судорогами было выше в группе крысят, рожден-

ных самками с осложненной беременностью. У потомства от самок с ЭГ, получавших РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, наступление судорог у всех животных отмечалось на 8-е, 8-е и 9-е сутки от начала введения коразола (Таблица 28).

Таблица 28 – Время наступления судорог, вызванных введением коразола в дозе 20 мг/кг потомству от самок с экспериментальным гестозом, получавших с 7-го по 21-й день гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид (возраст потомства - 6 месяцев)

Группа	Время введения коразола (сутки)							
	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е	9-е
	% животных с судорожной активностью							
Потомство от самок позитивного контроля (n=10)	0	10	20	50	60	100		
Потомство от самок негативного контроля (n=10)	10	30	40	60	60	100		
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=10)	10	30	30	50	60	70	100	
Потомство от самок с ЭГ+ РГПУ-242 (n=10)	0	30	40	40	40	80	100	
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=10)	0	20	20	30	30	50	70	100

При введении блокатора синтеза ГАМК – тиосемикарбазида – в возрасте 3 месяцев в группе позитивного контроля судороги отмечались через 82,8±8,3 мин, тогда как у крысят, рожденных самками с ЭГ – через 75,9±7,1 мин. У потомства от самок с ЭГ, получавших в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, судороги наступали через 82,2±2,3; 78,8±12,6 и 75,2±9,3 мин соответственно (Рисунок 3).

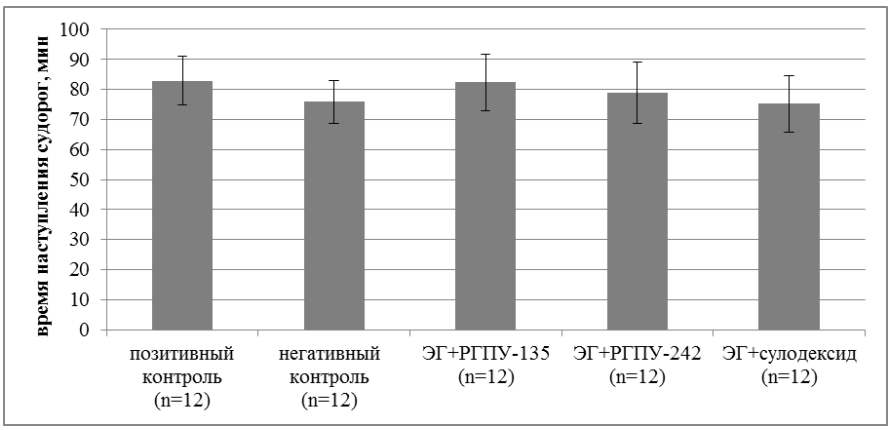

Рисунок 3 – Время наступления судорог после введения тиосемикарбазида в дозе 2 мг/кг у потомства от самок с ЭГ, получавших с 7-го по 21-й день гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид (возраст потомства - 3 месяца).

При повторении этого же теста через 6 месяцев постнатального развития судороги в группе позитивного контроля наблюдались через 52,1±5,3 мин, у животных негативного контроля они наступали быстрее, через 40,1±4,0 мин ($p \leq 0,05$). У потомства из опытных групп №1, №2 и №3 судороги появлялись через 39,8±4,9; 45,6±6,0 и 43,4±4,8 мин соответственно. (Рисунок 4).

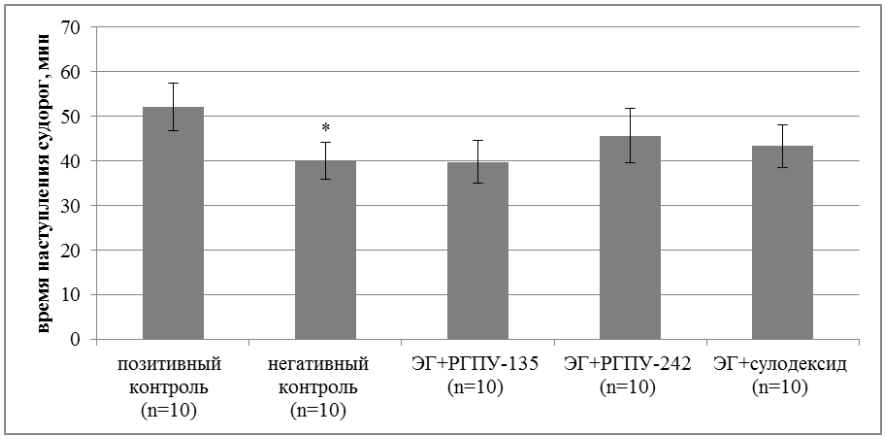

Рисунок 4 – Время наступления судорог после введения тиосемикарбазида в дозе 2 мг/кг у потомства от самок с ЭГ, получавших с 7-го по 21-й день гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид (возраст потомства - 6 месяцев)

* - *изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критерию Ньюмена –Кейлса ($p \leq 0,05$).*

Полученные результаты свидетельствуют об ослаблении тормозной системы мозга, а так как действие коразола и тиосемикарбазида сопряжено с ГАМК-

ергической системой, то можно заключить, что у крысят, рожденных самками с ЭГ контрольной группы, снижена активность названной нейромедиаторной системы. Соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид ограничивают повреждающее действие ЭГ на фунционирование ГАМК-ергической системы, о чем свидетельствует более позднее наступление судорог у крысят от самок опытных групп по сравнению с группой негативного контроля.

Известно, что с возрастом изменяется активность ГАМК-ергической системы, снижается содержание гамма-аминомасляной кислоты и уменьшается активность декарбоксилазы глутамата (Маньковский М.Б., Кузнецова С.М., 2013). Этим можно объяснить различия во времени наступления судорог при введении коразола и тиосемикарбазида в разном возрасте потомству от самок с ЭГ.

Исследование функции холинергической системы проводилось с применением блокатора скополамина в тесте УРПИ. На этапе обучения латентный период захода в темную камеру в группе позитивного контроля составил 22,3±3,8 с, у крысят негативного контроля – 19,8±5,1 с. В опытных группах №1, №2 и №3 животные заходили в ТК через 29,5±6,7; 32,9±3,8 и 34,6±5,8 с соответственно после помещения их в экспериментальную установку. При воспроизведении навыка через 1, 3, 7 и 14 суток было обнаружено, что крысята от самок без ЭГ не заходят в ТК даже через 14 суток, тогда как в группе негативного контроля в первый же день 12,5% крысят посетили темный отсек, на 3-и, 7-е и 14-е сутки в него заходили 25% потомства. В группе животных, рожденных самками с ЭГ и получавших РГПУ-135, весь период воспроизведения навыка крысята помнили о болевом раздражении и не посещали ТК. В опытной группе №2 животные впервые зашли в «опасный отсек» через 14 дней после обучения, при этом ЛП захода в него был на 11% ($p \leq 0,05$) больше, а время нахождения – на 44% меньше, чем у крысят негативного контроля, количество посещений «опасного отсека» ниже на 75%. Животные опытной группы №3 впервые посетили ТК через 7 дней после обучения, ЛП захода был на 20% больше ($p \leq 0,05$), а время нахождения – на 99% ($p \leq 0,05$) меньше, чем у крысят от самок с ЭГ, количество заходов ниже на 80%. На 14-е сутки воспроизведения навыка у потомства от самок с ЭГ, получавших в течение

гестации сулодексид, ЛП захода в ТК был на 18% ($p \leq 0,05$) больше, а находились в ней на 99% ($p \leq 0,05$) меньше времени, чем крысята от самок с осложненной беременностью. Количество заходов было на 75% меньшим. Учитывая значительную роль в формировании когнитивной функции холинергической системы и то, что скополамин как м-холиноблокатор уже в низких дозах ее блокирует, можно считать, что у потомства от самок с осложненной беременностью функция холинергической системы понижена, исследуемые соединения уменьшают негативное влияние патологии беременности на состояние названной системы (Таблица 29).

Таблица 29 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (тест «Условная реакция пассивного избегания» после введения скополамина в дозе 1,75 мг/кг, возраст потомства – 6 месяцев)

Время	Показатели	Группа (M± σ)				
		Потомство от самок позитивного контроля (n =8)	Потомство от самок негативного контроля (n =8)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n = 8)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n =8)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n =8)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	22,4±3,7	19,8±5,1	29,5±6,7	32,9±3,8	34,6±5,8
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП захода в ТК, с	180	172,9±7,5**	180$^{\#\#}$	180$^{\#\#}$	180$^{\#\#}$
	Время в ТК, с	0	1,0±0,5*	0$^{\#}$	0$^{\#}$	0$^{\#}$
	Количество заходов	0	0,1±0,3	0	0	0
	% крысят, заходящих в ТК	0	12,5	0	0	0
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП захода в ТК, с	180	165,6±8,4**	180$^{\#\#}$	180$^{\#\#}$	180$^{\#\#}$
	Время в ТК, с	0	6,9±1,6*	0$^{\#}$	0$^{\#}$	0$^{\#}$
	Количество заходов	0	0,5±0,5	0	0	0
	% крысят, заходящих в ТК	0	25	0	0	0
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП захода в ТК, с	180	145,4±9,9**	180$^{\#\#}$	180$^{\#\#}$	174,4±7,0$^{\#\#}$
	Время в ТК, с	0	31,1±7,8	0$^{\#}$	0$^{\#}$	0,3±0,5$^{\#}$
	Количество заходов	0	0,5±0,5	0	0	0,1±0,4
	% крысят, заходящих в ТК	0	25	0	0	12,5
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП захода в ТК, с	180	144,0±6,3**	180$^{\#\#}$	160,5±6,2$^{\#\#}$	175,5±8,2$^{\#\#}$
	Время в ТК, с	0	34,6±5,6*	0$^{\#}$	19,5±5,0^	0,3±0,5$^{\#}$
	Количество заходов	0	0,4±0,5	0	0,1±0,4	0,1±0,4
	% крысят, заходящих в ТК	0	25	0	12,5	12,5

* - изменения достоверны относительно группы потомства от самок позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, ** - по критерию Ньюмена –Кейлса ($p \leq 0,05$);

$^{\#}$ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана, $^{\#\#}$ - по критерию Ньюмена –Кейлса ($p \leq 0,05$);

ЛП-латентный период; ТК – темная камера.

Исследование функционирования дофаминергической системы у потомства от крыс с ЭГ в возрасте 3 месяцев с использованием блокатора ДА-нейронов – галоперидола показало, что через 60 минут после введения его в дозе 0,3 мг/кг в группе позитивного контроля продолжительность удержания вертикального положения на опоре составила 245,2±8,2 с, тогда как в группе негативного контроля – 285,6±6,8 с ($p \leq 0,05$). В опытных группах №1, №2 и №3 – 272,3±8,2; 260,1±7,6 и 262,2±9,4 с соответственно. Через 120 минут каталепсия у потомства от самок без ЭГ продолжалась в течение 230,6±10,2 с, в группе потомства от самок с осложненной беременностью - 253,5±8,3 с ($p \leq 0,05$), среди животных, рожденных самками, получавшими в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид – 247,3±6,9; 230,6± 7,4 ($p \leq 0,05$) и 242,1±8,8 с соответственно. При проведении этого же теста в возрасте 6 месяцев было обнаружено, что животные, рожденные самками без ЭГ через 60 минут после введения галоперидола находились в заданном вертикальном положении 215,3±7,2 с, тогда как потомство негативного контроля – 228,6±6,8 с, в опытных группах №1, №2 и №3 показатель составил 224,1±7,5; 221,8±8,1 и 226,1±8,2 с соответственно. Через 120 минут в группе позитивного контроля каталепсия длилась 208,2±6,9 с, в группе негативного контроля – 221,8±8,1 ($p \leq 0,05$), в группах животных, рожденных самками с ЭГ, получавшими соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид -217±7,3; 212,4±8,1 и 218,2±6,8 с соответственно.

В возрасте 3 месяцев до введения галоперидола в дозе 0,15 мг/кг животные из группы позитивного контроля на установке Rotarod прошли расстояние, равное 288,4±12,3 см, тогда как потомство от самок с ЭГ – 188,5±9,5 см, что свидетельствует о наличии у них моторного дефицита и нарушения координации движений. В опытных группах №1, №2 и №3 расстояние, пройденное на установке, составляло 207,6±14,8; 208,4±13,7 и 355,8±33,9 см соответственно. Через час после введения галоперидола в дозе 0,15 мг/кг во всех группах наблюдалось снижение двигательной активности. Крысята от самок без ЭГ прошли 199,7±10,2 см, что на 88,8 см меньше, чем до введения галоперидола. В группе негативного контроля показатель снизился на 105,6 см ($p \leq 0,05$) и стал равен 82,8±6,6 см. У потомства от

самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, расстояние, пройденное на вращающемся стержне после введения галоперидола, составило 101,1±11,3; 201,7±11,1 и 154,6±12,5 см соответственно, что на 106,5; 12,5 ($p \leq 0,05$) и 201,2 см ($p \leq 0,05$) меньше, чем первоначально (Рисунок 5). Следовательно, соединение РГПУ-242 ограничивает действие экспериментального гестоза на развитие дофаминергической системы потомства.

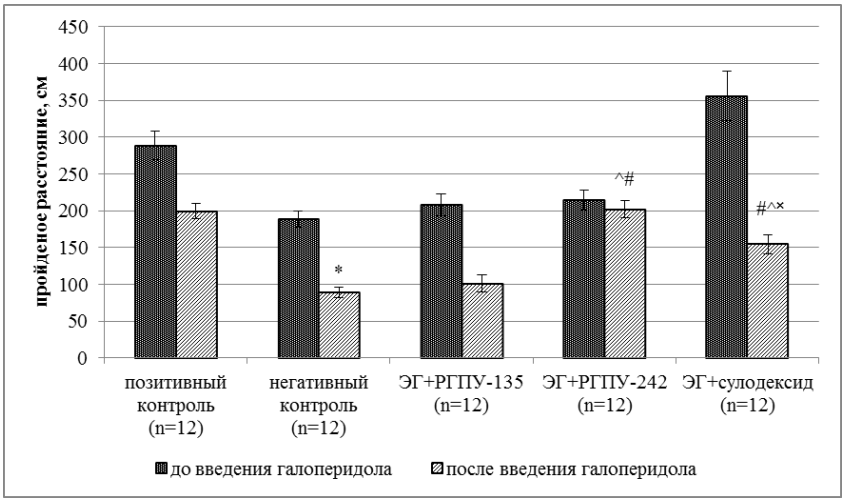

Рисунок 5 – Изменение расстояния, пройденного потомством от крыс с экспериментальным гестозом на установке Rotarod после введения галоперидола в дозе 0,15 мг/кг (возраст потомства – 3 месяца)

** - изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критерию Ньюмена-Кейлса ($p \leq 0,05$);*
 # - изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критерию Ньюмена-Кейлса ($p \leq 0,05$);
^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критерию Ньюмена-Кейлса ($p \leq 0,05$);
× - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-242 по критерию Ньюмена-Кейлса ($p \leq 0,05$).

При проведении этого же теста в возрасте 6 месяцев также отмечался моторный дефицит в группе животных негативного контроля, первоначально они прошли расстояние в 165,9±10,3 см, тогда как животные от самок без ЭГ – 216,6±9,2 см. В опытных группах №1, №2 и №3 данный показатель был равен 239,7±8,6; 182,3±11,6 и 281,9±17,7 см соответственно. После ведения галоперидола в группе позитивного контроля расстояние, пройденное животными, было равным 116,9±6,0 см, что на 99,7 см ниже, чем до введения блокатора дофаминергических нейронов, в группе негативного контроля показатель уменьшился на 70,6 см ($p \leq 0,05$) и равнялся 95,3±8,1 см. В группах потомства от самок с ЭГ, полу-

чавших в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, снижение расстояния, пройденного на вращающемся стержне, составило 94,3; 102,7 ($p \leq 0,05$) и 144,2 ($p \leq 0,05$) см соответственно и было равно145,4±7,2; 79,6±6,9 и 137,7±7,7 см (Рисунок 6). Учитывая тесную связь отмеченных эффектов с дофаминергической системой головного мозга, можно считать, что у потомства от самок с осложненной беременностью тонус данной нейромедиаторной системы снижен. Соединение РГПУ-135 и сулодексид способствуют ограничению негативного влияния ЭГ на функционирование дофаминергической системы.

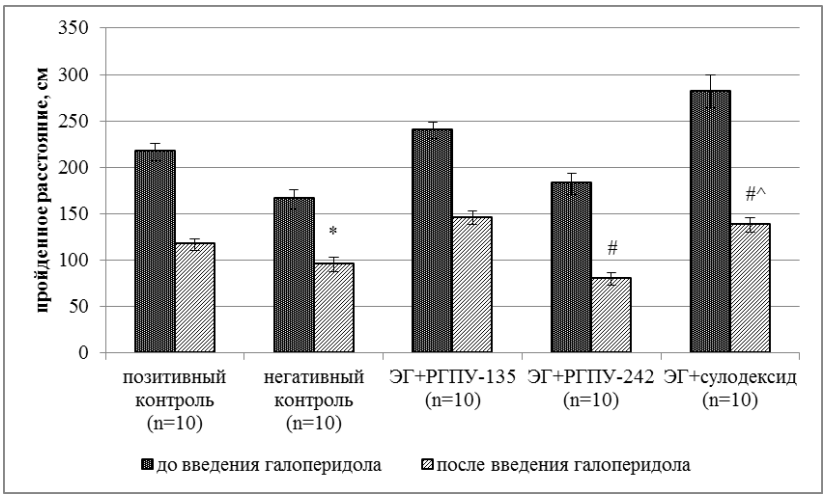

Рисунок 6 – Изменение расстояния, пройденного потомством от крыс с экспериментальным гестозом на установке Rotarod после введения галоперидола в дозе 0,15 мг/кг (возраст потомства– 6 месяцев)

[*]- изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

[#] - изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$).

Таким образом, показано, что у потомства от самок с ЭГ отмечаются нарушения в функционировании нейромедиаторных систем, на что указывает ускоренное наступление судорог при введении тиосемикарбазида и в тесте киндлинга с использованием субконвульсивных доз коразола, более быстрое угасание памятного следа при воспроизведении условной реакции пассивного избегания после инъекции скополамина, а также большая продолжительность каталепсии и выраженное снижение координации движений после введения галоперидола в те-

сте «Rotarod». Исследуемые соединения уменьшают неблагоприятное воздействие ЭГ на формирование и развитие ГАМК-ергической, холинергической и дофаминергической систем, о чем свидетельствует остроченное время наступление судорог, вызванных коразолом в тесте киндлинга и тиосемикарбазидом, длительная сохранность памятного следа после введенения скополамина при воспроизведении УРПИ, а также менее выраженное нарушение координации движений после применения галоперидола у потомства от самок опытных групп по сравнению с негативным контролем. По эффективности соединения РГПУ-135 и РГПУ-242 сопоставимы или превосходят препарат сравнения сулодексид.

3.6. Состояние липидного, углеводного обмена и выделительной функции почек у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение гестации исследуемые соединения

В результате недостаточного поступления кислорода к формирующемуся плоду при гестозе, закладка и развитие его органов и систем могут происходить неправильно. Имеются данные, что у таких детей в дальнейшем повышен риск нарушения обмена веществ, что выражается в дисбалансе между содержанием липидов, триглицеридов, холестерина; расстройства тиреотропно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем; сахарного диабета, заболеваний сердца и почек (Вахитова Л.Ф, 2004; Елгина С.И., 2005; Winberg J., 2001; Wu C.S., Nohr E.A., Bech B.H. et al. 2009; Jayet P.-Y., Rimoldi S.F., Stuber T. et al., 2010).

В этой связи было изучено влияние производных глутаминовой кислоты и ГАМК на липидный и углеводный обмены, функцию почек потомства от самок с ЭГ.

3.6.1. Исследование липидного обмена у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение беременности производные ГАМК и глутаминовой кислоты

Содержание холестерина в крови животных всех исследуемых групп на 3-м месяце постнатального развития было практически одинаковым (Рисунок 7) и составило у крысят позитивного контроля 1,5±0,2 ммоль/л; у животных негативного контроля – 1,4±0,2 ммоль/л; в опытных группах №1, №2 и №3 – 1,5±0,3; 1,3±0,7 и 1,1±0,2 ммоль/л соответственно.

Уровень ЛПВП у потомства от самок с неосложненной беременностью был равен 4,0±0,6 ммоль/л, тогда как у крысят группы негативного контроля он был ниже на 18% и равнялся 3,3±0,5 ммоль/л. В группе потомства, рожденного самками с ЭГ, получавшими соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, содержание ЛПВП было выше, чем у крысят от самок с осложненной беременностью на 13; 18 и 13%, и равнялось 3,8±0,8; 4,0±0,6 и 3,8±0,5 ммоль/л соответственно (Рисунок 7), однако изменения не были статистически достоверными.

Содержание триглицеридов в крови животных позитивного контроля составило 0,8±0,1 ммоль/л, у крысят от самок с ЭГ – 0,8±0,2 ммоль/л. В опытных группах №1, №2 и №3 концентрация триглицеридов составила 1,1±0,2; 0,9±0,2 и 0,9±0,2 ммоль/л соответственно (Рисунок 7). Однако различия также не были статистически достоверными.

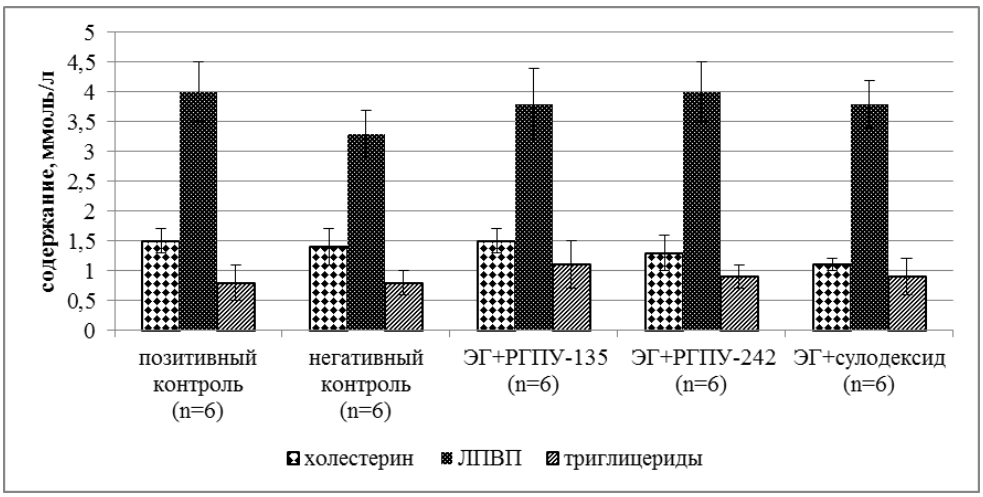

Рисунок 7 - Показатели липидного обмена у потомства от самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (возраст – 3 месяца)

При исследовании липидного спектра у потомства от самок с ЭГ в возрасте 6 месяцев было обнаружено, что уровень холестерина у крысят, рожденных самками с ЭГ был равен 2,9±0,8 ммоль/л, в группе животных негативного контроля - 2,6±0,5 ммоль/л. В опытных группах №1, №2 и №3 показатель равнялся 2,7±0,6; 3,8±0,7 и 2,9±0,5 ммоль/л соответственно (Рисунок 8).

Содержание ЛПВП в крови потомства от самок без ЭГ и негативного контроля было практически одинаковым и составило 5,0±1,2 и 4,9±1,1 ммоль/л. Уровень ЛПВП у крысят опытных групп №1, №2 и №3 был равен 3,5±0,3; 4,7±0,8 и 3,5±0,5 ммоль/л соответственно (Рисунок 8).

Содержание триглицеридов в группе позитивного контроля составило 0,9±0,5 ммоль/л, в группе животных от самок с ЭГ – 0,7±0,5 ммоль/л. У потомства от самок опытных групп №1, №2 и №3 значение показателя равнялось 0,9±0,3; 1,0±0,2 и 1,2±0,7 ммоль/л соответственно (Рисунок 8).

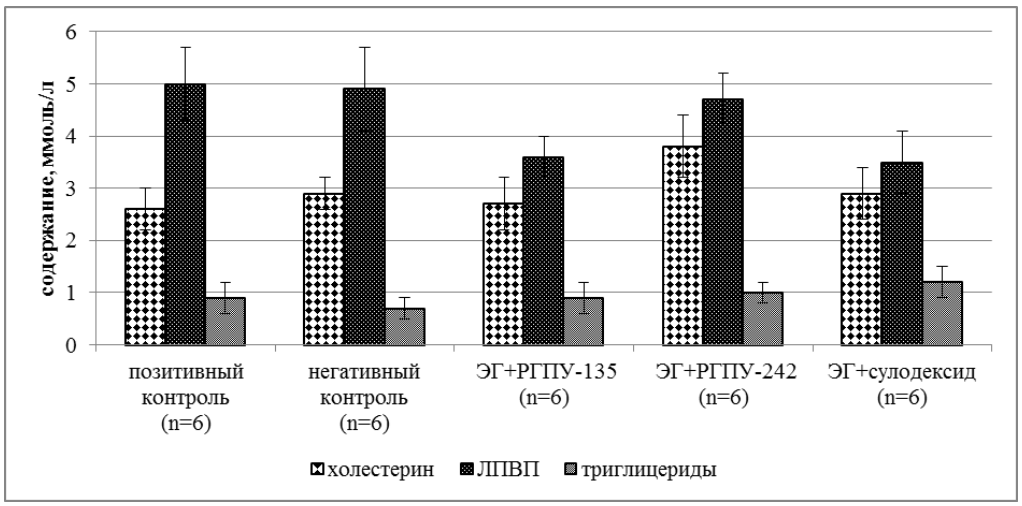

Рисунок 8 – Показатели - липидного обмена у потомства от самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (возраст 6 месяцев)

Таким образом, на модели экспериментального гестоза, вызванного заменой питьевой воды самкам с 7-го по 21-й день гестации на 1,8 % раствор хлорида натрия, у крысят всех опытных групп не было обнаружено существеных изменений липидного обмена.

3.6.2. Состояние углеводного обмена у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение беременности соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид

При проведении теста с глюкозной нагрузкой было выявлено, что исходная концентрация глюкозы в крови после 6-часовой пищевой депривации у потомства группы позитивного контроля была равна 4,2±0,6 ммоль/л; у животных негативного контроля - 4,3±0,7 ммоль/л. В опытных группах №1, №2 и №3 – 4,8±1,6; 4,3±0,2 и 5,1±0,8 ммоль/л соответственно. При определении содержания глюкозы после введения ее в дозе 4 г/ кг через 30 минут выявлено, что у крысят, рожденных самками без ЭГ, показатель равен 6,6±1,2 ммоль/л, прирост составил 56%, у крысят от самок, чья беременность была осложнена экспериментальным гестозом, 6,5±0,8 ммоль/, что на 58% выше, чем до нагрузки. В опытных группах №1, №2 и №3 концентрация глюкозы равнялась 6,8±1,1 (прирост – 53%); 6,4±1,0 (прирост –

51%) и 6,8±1,2 ммоль/л (прирост – 35%). Через 60 минут после введения глюкозы per os ее содержание в крови животных, рожденных самками с неосложненной беременностью, составило 5,9±0,4 ммоль/л (прирост – 41%), у крысят от самок с ЭГ – 6,1±0,5 (прирост – 47%). У потомства от самок с ЭГ, получавших в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, данный показатель равнялся 6,7±0,3 (прирост – 57%); 6,0±0,4 (прирост – 40%) и 6,6±0,8 (прирост – 35%) ммоль/л соответственно. На 90-й минуте уровень глюкозы в крови животных от самок позитивного контроля составил 5,2±0,7 ммоль/л (прирост – 24%), у крысят от самок с ЭГ – 6,4±0,4 ммоль/л (прирост – 53%). В опытных группах №1, №2 и №3 значение показателя было равным 6,5±0,8 (прирост – 51%); 6,4±0,4 (прирост – 50%) и 5,8±0,9 (прирост 17%) ммоль/л. Через 120 минут содержание глюкозы в крови потомства от самок без ЭГ равнялось 5,3±0,8 ммоль/л (прирост – 29%), у крысят, рожденных самками с ЭГ, 5,9±0,9 ммоль/л (прирост – 42%). В опытных группах №1, №2 и №3 показатель составил 6,5±0,8 (прирост -49%); 6,1±0,4 (прирост – 41%) и 6,2±0,9 ммоль/л (прирост – 25%). Таким образом, снижение концентрации глюкозы в крови потомства от самок с ЭГ происходит медленнее, чем в группе позитивного контроля, что может свидетельствовать о нарушениях в углеводном обмене. В опытных группах №1 и №2 не было обнаружено достоверных различий с животными негативного контроля (Рисунок 9).

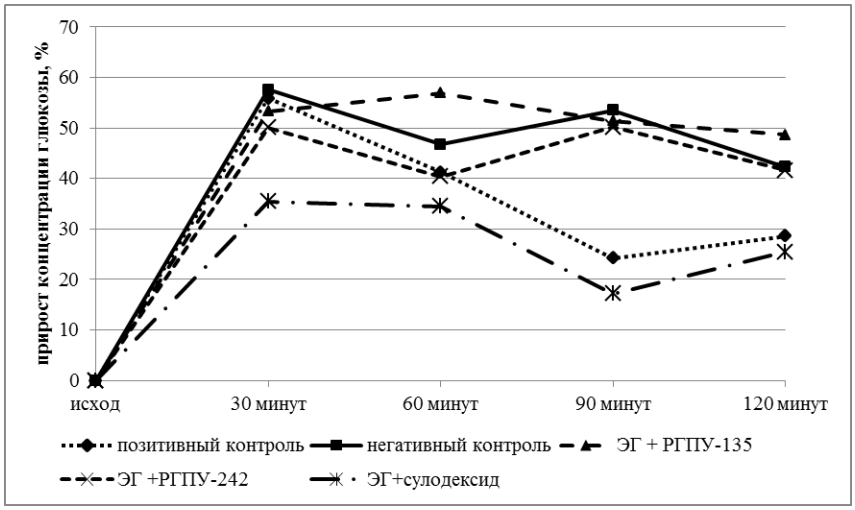

Рисунок 9 – Тест на толерантность к глюкозе у потомства (возраст - 3 месяца) от самок с экспериментальным гестозом, получавших исследуемые соединения во время гестации.

При проведении этого же теста в возрасте 6 месяцев, было выявлено, что у крысят из группы позитивного контроля исходное содержание глюкозы в крови составило 4,5±0,4 ммоль/л; в группе негативного контроля – 4,1±0,6 ммоль/л; опытных группах №1, №2 и №3 – 4,0±0,5; 4,1±0,4 и 3,6±1,0 ммоль/л соответственно. Через 30 минут после введения раствора глюкозы ее содержание в крови потомства от самок без ЭГ равнялось 6,1±1,3 ммоль/л, прирост составил 37%; у животных, рожденных самками с осложненной беременностью – 6,6±0,9 ммоль/л, прирост был равен 61%. В группах крысят от самок с ЭГ, получавших в течение гестации соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, концентрация глюкозы составляла 5,7±1,5 (прирост – 39%); 5,9±0,4 (прирост – 46%) и 5,9±1,5 ммоль/л (прирост – 66%). На 60-й минуте после нагрузки концентрация глюкозы в крови потомства от самок позитивного контроля равнялась 6,9±0,7 ммоль/л (прирост – 57%), у животных негативного контроля – 6,6±0,7 (прирост – 66%); в опытных группах №1, №2 и №3 – 6,2±1,2 (прирост – 54%); 6,5±0,8 (прирост – 60%); 5,9±1,0 ммоль/л (прирост – 73%). Через 90 минут содержание глюкозы у животных, рожденных самками с физиологической беременностью, достигло значения 5,8±0,8 ммоль/л, при этом прирост составил 30%, у крысят от самок с ЭГ – 6,4±12 ммоль/л, прирост был равен 61%. В опытных группах №1, №2 и №3 значение показателя равнялось 6,0±1,5 (прирост – 48%); 6,6±0,3 (прирост – 63%) и 6,5±1,4 ммоль/л (прирост – 87%). Через 120 минут после введения глюкозы содержание ее в крови животных группы позитивного контроля составило 5,7±0,7 ммоль/л (прирост – 29%), у крысят негативного контроля – 6,8±0,5 ммоль/л (прирост – 69%). У животных, рожденных самками с ЭГ, получавшими в течение гестации соединения РГПУ135, РГПУ-242 и сулодексид, значение показателя достигало 6,1±1,5 (прирост – 49%); 6,8±0,5 (прирост – 66%) и 6,4±0,9 ммоль/л (прирост – 86%) (Рисунок 10).

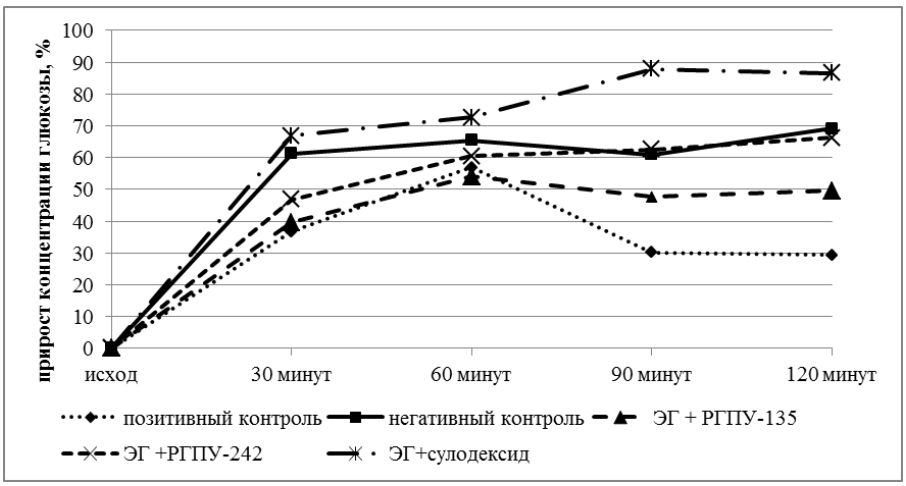

Рисунок 10 – Тест на толерантность к глюкозе у потомства (возраст -6 месяцев) от самок с экспериментальным гестозом, получавших исследуемые соединения во время гестации.

Таким образом, у потомства от крыс с ЭГ возвращение концентрации глюкозы в крови к исходным показателям после нагрузки происходит более медленно в сравнении с позитивным контролем в возрасте 3 и 6 месяцев, что может свидетельствовать о нарушении углеводного обмена. Исследуемые соединения не влияли на показатели теста.

3.6.3. Изучение выделительной функции почек у потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение беременности исследуемые соединения

При исследовании выделительной функции почек было выявлено, что у крысят группы позитивного контроля диурез начинается уже через 10 минут после введения воды per os из расчета 2 мл/100 г, у потомства животных с ЭГ – лишь через 30 минут. Также обнаружено, что в группе позитивного контроля общее количество выведенной из организма жидкости составило 83% от первоначально введенного объема, тогда как у негативного контроля – 70%, что может свидетельствовать о нарушении мочевыделительной функции почек, вследствие чего вода задерживается в тканях. В группах животных, рожденных самками с ЭГ и получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, диурез начинался

на 20-й минуте и объем выделенной жидкости через 2 часа составил 67, 91 и 80% соответственно (Таблица 30).

Таблица 30 – Исследование выделительной функции почек в тесте «Водная нагрузка» потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-го по 21-й день гестации (возраст- 6 месяцев)

Группа	V введенной воды, мл (M±σ)	V выделенной мочи, мл (M±σ)						% выведенной жидкости
		10 мин	20 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	
Потомство от самок позитивного контроля (n=6)	6,7±1,1	0,08±0,06	0,2±0,1	1,3±0,4	3,1±1,1	0,9±0,3	0,2±0,1	83
Потомство от самок негативного контроля (n=6)	6,3±2,2	0*	0*	0,7±0,3*	1,8±0,5*	1,4±0,2*	0,6±0,2	70
Потомство от самок с ЭГ+ РГПУ-135 (n=6)	6,5±2,1	0	0,06±0,04	1,3±0,5#	1,9±0,7	0,8±0,2#	0,2±0,08	67
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=6)	6,6±1,6	0	0,6±0,2#	0,7±0,3	3,0±0,5#^	1,0±0,5	0,7±0,5	91
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=6)	5,9±0,7	0	0,5±0,2#	1,1±0,2	2,3±0,4	0,7±0,2#	0,3±0,1	80

** - изменения достоверны относительно группы потомства от самок без ЭГ по критерию Ньюмена-Кейлса (p≤ 0,05);*

 # - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ + физ. р-р по критерию Ньюмена-Кейлса (p≤ 0,05);

^ - изменения достоверны относительно группы потомства от самок с ЭГ+РГПУ-135 по критерию Ньюмена-Кейлса (p≤ 0,05).

Таким образом, у потомства от самок негативного контроля отмечаются нарушения в функционировании почек, что выражается в снижении количества выведенной из организма жидкости и более остроченном наступлении диуреза в сравнении с позитивным контролем. Соединение РГПУ-242 и сулодексид способствуют ограничению негативного действия экспериментального гестоза на функционирование почек потомства, на что указывает больший процент выведенной из организма жидкости и более быстрое появление диуреза по сравнению с потомством от самок с ЭГ. По эффективности РГПУ-242 сопоставимо с препаратом сравнения.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что экспериментальный гестоз, вызванный заменой питьевого режима на 1,8% раствор хлорида натрия самкам крыс с 7-го по 21-й день гестации, приводит к увеличению АД и возрастанию концентрации белка в моче, повышению случаев рождения мертвого потомства, а также гибели крысят постнатально.

Введение соединений РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексида самкам с ЭГ в период гестации способствует предотвращению повышения АД, уровня белка в суточной моче, снижению числа случаев мертворождений и гибели крысят в послеродовом периоде.

У помета от самок с ЭГ наблюдается отставание в физическом развитии и скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов, что выражается в более поздних сроках прорезывания резцов, открытия глаз, формирования обонятельной и слуховой чувствительности, вестибулярной реакции в тестах «Переворачивание на плоскости», «Избегание обрыва», «Отрицательный геотаскис», «Переворачивание в свободном падении», снижение мышечной силы по сравнению с потомством группы позитивного контроля.

Исследуемые соединения, вводимые самкам с ЭГ в период гестации, способствуют улучшению показателей физического развития, увеличению скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов в сравнении с потомством от самок с осложненной беременностью.

У животных, рожденных самками с ЭГ, в тесте «Открытое поле» выявлено уменьшение числа пересеченных квадратов установки, суммарного количества заглядываний в «норки» и вставаний на задние лапы, а также уменьшение времени нахождения в центральной зоне и стоек в ней по сравнению с позитивным контролем. В ПКЛ у животных негативного контроля отмечается снижение длительности нахождения в открытых рукавах и количества свешиваний с них, а в тесте «Темно-светлая камера» - уменьшение времени, проведенного в освещенном отсеке. Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне тревожности у

крысят от самок группы негативного контроля. В тесте УРПИ у потомства от самок с ЭГ отмечен меньший ЛП захода в темную камеру и увеличение числа заходящих в нее на этапе воспроизведения по сравнению с крысятами от самок с неосложненной беременностью. У потомства, рожденного самками группы негативного контроля, выявлено снижение ЛП подныривания под края цилиндра в ТЭИ и уменьшение количества крысят, справившихся с задачей, по сравнению с потомством от самок без ЭГ. Данные, полученные в УРПИ и ТЭИ, согласуются и свидетельствуют о нарушении когнитивных функций у потомства от самок с ЭГ.

В опытных группах №1, №2 и №3 отмечается более низкий уровень тревожности в тестах «Открытое поле», ПКЛ и ТСК, улучшение когнитивных функций в УРПИ и ТЭИ по сравнению с потомством от самок с ЭГ, наиболее значимые изменения наблюдаются у потомства от самок, получавших в течение гестации соединение РГПУ-242.

У крысят от самок группы негативного контроля были выявлены нарушения в функционировании ГАМК-, дофамин- и холинергической систем, на что указывает ускоренное наступление судорог при введении тиосемикарбазида и в тесте коразолового киндлинга, более быстрое угасание памятного следа при воспроизведении УРПИ после инъекции скополамина, а также большая продолжительность каталепсии и выраженное снижение координации движений после введения галоперидола в тесте «Rotarod».

В опытных группах №1, №2 и №3 отмечалось отсроченное время наступление судорог, вызванных тиосемикарбазидом и коразолом, длительная сохранность памятного следа после введения скополамина при воспроизведении УРПИ, а также менее выраженное нарушение координации после применения галоперидола по сравнению с потомством от самок с ЭГ контрольной группы.

При проведении водной нагрузки потомству от самок с ЭГ было отмечено снижение количества экскретируемой из организма жидкости и более отсроченное наступление диуреза в сравнении с животными, рожденными самками с неосложненной беременностью, что может свидетельствовать о нарушении выделительной функции почек. В опытных группах №2 и №3 наблюдался больший

процент выведенной из организма жидкости и более быстрое появление диуреза по сравнению с потомством от самок с ЭГ.

Таким образом, исследуемые соединения, в большей степени РГПУ-242, ограничивают повреждающее действие ЭГ на плод, о чем свидетельствуют улучшение показателей физического развития, увеличение скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов, повышение когнитивных функций потомства, увеличение локомоторной, ориентировочно-исследовательской активности, снижение уровня тревожности, улучшение функционирования ГАМК-, холин- и дофаминергической систем, нормализация выделительной функции почек в постнатальном периоде.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛУТАМИНОВОЙ И ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТ НА ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГЕСТОЗОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ ИХ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В тесте «Открытое поле» в возрасте 2 месяцев в группе негативного контроля по сравнению с позитивным было выявлено снижение локомоторной и ориентировочной активности, что проявлялось в уменьшении числа пересеченных квадратов экспериментальной установки в 1,2 раза ($p \leq 0,05$), суммарного количества вертикальных стоек и заглядываний в «норки» в 1,2 раза ($p \leq 0,05$), это указывает на повышенный уровень тревожности. Также у потомства от самок с ЭГ была отмечена диссоциация между вегетативными проявлениями и эмоциональным состоянием, что выражалось в 1,8 раз меньшем ($p \leq 0,05$) количестве болюсов и 2,4 раз ($p \leq 0,05$) большем числе актов кратковременного груминга по сравнению животными, рожденными самками без ЭГ. Соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242 и препараты сравнения не оказывали влияния на ситуативную тревожность животных (Таблица 31).

Таблица 31 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Открытое поле», возраст – 2 месяца). M±σ

Группы животных	ГДА	ОИА	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время нахождения в ЦЗ, с	Кол-во выходов в ЦЗ	Стойки в ЦЗ	Груминг короткий	Болюсы
Позитивный контроль (n=28)	55,6±9,3	22,9±7,5	3,1±1,3	3,1±1,4	1,2±0,7	0,3±0,5	1,4±0,6	3,0±1,1
Негативный контроль (n=24)	45,7±9,4*	18,5±3,6	2,6±0,9	4,8±1,9	1,2±0,5	0,1±0,3	3,3±1,9*	1,7±0,8*
Потомство + РГПУ-135 (n=23)	44,5±7,3	20,8±4,4	3,0±0,6	1,3±0,4$^{\#}$	0,5±0,5	0,1±0,5	1,7±0,6$^{>}$	2,1±0,6
Потомство + РГПУ-238 (n=20)	42,5±10,6	22,9±4,4	1,4±0,5$^{\#\wedge}$	2,9±1,1$^{\#\wedge}$	1,5±0,6	0,2±0,3	1,9±0,8$^{>}$	2,2±0,8
Потомство + РГПУ-242 (n=22)	38,3±10,1	17,9±3,2$^{\times}$	2,2±0,5	4,5±1,1$^{\wedge\times}$	1,5±0,5	0,5±0,5	1,7±0,7$^{>}$	2,3±0,6
Потомство + пирацетам (n=21)	54,8±8,3$^{\wedge\times\circledR}$	23,7±7,5	1,2±0,4$^{\#\wedge\circledR}$	1,3±0,5$^{\#\times\circledR}$	0,9±0,4	0,04±0,2	8,0±1,6$^{\#}$	2,8±0,8$^{\#}$
Потомство + пантогам (n=18)	34,7±9,2$^{>}$	18,4±5,3	2,3±0,5$^{\times>}$	4,2±1,3$^{\wedge>}$	1,2±0,4	0,6±0,5	2,4±0,5$^{>}$	1,2±0,3$^{\wedge\times\circledR>}$

* - изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\#}$ - изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\wedge}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\times}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\circledR}$- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{>}$ -изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

ГДА – горизонтальная двигательная активность, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность, ЦЗ – центральная зона, ЛП – латентный период

В тесте «Открытое поле» в возрасте 6 месяцев также наблюдалось снижение локомоторной и ориентировочно – исследовательской активности у потомства от самок с ЭГ, что может свидетельствовать о повышенном уровне тревожности. Число пересеченных квадратов и суммарное количество стоек и заглядываний в отверстия установки было в 1,4 ($p \leq 0,05$) и в 1,9 раз ($p \leq 0,05$) меньшим по сравнению с животными, рожденными самками с неосложненной беременностью. У потомства от крыс с ЭГ в 3,2 раза ($p \leq 0,05$) увеличивался ЛП выхода из центра в

сравнении с животными от самок без ЭГ, что свидетельствует о низкой скорости адаптации к новой обстановке. Под действием соединений РГПУ-238 и РГПУ-242 и препарата сравнения пирацетама достоверно увеличивалось суммарное количество стоек и заглядываний в отверстия экспериментальной установки, а также снижался ЛП выхода из центральной зоны (Таблица 32).

Полученные данные указывают на увеличение тревоги и снижение скорости адаптации к новой обстановке у потомства от самок с ЭГ контрольной группы. Соединения РГПУ-238 и РГПУ-242 обладают слабым анксиолитическим эффектом, снижают уровень тревожности, повышают скорость адаптации к новой обстановке у потомства в возрасте 6 месяцев.

Таблица 32 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Открытое поле», возраст – 6 месяцев). M±σ

Группы животных	ГДА	ОИА	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время нахождения в ЦЗ, с	Кол-во выходов в ЦЗ	Стойки в ЦЗ	Груминг короткий	Болюсы
Позитивный контроль (n=24)	30,3±5,8	10,1±1,6	3,6±1,6	4,1±1,4	1,0±0,5	0,5±0,5	1,2±0,5	2,1±0,7
Негативный контроль (n=25)	22,1±8,7*	5,2±1,9*	11,6±2,5*	3,7±1,4	0,8±0,4	0	0,3±0,5*	0,7±0,4*
Потомство + РГПУ-135 (n=21)	13,9±2,8$^{\#}$	9,1±2,2$^{\#}$	11,1±1,6	6,9±1,7$^{\#}$	0,8±0,4	0,04±0,2	1,1±0,3$^{\#}$	0,8±0,4
Потомство + РГПУ-238 (n=21)	23,8±4,3$^{\wedge}$	10,2±1,7$^{\#}$	5,0±0,3$^{\#\wedge}$	4,6±0,5	1,0±0,2	0,1±0,3	1,8±0,6$^{\#\wedge}$	1,0±0,2
Потомство + РГПУ-242 (n=22)	24,3±4,8$^{\wedge}$	10,2±1,3$^{\#}$	4,2±0,5$^{\#\wedge}$	1,2±0,4$^{\#\wedge\times}$	0,5±0,5	0,1±0,3	0,7±0,5$^{\times}$	1,3±0,4$^{\wedge}$
Потомство + пирацетам (n=17)	25,0±4,1$^{\wedge}$	12,5±2,4$^{\#\wedge}$	1,8±0,6$^{\#\wedge\times\circledR}$	3,5±0,7$^{\wedge\circledR}$	0,7±0,5	0,2±0,4	1,5±0,5$^{\#\circledR}$	1,2±0,6
Потомство + пантогам (n=17)	18,2±3,8$^{>}$	8,2±1,6$^{>}$	3,5±0,6$^{\#\wedge}$	1,6±0,4$^{\#\wedge\times}$	0,6±0,5	0	1,4±0,5$^{\#}$	0,6±0,5

* *- изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

$^{\#}$ *- изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

$^{\times}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);*

®- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

> -изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);

ГДА – горизонтальная двигательная активность, ОИА – ориентировочно-исследовательская активность, ЦЗ – центральная зона, ЛП – латентный период

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» в возрасте 2 месяцев было выявлено, что у потомства от самок с ЭГ время пребывания в открытых рукавах установки, число свешиваний и стоек в них было в 1,3 ($p \leq 0,05$), 1,7 ($p \leq 0,05$) и 1,5 раза соответственно меньше. Потомство негативного контроля в 1,02 раза больше времени проводило в закрытых рукавах и в 2 раза ($p \leq 0,05$) чаще выглядывали из них, чем крысята от самок с неосложненной беременностью. Латентный период выхода из центральной зоны у потомства от самок с ЭГ был в 1,3 раза больше, что говорит о низкой скорости принятия решения по сравнению с позитивным контролем. Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне тревожности у потомства от самок с ЭГ и согласуются с результатами теста «Открытое поле». Соединения РГПУ-135 и РГПУ-238 не оказывали влияния на поведение потомства от самок с ЭГ в ПКЛ, показатели достоверно не отличаются от группы негативного контроля. Под действием производного гамма-аминомасляной кислоты, соединения РГПУ-242, у крысят от самок с ЭГ снижался уровень тревожности, о чем свидетельствует в 1,5 раза ($p \leq 0,05$) большее время нахождения в открытых рукавах установки, в 3,5 раза большее число стоек в них в сравнении с животными из группы негативного контроля. Пирацетам и пантогам не влияли на параметры поведения животных в тесте ПКЛ (Таблица 33).

Таблица 33 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», возраст – 2 месяца). M±σ

Группы животных	ЛП выхода из центра	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Стойки в ОР	Свешивания в ОР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль (n=26)	4,3±1,4	1,4±0,5	24,4±4,8	0,3±0,4	3,2±1,3	2,7±1,0	138,9±6,1	1,9±0,2
Негативный контроль (n=23)	5,4±2,3	1,7±0,4	19,3±5,3*	0,2±0,4	1,9±0,4*	3,3±0,9	142,3±5,7	3,8±0,6*
Потомство + РГПУ-135 (n=23)	7,8±1,8$^{\#}$	1,3±0,5	18,8±3,8	0,3±0,4	1,3±0,5	2,4±0,7$^{\#}$	139,9±5,1	3,3±0,6
Потомство + РГПУ-238 (n=21)	3,4±0,6$^{\#\wedge}$	1,0±0,3$^{\#}$	18,9±4,7	0,04±0,2	1,5±0,5	2,2±0,5$^{\#}$	151,8±4,8$^{\#\wedge}$	2,9±0,7$^{\#}$
Потомство + РГПУ-242 (n=23)	5,8±1,5$^{\times}$	1,6±0,5$^{\times}$	29,5±7,4$^{\#\wedge\times}$	0,7±0,5$^{\times}$	1,9±0,7	2,5±0,7	130,6±7,5$^{\#\wedge\times}$	3,3±0,6
Потомство + пирацетам (n=20)	2,4±0,5$^{\#\wedge\circledR}$	1,8±0,7$^{\times}$	18,7±4,3$^{\circledR}$	0,3±0,5	2,1±0,6$^{\wedge}$	2,8±0,9	146,7±5,4$^{\circledR}$	3,7±0,9
Потомство + пантогам (n=20)	6,4±1,5$^{\times>}$	1,5±0,5	18,7±4,2$^{\circledR}$	0,2±0,4	1,4±0,5$^{>}$	2,7±0,7	138,1±5,6$^{\times>}$	3,8±1,1

* - изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\#}$ - изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\wedge}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\times}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\circledR}$- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{>}$ -изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

ЗР – закрытые рукава, ОР – открытые рукава, ЛП – латентный период.

В тесте ПКЛ у животных в возрасте 6 месяцев тенденция, отмеченная в 2 месяца, сохранялась. Крысята от самок с ЭГ в 1,5 раза ($p \leq 0,05$) меньше времени проводили в открытых рукавах установки, в 2 раза ($p \leq 0,05$) реже их посещали, в 2,9 раз ($p \leq 0,05$) меньше свешивались с них в сравнении с группой позитивного контроля. Исследуемые вещества и препараты сравнения не оказывали влияния на поведение потомства, показатели в опытных группах были сходны с таковыми негативного контроля (Таблица 34).

Таблица 34 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», возраст – 6 месяцев). M±σ

Группы животных	ЛП выхода из центра	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Стойки в ОР	Свешивания в ОР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль (n=28)	6,9±2,1	1,8±0,7	30,2±6,9	0,2±0,3	2,0±0,6	3,1±1,2	110,9±10,2	2,8±0,9
Негативный контроль (n=22)	8,6±2,3	0,9±0,3*	19,6±4,6*	0,1±0,3	0,7±0,4*	2,1±0,7	136,7±5,5*	2,1±0,6
Потомство + РГПУ-135 (n=18)	6,9±1,6	1,4±0,5	17,9±2,9	0,2±0,4	0,7±0,5	2,6±0,6	131,9±5,1	2,5±0,5
Потомство + РГПУ-238 (n=21)	11,1±2,4^	0,7±0,6	9,2±1,5#^	0	0,4±0,5	2,3±0,7	144,9±3,7^	2,9±0,8
Потомство + РГПУ-242 (n=23)	8,4±1,8	0,5±0,5^	8,1±1,7#^	0,3±0,5	0,6±0,5	1,7±0,6	157,5±3,3#^	2,3±0,5
Потомство + пирацетам (n=18)	6,0±1,7#×	1,1±0,2	15,2±2,7#^×®	0,4±0,5	1,6±0,6#^×®	2,7±0,9	135,8±4,2×®	3,2±0,5#®
Потомство + пантогам (n=18)	14,9±2,7#^®>	0,6±0,5^	12,2±2,4#^×>	0,3±0,5	1,0±0,3	1,4±0,7^>	139,8±4,6	1,6±0,5^×>

* *- изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

\# *- изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

^ *- изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

× *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

® *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

> *-изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05); ЗР – закрытые рукава, ОР – открытые рукава, ЛП – латентный период.*

В тесте «Темно-светлая камера» в возрасте 6 месяцев было выявлено, что потомство от самок с ЭГ проводило в светлой камере в 1,2 раза ($p \leq 0,05$) меньше времени, а также проявляло в 1,5 раза меньшую вертикальную активность, выражающуюся в количестве стоек в ней, чем потомство позитивного контроля. Это свидетельствует о повышенном уровне ситуативной тревожности у потомства негативного контроля и согласуется с результатами тестов «Открытое поле» и ПКЛ. Исследуемые соединения не влияли на поведение животных, рожденных самками с ЭГ, в данном тесте (Таблица 35).

Таблица 35 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Темно-светлая камера», возраст – 6 месяцев). M±σ

Показатели	Позитивный контроль (n=10)	Негативный контроль (n=10)	Потомство + РГПУ-135 (n=10)	Потомство + РГПУ-238 (n=10)	Потомство + РГПУ-242 (n=10)	Потомство + пирацетам (n=10)	Потомство + пантогам (n=10)
Кол-во выглядываний из ТК	4,4±0,5	3,5±0,5	5,2±0,4	4,3±0,5	3,0±0,5$^{\wedge}$	1,3±0,5$^{\wedge\times}$	1,1±0,3$^{\wedge\times}$
Кол-во выходов из ТК	1,4±0,5	1,6±0,5	1,3±0,5	0,6±0,5	0,6±0,5	0,4±0,5$^{\#}$	0,6±0,5
Время нахождения в СК, с	178,5±11,3	151,7±9,4*	143,1±10,9	146,8±8,4	149,3±9,3	155,3±8,3$^{\wedge}$	159,5±10,8
Время нахождения в ТК, с	121,5±8,7	148,3±9,6*	156,9±9,9	153,2±8,7	150,7±7,8	144,7±8,5$^{\wedge}$	140,5±9,6
Стойки в СК	12,2±1,9	8,4±0,5	3,6±0,5$^{\#}$	2,1±0,3$^{\#}$	5,7±1,5	6,8±0,4$^{\times}$	7,3±0,5$^{\times}$

* - изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\#}$ - изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\wedge}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\times}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

® - изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{>}$ -изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$),

ТК – темная камера, СК – светлая камера.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне тревожности у потомства от самок контрольной группы в тестах «Открытое поле», ПКЛ и «Темно-светлая камера». Исследуемые соединения РГПУ-238 и РГПУ-242 обладают слабым анксиолитическим эффектом, незначительно снижают тревожность у потомства от самок с ЭГ.

При исследовании памяти в тесте «Условная реакция пассивного избегания» в возрасте 2 месяцев было выявлено, что в день обучения ЛП захода в группе позитивного контроля был равен 43,3±9,9 с, у крысят негативного контроля - 61,7±8,7 с, в опытных группах №1, №2, №3, №4 и №5 - 62,4±9,4; 51,0±8,0;

53,2±6,1; 49,5±6,3 и 72,0±7,6 с соответственно. При воспроизведении навыка на 1 сутки после обучения у потомства от самок с ЭГ время, проведенное в ТК, и количество заходов было на 44; 33 % больше, чем в группе позитивного контроля. Это может свидетельствовать о нарушении в процессах хранения и воспроизведения информации у потомства от самок с ЭГ. На 3-и сутки воспроизведения крысята от самок с ЭГ на 66% чаще заходили в ТК, проводили в ней на 28% больше времени, чем животные из группы позитивного контроля. На 7-е и 14-е сутки не было выявлено достоверных различий между этими двумя группами животных в ЛП захода и времени нахождения в ТК, однако, количество заходов у крыс негативного контроля было на 14 и на 75% больше, чем у позитивного. Под действием соединения РГПУ-135 потомство дольше помнило о нанесенном болевом раздражении и в первые сутки воспроизведения вообще не посещало ТК. На 3-и сутки ЛП захода достоверно не отличался от негативного контроля, однако количество заходов было на 40% меньше. На 7-е и 14-е сутки после обучения ЛП захода в «опасный отсек» был на 38 ($p \leq 0,05$) и 61% ($p \leq 0,05$) больше, количество заходов – на 50 и 43% меньше, чем у потомства от самок с осложненной беременностью. Соединение РГПУ-238 также оказывало позитивное влияние на функцию памяти: на 1-е сутки воспроизведения ЛП захода в ТК был на 11 % ($p \leq 0,05$) больше, время, проведенное в ней и количество заходов – на 98 ($p \leq 0,05$) и 75 % соответственно меньше, чем у крыс негативного контроля. На 3-и, 7-е и 14-е сутки у животных, получавших РГПУ-238, ЛП захода в «опасный отсек» был на 11 ($p \leq 0,05$); 29 ($p \leq 0,05$) и 74% ($p \leq 0,05$) соответственно больше, чем у потомства от самок с ЭГ, время их нахождения в опасном отсеке было на 83 ($p \leq 0,05$); 75 ($p \leq 0,05$); 58% ($p \leq 0,05$) соответственно меньше, и количество заходов – на 20; 25 и 57% соответственно меньше. Под действием пирацетама на первые сутки воспроизведения навыка латентный период захода в темный отсек был на 9% ($p \leq 0,05$) больше, а время нахождения в нем и число заходов– на 48 ($p \leq 0,05$); 75% соответственно меньше, чем у крыс от самок с ЭГ. В последующие дни воспроизведения показатели достоверно не отличались от негативного контроля. Применение пантогама способствовало увеличению ЛП захода в темный отсек установки на 1-е,

3-и ,7-е и 14-е сутки воспроизведения на 12 ($p \leq 0,05$); 14 ($p \leq 0,05$); 27 ($p \leq 0,05$) и 59% ($p \leq 0,05$) соответственно; уменьшению времени нахождения в нем на 88 ($p \leq 0,05$); 98 ($p \leq 0,05$); 57 и 59% ($p \leq 0,05$) соответственно; снижению количества заходов – на 50; 80; 25; 36 % соответственно. Соединение РГПУ-242 не оказывало влияния на память (Таблица 36).

Таблица 36 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Условная реакция пассивного избегания», возраст – 2 месяца)

Время	Показатели	Группа (M± σ)						
		Позитивный контроль (n=22)	Негативный контроль (n=19)	Потомство + РГПУ-135 (n=18)	Потомство + РГПУ-238 (n=18)	Потомство + РГПУ-242 (n=13)	Потомство + пирацетам (n=18)	Потомство + пантогам (n=14)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	43,3±9,9	61,7±8,7*	62,4±9,4	51,0±8,0	53,2±6,1	49,5±6,3$^{\#\wedge}$	72,0±7,6$^{®\times>}$
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП захода в ТК, с	163,0±9,1	157,2±9,0	180$^{\#}$	174,6±9,5$^{\#}$	167,0±9,4$^{\wedge}$	170,7±10,5$^{\#\wedge}$	176,4±5,1$^{\#}$
	Время в ТК, с	12,3±2,8	17,8±3,6	0$^{\#}$	0,2±0,4$^{\#}$	9,9±1,4$^{\wedge\times}$	9,3±1,9$^{\#\wedge\times}$	2,1±0,3$^{\#}$
	Количество заходов	0,3±0,4	0,4±0,5	0	0,1±0,2	0,2±0,4	0,1±0,2	0,2±0,4
	% крысят, заходящих в ТК	9	15	0	5	15	5	14
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП захода в ТК, с	150,6±11,9	144,3±8,5	154,1±9,6	160,9±11,5$^{\#}$	120,2±6,7$^{\#\wedge\times}$	133,6±8,2$^{\wedge\times}$	165,4±14,1$^{\#®>}$
	Время в ТК, с	23,2±4,3	29,7±3,8	10,7±2,6$^{\#}$	4,8±1,5$^{\#}$	35,3±5,7$^{\wedge\times}$	36,9±5,9$^{\wedge\times}$	0,6±0,5$^{\#®>}$
	Количество заходов	0,3±0,4	0,5±0,5	0,3±0,5	0,4±0,5	1,2±0,4$^{\wedge\times}$	0,7±0,5	0,1±0,3$^{®}$
	% крысят, заходящих в ТК	18	21	11	11	38	33	14
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП захода в ТК, с	99,6±10,6	113,2±4,4	156,6±8,3$^{\#}$	146,7±7,0$^{\#}$	127,9±7,2$^{\times}$	96,6±6,8$^{\wedge\times}$	144,4±8,2$^{\#>}$
	Время в ТК, с	72,0±8,5	43,6±4,7*	16,2±2,6$^{\#}$	10,8±2,1$^{\#}$	41,2±5,3	71,0±7,7$^{\wedge\times}$	18,7±2,2$^{>}$
	Количество заходов	0,7±0,5	0,8±0,4	0,4±0,5	0,6±0,5	0,6±0,5	1,2±0,4$^{\wedge}$	0,6±0,5
	% крысят, заходящих в ТК	54	52	22	22	38	50	21
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП захода в ТК, с	59,6±7,3	73,3±7,7	118,7±7,9$^{\#}$	127,7±6,7$^{\#}$	64,5±8,5$^{\wedge\times}$	66,4±7,3$^{\wedge\times}$	116,9±6,7$^{®>}$
	Время в ТК, с	109,3±7,8	95,3±11,0	41,6±6,7$^{\#}$	40,4±6,6$^{\#}$	90,9±6,4$^{\wedge\times}$	75,1±7,2	34,9±4,9$^{\#®>}$
	Количество заходов	0,8±0,4	1,4±0,5	0,8±0,4	0,6±0,5$^{\#}$	1,1±0,3	1,6±0,6$^{\wedge\times}$	0,9±0,3
	% крысят, заходящих в ТК	72	73	44	33	76	72	42

* - изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\#}$ - изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\wedge}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{\times}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{®}$ - изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

$^{>}$ -изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана ($p \leq 0,05$);

ЛП – латентный период, ТК – темная камера.

В тесте УРПИ в возрасте 6 месяцев было обнаружено, что в момент обучения ЛП захода в ТК в группе животных позитивного контроля был равен 33,6±7,1с; у животных негативного контроля - 31,9±5,4с; в опытных группах №1, №2, №3, №4 и №5 - 41,5±7,3; 32,5±4,7; 34,9±4,7; 15,9±3,2 и 36,2±3,9 с соответственно. При воспроизведении навыка через 24 ч ни одно животное из группы негативного и позитивного контроля ТК не посещали. На 3 сутки после обучения в группе крысят от самок с ЭГ, получавших физ. р-р, латентный период захода в темную камеру был на 11% ($p \leq 0,05$) меньше, а время, проведенное в ней и число заходящих – на 96 ($p \leq 0,05$) и 17 % соответственно больше, чем в группе позитивного контроля. Количество заходов в ТК было в 7 раз ($p \leq 0,05$) больше. На 7-е и 14-е сутки достоверных различий между группами позитивного и негативного контроля обнаружено не было. Под действием соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242 и пирацетама через 24 часа после нанесения болевого раздражения крысята помнили о нем, и не заходили в «опасный отсек». На 3 сутки воспроизведения в опытной группе №1 ЛП захода в ТК был на 9% больше, а время в ТК и количество заходов – на 43 и 57% меньше соответственно, чем у крыс негативного контроля. На 7-е сутки ЛП захода достоверно не отличался от группы животных, рожденных самками с ЭГ, однако время, проведенное в «опасном отсеке» и количество заходов были на 62 ($p \leq 0,05$) и 63% соответственно меньше. Через 14 суток после обучения у крыс опытной группы №1 ЛП захода был на 18% больше, время, проведенное в ТК и число заходов, на 39% и 57% меньше, чем у животных негативного контроля. Соединение РГПУ-238 показало наиболее выраженное влияние на память, о чем свидетельствует тот факт, что при воспроизведении реакции избегания, потомство, получавшее это вещество, впервые посетило ТК лишь на 14-е сутки после обучения. В опытной группе №3 на 3 сутки воспроизведения навыка ЛП захода в ТК был на 13% больше ($p \leq 0,05$), а время, проведенное в ней, количество заходов и число крыс, ее посетивших, – на 99 ($p \leq 0,05$); 86 и 16% соответственно меньше, чем у негативного контроля. На 7-е и 14-е сутки время захода в ТК было на 10 и 29% ($p \leq 0,05$) соответственно больше, проведенное в ней время – на 58 ($p \leq 0,05$) и 68% ($p \leq 0,05$) соответственно и количество

заходов – на 38 и 43% соответственно меньше. У крыс от самок с ЭГ, получавших пирацетам, на 3, 7 и 14 сутки воспроизведения навыка отмечалось меньшее количество заходов в ТК на 71; 63 и 43% по сравнению с негативным контролем. В группе животных, получавших пантогам, на 3, 7 и 14-е сутки после обучения ЛП захода в «опасный отсек» был на 10 ($p \leq 0,05$); 18 ($p \leq 0,05$) и 33% ($p \leq 0,05$) соответственно больше, время нахождения в ней – на 30; 70 ($p \leq 0,05$) и 66% ($p \leq 0,05$) соответственно меньше, количество заходов – на 86; 88 ($p \leq 0,05$) и 71% соответственно меньше, чем у потомства от самок с ЭГ, получавшего физ. р-р. Число заходящих в ТК крысят было ниже на 15, 20 и 23 % (Таблица 37). Таким образом, выявлено, что все исследуемые соединения оказывают положительное влияние на процессы формирования и воспроизведения памятного следа у потомства от самок с ЭГ, по эффективности сравнимы с пантогамом, причем наиболее выраженным действием обладает РГПУ-238.

Таблица 37 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Условная реакция пассивного избегания», возраст – 6 месяцев)

Время	Показатели	Группа (M± σ)						
		Позитивный контроль (n=17)	Негативный контроль (n=18)	Потомство + РГПУ-135 (n=11)	Потомство + РГПУ-238 (n=17)	Потомство + РГПУ-242 (n=15)	Потомство + пирацетам (n=15)	Потомство + пантогам (n=13)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	33,6±7,1	31,9±5,4	41,5±7,3$^{\#}$	32,5±4,7	34,9±4,7	15,9±3,2$^{\#\wedge\times\circledR}$	36,2±3,9$^{>}$
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП захода в ТК, с	180	180	180	180	180	180	175,6±7,5
	Время в ТК, с	0	0	0	0	0	0	4,4±0,9$^{\#\wedge\times\circledR>}$
	Количество заходов	0	0	0	0	0	0	0,1±0,2
	% крысят, заходящих в ТК	0	0	0	0	0	0	7
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП захода в ТК, с	171,9±9,7	153,8±9,1*	168,0±10,0	180$^{\#}$	174,9±7,1$^{\#}$	150,1±9,2$^{\times\circledR}$	168,8±10,0$^{\#>}$
	Время в ТК, с	8,1±1,5	16,1±4,1*	9,1±1,6	0$^{\#\wedge}$	0,1±0,2$^{\#}$	29,9±3,2$^{\wedge\times\circledR}$	11,2±1,9$^{\times\circledR}$
	Количество заходов	0,1±0,2	0,7±0,5*	0,3±0,5	0$^{\#}$	0,1±0,2	0,2±0,4	0,1±0,2
	% крысят, заходящих в ТК	5	22	27	0	6	20	7
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП захода в ТК, с	134,2±7,6	143,6±7,5	142,5±10,1	180$^{\#\wedge}$	158,4±9,1	147,7±9,6$^{\times}$	170,0±9,1$^{\#\wedge>}$
	Время в ТК, с	34,8±5,9	30,5±4,8	11,5±2,4$^{\#}$	0$^{\#}$	12,7±2,1$^{\#\times}$	29,0±2,8$^{\times}$	9,2±1,2$^{\#>}$
	Количество заходов	0,5±0,5	0,8±0,4	0,3±0,5	0$^{\#}$	0,5±0,5	0,3±0,5	0,1±0,2$^{\#}$
	% крысят, заходящих в ТК	35	27	27	0	20	20	7
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП захода в ТК, с	108,8±7,3	123,5±8,5	146,4±9,6	147,9±9,3$^{\#}$	160,0±8,9$^{\#}$	133,3±9,1$^{\wedge\times\circledR}$	164,6±9,5$^{\#>}$
	Время в ТК, с	41,7±4,1	37,2±4,8	22,6±3,7	20,7±3,3$^{\#}$	12,0±2,4$^{\#}$	42,5±3,9$^{\wedge\times\circledR}$	12,7±2,1$^{\#>}$
	Количество заходов	1,1±0,2	0,7±0,5	0,3±0,4	0,4±0,5	0,4±0,5	0,5±0,5	0,2±0,3
	% крысят, заходящих в ТК	47	38	27	29	13	26	15

* *- изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\#}$ *- изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\times}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\circledR}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{>}$ *-изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

ЛП – латентный период, ТК – темная камера.

В тесте «Экстраполяционное избавление» на 2-м месяце постнатального периода при воспроизведении навыка на 1, 3, 7 и 14 сутки крысята от самок с ЭГ показали на 17; 41; 33 и 79% ($p \leq 0,05$) соответственно больший латентный период подныривания под края цилиндра по сравнению с крысятами от самок с неосложненной беременностью. С экстраполяционной задачей на 1, 3 и 14 сутки справлялись 19 из 24 особей, тогда как в группе позитивного контроля - 24 из 29, 25 из 29 и 26 из 29 соответственно. Таким образом, у потомства от крыс с ЭГ обнаруживается снижение когнитивных функций, что согласуется с результатами теста УРПИ. У крысят, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-238 и РГПУ-242, на момент обучения ЛП подныривания под края цилиндра был на 26,2; 37,7 и 12,9 % соответственно больше, чем у потомства от самок негативного контроля. С задачей избавления от аверсивной среды справлялись 16 из 23, 11 из 21 и 16 из 23 животных соответственно. При воспроизведении навыка на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки намеченная тенденция сохранялась. У потомства от самок с ЭГ, получавшего в постнатальном периоде пантогам, время решения экстраполяционной задачи также было больше, чем у потомства негативного контроля на этапе обучения и воспроизведения навыка. В группе животных, рожденных крысами с ЭГ, получавших пирацетам с 30-го по 60-й день постнатального периода, при воспроизведении навыка на 1-е, 3-и и 7-е сутки значение ЛП подныривания было сопоставимо с группой негативного контроля. (Таблица 38).

Таблица 38 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Экстраполяционное избавление», возраст – 2 месяца)

Время	Показатели	Группа (M± σ)						
		Позитивный контроль (n=29)	Негативный контроль (n=24)	Потомство + РГПУ-135 (n=23)	Потомство + РГПУ-238 (n=21)	Потомство + РГПУ-242 (n=23)	Потомство + пирацетам (n=19)	Потомство + пантогам (n=20)
Обучение	ЛП двигательной активности, с	5,3±1,3	5,1±1,9	6,5±1,8	6,2±1,6	4,6±1,6$^{\wedge\times}$	3,6±1,2$^{\wedge\times}$	6,2±1,5$^{>}$
	ЛП подныривания, с	88,9±13,6	70,8±10,8*	89,1±7,4$^{\#}$	97,5±6,0$^{\#}$	80,0±10,6$^{\times}$	19,6±4,2$^{\wedge\times\circledR}$	83,3±9,5$^{\times>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	62	79	69	52	69	100	70
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП двигательной активности, с	4,9±1,9	4,6±1,5	5,4±1,9	5,5±1,4	5,2±1,3	3,5±1,3$^{\wedge\times}$	22,9±4,2$^{\#\wedge\times\circledR>}$
	ЛП подныривания, с	45,8±9,3	53,6±6,3	78,9±8,8$^{\#}$	92,3±8,4$^{\#}$	77,2±6,9$^{\#}$	61,5±7,4$^{\wedge\times\circledR}$	71,4±8,8$^{\#\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	82	79	69	57	65	78	80
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП двигательной активности, с	6,1±1,9	6,9±1,6	6,3±1,8	6,0±1,4	10,4±2,2$^{\wedge\times}$	3,4±1,3$^{\#\wedge\circledR}$	20,8±4,1$^{\#\wedge\times>}$
	ЛП подныривания, с	32,6±5,6	45,8±7,6	68,4±5,5$^{\#}$	71,1±7,9$^{\#}$	65,2±8,6$^{\#}$	45,8±6,2$^{\wedge\times\circledR}$	56,2±7,5$^{\times}$
	% крысят, решивших ЭЗ	86	79	65	66	73	78	80
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП двигательной активности, с	4,9±1,7	15,3±3,4*	13,6±2,6	8,8±1,9$^{\#}$	17,5±3,6$^{\times}$	5,0±1,3$^{\#\wedge\circledR}$	54,9±7,4$^{\#\wedge\times>}$
	ЛП подныривания, с	29,5±6,2	39,3±4,5	67,1±6,2$^{\#}$	65,5±7,8$^{\#}$	54,9±10,2$^{\#}$	32,3±6,1$^{\#\wedge\times\circledR}$	58,7±7,8$^{\#>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	86	87	69	66	78	89	80
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП двигательной активности, с	7,8±3,1	19,8±4,6*	12,6±1,8	8,1±1,6$^{\#}$	23,7±5,3$^{\wedge\times}$	5,5±1,6$^{\#\wedge\circledR}$	46,9±6,2$^{\wedge\times>}$
	ЛП подныривания, с	23,9±4,6	42,8±8,4*	55,7±6,8$^{\#}$	49,8±8,2	47,3±4,2	27,6±3,8$^{\#\wedge\times\circledR}$	50,6±6,3$^{>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	89	79	73	80	78	89	80

* *- изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\#}$ *- изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\times}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\circledR}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{>}$ *-изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

ЛП – латентный период, ЭЗ – экстраполяционная задача.

При проведении ТЭИ в возрасте 6 месяцев было обнаружено, что процент животных, справившихся с решением задачи эстраполяционного избавления на этапе обучения и через 1, 3, 7 и 14 суток, в группах позитивного и негативного контроля был сопоставим. Однако крысята от самок с ЭГ показали сниженную скорость ориентировочных реакций, что выражается в более позднем начале активного плавания и медленном подныривании под края цилиндра. На этапе обучения и при воспроизведении навыка на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки ЛП двигательной активности был на 18; 52; 24; 32 и 92% ($p \leq 0,05$) соответственно меньше, а время решения задачи экстраполяционного избавления на 22; 19; 22; 15 и 58% больше, чем у крысят от самок с неосложненной беременностью. В опытных группах №1, №2, №3 и №5 ЛП подныривания под края цилиндра был больше, чем у потомства от самок с ЭГ на этапе обучения и воспроизведения навыка, то есть повторялась тенденция, намеченная в возрасте 2 месяцев при проведении этого теста. Под действием пирацетама на этапе обучения и воспроизведения навыка 100% животных решали задачу избавления от аверсивной среды. При обучении и воспроизведении навыка на 1-е, 3-и ,7-е и 14-е сутки ЛП подныривания был на 78; 66; 51; 45 и 25% меньше, чем у крысят негативного контроля (Таблица 39).

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242 снижают реактивность организма потомства в условиях аверсивной среды.

Таблица 39 – Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом, получавшего соединения РГПУ-135, РГПУ-238, РГПУ-242, пирацетам и пантогам постнатально (тест «Экстраполяционное избавление», возраст – 6 месяцев)

Время	Показатели	Группа (M± σ)						
		Позитивный контроль (n=29)	Негативный контроль (n=24)	Потомство + РГПУ-135 (n=23)	Потомство + РГПУ-238 (n=21)	Потомство + РГПУ-242 (n=23)	Потомство + пирацетам (n=19)	Потомство + пантогам (n=20)
Обучение	ЛП двигательной активности, с	5,1±1,8	6,0±1,7	6,9±1,2	4,3±1,2$^{\wedge}$	14,7±2,9$^{\#\times}$	4,0±1,4$^{\wedge\circledR}$	36,6±2,6$^{\#\wedge\times>}$
	ЛП подныривания, с	20,9±4,1	25,6±3,7	50,3±6,8$^{\#}$	44,8±4,7$^{\#}$	39,9±4,1$^{\#}$	5,7±0,7$^{\wedge\times\circledR}$	43,5±4,6$^{\#>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	92	91	78	80	82	100	85
Воспроизведение 1-е сутки	ЛП двигательной активности, с	4,6±1,5	7,0±1,8	11,3±2,3	5,5±1,2$^{\wedge}$	13,8±2,4$^{\#\times}$	4,7±0,8$^{\wedge\circledR}$-	37,7±3,9$^{\#\times>}$
	ЛП подныривания, с	12,9±2,9	15,3±3,2	43,7±4,5$^{\#}$	36,2±5,1	39,8±4,5$^{\#}$	5,2±0,5$^{\wedge\times}$	49,6±3,7$^{\#\times>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	96	95	82	85	82	100	85
Воспроизведение 3-и сутки	ЛП двигательной активности, с	4,1±1,7	5,1±1,9	11,3±2,3$^{\#}$	7,7±1,2	19,2±3,8$^{\#\times}$	6,5±0,9$^{\wedge\times}$	45,0±6,1$^{\#\wedge\times>}$
	ЛП подныривания, с	10,9±3,6	13,3±2,9	40,6±6,1$^{\#}$	31,8±4,3	39,8±5,0$^{\#}$	6,5±0,7$^{\wedge\times\circledR}$	51,1±5,9$^{\#\times>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	96	95	80	85	82	100	85
Воспроизведение 7-е сутки	ЛП двигательной активности, с	5,5±1,8	7,3±1,5	15,6±2,3$^{\#}$	7,7±0,9$^{\wedge}$	19,9±3,5$^{\#\times}$	7,3±0,6$^{\wedge\circledR}$	61,9±6,2$^{\#\times>}$
	ЛП подныривания, с	11,9±3,5	13,7±3,0	37,7±6,4$^{\#}$	31,2±4,9	39,5±4,1$^{\#}$	7,5±0,7$^{\wedge\times\circledR}$	61,9±6,2$^{\#>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	96	95	82	85	82	100	75
Воспроизведение 14-е сутки	ЛП двигательной активности, с	4,1±1,4	7,9±1,1*	18,9±3,4	7,1±0,9$^{\wedge}$	35,6±5,1$^{\#\times}$	8,2±0,4$^{\circledR}$	59,9±5,8$^{\#\wedge\times>}$
	ЛП подныривания, с	7,7±1,9	12,2±2,4	32,7±6,1$^{\#}$	20,9±4,1	43,3±4,8$^{\#\times}$	9,2±1,9$^{\wedge\times\circledR}$	59,9±5,8$^{\#\wedge\times>}$
	% крысят, решивших ЭЗ	100	100	86	95	82	100	80

* *- изменения достоверны относительно группы позитивного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\#}$ *- изменения достоверны относительно группы негативного контроля по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\wedge}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомсто+РГПУ-135» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\times}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-238» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{\circledR}$ *- изменения достоверны относительно группы «Потомство+РГПУ-242» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

$^{>}$ *-изменения достоверны относительно группы «Потомство+пирацетам» по критериям Крускала-Уоллиса, Сигела-Кастеллана (p≤ 0,05);*

ЛП – латентный период, ЭЗ – экстраполяционная задача.

Заключение

В группе животных, рожденных самками с осложненной беременностью, отмечается повышенный уровень тревожности, низкая скорость адаптации к новой обстановке, нарушение когнитивных функций в сравнении с потомством группы позитивного контроля. Соединение РГПУ-242 обладает слабым анксиолитическим эффектом, способствуя снижению тревожности и повышая скорость адаптации к новой обстановке, что выражается в увеличении суммарного числа вставаний на задние лапы и заглядываний в отверстия, снижении ЛП выхода из центральной зоны в тесте «Открытое поле», увеличении времени нахождения в открытых рукавах и числа стоек в них в тесте ПКЛ. По эффективности вещество превосходит препараты сравнения пирацетам и пантогам. Исследуемые соединения, вводимые потомству от самок с ЭГ с 30-го по 60-й день постнатального периода, способствовали улучшению его когнитивных функций. Наиболее выраженное действие на память было выявлено у соединения РГПУ-238, что подтверждалось увеличением ЛП захода в темную камеру и уменьшением числа заходящих в нее на этапе воспроизведения навыка в тесте УРПИ по сравнению с негативным контролем, по эффективности вещество превосходило пирацетам, и было сопоставимо с пантогамом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди осложнений беременности в последнее время заметно возросло значение гипертензивных расстройств, главным образом, преэклампсии. По данным различных исследователей и официальных документов Министерства здравоохранения России в современных условиях распространенность ПЭ варьирует от 2% до 14% у практически здоровых беременных и значительно возрастает (до 40% и более) при наличии у них сопутствующих заболеваний (Павлов О.Г., 2006; Справочные данные Минздравсоцразвития РФ, 2008; Торчинов А.М., Кузнецов В.П., Джонбобоева Г.Н., 2010).

В настоящее время принято считать, что в основе патогенеза ПЭ лежит эндотелиальная дисфункция (Блощинская И. А., Петричко Т.А., Давидович И.М., 2003; Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008; Стрижаков А.Н., Добровольская И.В., Игнатко И.В., 2011; Мурашко Л.Е., Файзуллин Л.З., Бадоева Ф.С., 2012; Покровский М.В., Погорелова Т.Г., Гуреев В.В. и др., 2012; Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., 2004; Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H., 2007; Yanxia L., Li N., Liu X. et al.,2008). В результате нарушения плацентации при неправильной инвазиии трофобласта в стенку матки с последующей ишемией ее отдельных участков происходит выброс в кровь провоспалительных цитокинов, антиангиогенных факторов, образование активных форм кислорода, способствующих синтезу токсических веществ, дополнительно повреждающих сосуды плаценты, все это ведет к формированию системной эндотелиальной дисфункции (Левченко В.Г., Зорина В.Н., Баженова Л.Г. и др., 2010; Richani K., Soto E., Romero R. et al., 2005; Sedeek M., Gilbert J.S., Lamarca B.B. et al., 2008; Huppertz B., 2008; Powers R.W., Speer P.D., Frank M.P. et al., 2008; Brandâo A.H.F, Pereira L.M.G., Gonçalves A.C.O. et al., 2012).

ПЭ характеризуется генерализованным вазоспазмом, изменением липидного профиля, активацией коагуляционной системы, увеличением системного сосудистого сопротивления, сильным окислительным стрессом, плацентарной гипоксией и/или ишемией, ведущих к различным нарушениям как в организме матери,

так и формирующегося плода (Sedeek M., Gilbert J.S., Lamarca B.B. et al., 2008; McCoy S., Baldwin K., 2009; Eiland E., Nzerue C., Faulkner M., 2012).

К осложнениям ПЭ относят прогрессирующую плацентарную недостаточность, возникновение риска отслойки плаценты и формирование массивных кровотечений, что влечет за собой развитие гипоксии и гипертрофии плода, а как следствие – синдром задержки роста, в тяжелых случаях – гибель ребенка внутриутробно (Khashu M., Narayanan M., Bhargava S. et al., 2009; Wallis A.B., Saftlas A.F., Hsia J. et al., 2008). Дети матерей, перенесших ПЭ во время беременности, часто страдают различными метаболическими, гормональными, сердечно-сосудистыми заболеваниями, расстройствами нервной системы (Кривоногова Т.С., Михалёв Е.В., Бабикова Ю.А. и др., 2014; Berg C.J., Mackay A.P., Qin C. et al., 2009; Duley L., 2009; Tuovinen S., Räikkönen K., Kajantie E. et al., 2010; Simmons R. A., 2009; Lawlor D. A., MacDonald-Wallis C., Fraser A. et al., 2012).

Несмотря на развитие современной медицины, терапия, применяемая для коррекции осложнений ПЭ, не всегда удовлетворяет требования клиницистов и зачастую бывает малоэффективной. В этой связи необходимо вести направленный поиск лекарственных средств для профилактики и лечения ПЭ у беременных, а также коррекции состояния новорожденных.

В многочисленных исследованиях показано, что производные глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот обладают эндотелио- и гравидопротекторными, вазодилатирующими, антитромботическими, антигипоксическими, нейропротективными и ноотропными эффектами (Карагезян Г.К., Топузян О.В., Овакимян С.С. и др., 2008; Перфилова В.Н., 2009; Бородкина Л.Е., 2009; Робертус А.И., 2010; Карамышева В.И., Иванова Л.Б., Перфилова В.Н., 2011; Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Перфилова В.Н. и др., 2012; Филатова Н.М., 2012; Тюренков И.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. и др., 2012; Тюренков И.Н., Багметова В.В., Чернышева Ю.В., 2013; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б. и др., 2014; Макарова Л.М., Погорелый В.Е., 2013; Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е. и др., 2014; Киселев А.В., 2014).

На основании этого, было проведено исследование новых производных глутаминовой кислоты – соединений РГПУ-135, РГПУ-238 – и гамма-аминомасляной кислоты – соединения РГПУ-242 – на постнатальное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом.

При моделировании ЭГ путем замены питьевого режима самок с 7-го по 21-й день гестации на 1,8 % раствор натрия хлорида (Beausejour A., Auger K., St-Louis J. et al., 2003) отмечалось повышение АД на 11,6% и увеличение содержания белка в суточной моче на 208,8%. Повышение давления можно объяснить усилением выброса в кровь вазоконстрикторных агентов, таких как эндотелин 1, 2, простациклин, клеточный фибронектин и снижением продукции вазодилататоров, в первую очередь, оксида азота в результате повреждения эндотелия сосудов (Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., 1998; Орлов А.В., Погорелова Т.Н., Крукиер И.И. и др., 2003; Lopez-Jaramillo P., Arenas W.D., Garcia R.G. et al., 2008). С другой стороны, при повреждении клубочкового аппарата почек в результате дисфункции эндотелия, происходит нарушение функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при этом наблюдается генерализованный ангиоспазм и повышение АД (Газиева И.А., Чистякова Г.Н., 2004).

При ПЭ нарушается микроциркуляция в сосудах почек, печени и плаценте. Снижение скорости фильтрации приводит к замедлению процесса выведения продуктов метаболизма, вместе с недостаточным поступлением кислорода это может служить причиной повреждения почечных клубочков, в результате чего происходит задержка натрия и воды в организме, повышается проницаемость клубочков для белка (Martini F.H., Nath J.L., Bartholomew E.F., 2012). С другой стороны, ПЭ характеризуется аллоиммунной реакцией организма матери на фетальный аллотрансплантат, при этом различные антитела и иммунные комплексы попадают в кровоток. При их длительной циркуляции повышается проницаемость сосудистой стенки, усиливаются процессы микротромбообразования (Габелова К.А., Арутюнян А.В., Зубжицкая Л.Б. и др., 2000; Lamarca B., 2012). Следствием оседания иммунных комплексов в клубочковом аппарате почек является его повреждение (Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al., 2003). Согласно данным дру-

гих исследователей, специфическое повреждение клубочков нефронов при ПЭ происходит в результате повышенной экспрессии растворимого тирозинкиназного рецептора (sFlt-1), который подавляет синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ведет к повреждению клеток клубочков с последующей протеинурией (Петрищев Н.Н, 2001; Айламазян Э.К.,Мозговая Е.В., 2008; Stillman I.E., Karumanchi S.A., 2007).

Соединения РГПУ-135 и РГПУ-242, а также препарат сравнения сулодексида способствовали предотвращению повышения АД в конце беременности и снижению концентрацию белка в суточной моче. Это может быть обусловлено наличием у них эндотелиопротекторного и вазодилатирующего действия (Перфилова В.Н., 2009; Карамышева В.И., Иванова Л.Б., Перфилова В.Н., 2011; Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Перфилова В.Н. и др., 2012; Тюренков И.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. и др., 2012).

В группе крыс, получавших 1,8 % раствор хлорида натрия, 26% потомства было рождено мертвыми и 30% погибло в послеродовом периоде, при этом у животных с физиологической беременностью летальных исходов в помете не отмечалось. Выявлено отставание в физическом развитии и замедление скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов, выражавшееся в нарушении координации движений, угнетении вестибулярной функции и снижении мышечной силы у крысят от самок с экспериментальным гестозом в сравнении с потомством, рожденным самками с неосложненной беременностью.

Вероятно, это связано с тем, что при ПЭ вследствие нарушения микроциркуляции и повышенного тромбообразования в плаценте происходят патологические процессы, ведущие к недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к плоду, а также неполному и несвоевременному удалению продуктов обмена (Коваль С.Б., Коваленко Т.Н., Середенко М.М., 2003; Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасанова С.Р., 2009). Накопление метаболитов и гипоксия могут быть причиной внутриутробной гибели и отклонений в постнатальном развитии потомства.

Активация процессов перекисного окисления липидов в системе «мать-плацента-плод», нарушение целостности эндотелия сосудов, развитие перфузионно-диффузионной недостаточности, в большинстве случаев, приводят к задержке роста плода и формированию различных патологий (Доброхотова Э.Ю., Сухих Г.Т., Очан Т.Б., 2004; Simmi K., Sharina B.D., 2000; Roberts J.M., Hubel C.A., 2004; Harma M., Harmaand M., Erel O., 2005).

При ПЭ в крови матери обнаруживается повышенное содержание гомоцистеина, метаболита пищевого метионина, обладающего цитотоксическим действием. Гипергомоцистеинемия соотносится с угнетением синтеза тромбомодулина, снижением активности антитромбина III и эндогенного гепарина, а также с активацией синтеза тромбоксана А2. В дальнейшем такие изменения становятся причиной микротромбообразования и нарушения микроциркуляции, что играет значительную роль в патологии спиральных артерий и формировании акушерских осложнений, связанных с недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения (Ефимов В.С., Цакалоф А.К., 1994; Савельева Г.М., Ефимов В.С., 2000; Макацария А.Д., 2005; Джобава Э.М., Амintаева Л.А., Алиева Д.Н. и др., 2010). На поздних сроках беременности гипергомоцистеинемия вызывает развитие хронической плацентарной недостаточности, отслойки плаценты, внутриутробной гипоксии, гипотрофии плода (Шмелева В.М., 2007; Carmel R., Jacobsen D.W., 2001; Raijmakers M.T.M., Zusterzee P.L.M., Steegers E.A.P. et al., 2001; Tyagi N., 2005). В ряде исследований показано, что в результате повышения концентрации гомоцистеина в плазме помимо легких нарушений в физическом развитии плода развиваются такие патологии, как анэнцефалия, врожденные пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, незаращения костномозгового канала, приводящие к рождению мертвого ребенка, инвалидности и преждевременной смерти (Плоцкий, А.Р., 2001; Канокова И.Н., 2011; Ronzoni S., Marconi A.M., Cetin I.et al., 1999; Eskes T.K.A.B., 1998; Ewart-Toland A., Yankowitz J.B., Winder A. et al., 2000; Carmel R., Jacobsen D.W., 2001).

В ранее проведенных исследованиях на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ было показано, что производные ГАМК способствуют сни-

жению содержания гомоцистеина у самок с ЭГ, ограничению процессов ПОЛ, повышению активности антиоксидантных ферментов (Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А. и др. 2013; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б. и др., 2014).

Выявлено, что применение соединений РГПУ-135, РГПУ-242 и препарата сравнения сулодексида способствовало достоверному снижению вероятности рождения мертвого потомства у самок с ЭГ и гибели его в постнатальном периоде. Также использование исследуемых соединений для лечения экспериментального гестоза у самок ограничивало его негативное влияние на физическое развитие потомства и скорость формирования сенсорно-двигательных рефлексов. В проведенных ранее исследованиях отмечалось наличие у производных ГАМК и глутамата эндотелиопротекторных, антигипоксических, антитромботических, антикоагулянтных и вазодилатирующих свойств (Карагезян Г.К., Топузян О.В., Овакимян С.С. и др., 2008; Перфилова В.Н., 2009; Робертус А.И., 2010; Воронков А.В., 2011; Карамышева В.И., Иванова Л.Б., Перфилова В.Н., 2011; Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Перфилова В.Н. и др., 2012; Тюренков И.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. и др., 2012; Макарова Л.М., Погорелый В.Е., 2013; Тюренков И.Н., Багметов В.В., Чернышева Ю.В., 2013; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А. и др., 2003), поэтому можно предположить, что изучаемые соединения обладают подобным действием и ограничивают негативные проявления экспериментального гестоза.

В группе потомства, рожденного самками с осложненной беременностью, отмечалось нарушение функционирования нейромедиаторных систем мозга в возрасте 3 и 6 месяцев. Вероятно, в результате недостаточного кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса при ПЭ, возникающего вследствие нарушения функционирования эндотелия, расстройств реологических и коагуляционных свойств крови (Солов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., 2006; Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Смородская Е.П. и др., 2011; Roberts J.M., Hubel C.A., 2004) плод получает недостаточное количество кислорода, что приводит к нарушениям в закладке и дифференцировке нейронов данных систем.

Введение самкам с ЭГ в течение гестации соединений РГПУ-135, РГПУ-242 и препарата сравнения сулодексида способствовало ограничению негативного действия экспериментального гестоза на развитие ГАМК-ергической, дофаминергической и холинергической систем у плода. Это может объясняться наличием у исследуемых соединений антитромботических, вазодилатирующих, антикоагулянтных, антигипоксических, эндотелиопротекторных свойств, снижающих степень тяжести ПЭ.

При исследовании психических функций потомства от самок с экспериментальным гестозом, было выявлено снижение у них локомоторной активности, нарушение памяти, увеличение уровня тревожности, замедление скорости ориентировочно-исследовательских реакций. С одной стороны, это может быть обусловлено недостаточным поступлением кислорода через фето-плацентарный барьер на этапе формирования нервной системы вследствие вазоспазма, повышенного тромбообразования и нарушения микроциркуляции в организме матери (Ефимов В.С., Цакалоф А.К., 1994; Савельева Г.М., Ефимов В.С., 2000; Макацария А.Д., 2005; Джобава Э.М., Аминтаева Л.А., Алиева Д.Н. и др., 2010). Перинатальная гипоксия оказывает выраженное дестабилизирующее влияние на высшие нервные центры, следствием чего могут быть различные вегетативные дисфункции (Кравцова Л.А., Школьникова М.А., Балан М.А. и др., 2000; Яцык Г.В., Бомбардирова Е.П., Токовая Е.И., 2001). В ответ на острую кислородную недостаточность в мозге происходит торможение процесса окислительного фосфорилирования и нарушение ионного градиента с активацией транспорта ионов кальция в клетку. Переизбыток внутриклеточного кальция приводит к повреждению нейронов, острому дефициту энергетических запасов и практически полному прекращению биосинтеза белка в мозге (Berger R., Garnier Y.J., 2000). С другой стороны, значительную роль в развитии данных нарушений может играть гипергомоцистеинемия, имеющая место при ПЭ (Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б. и др., 2014). Гомоцистеин способен свободно проходить через плаценту и оказывать тератогенное и фетотоксическое действие, причем, отмечается, что на нервную систему плода он воздействует напрямую. Гипергомоцистеинемия способ-

ствует развитию серьезных неврологических проблем, в том числе моторного паралича, инвалидности (Канокова И.Н., 2011; Eskes T.K.A.B., 1998; Ewart-Toland A., Yankowitz J.B., Winder A. et al., 2000). В исследовании D.S. Rosenblatt (1999) отмечается роль повышенного содержания этой аминокислоты в крови матери во время беременности в развитии синдрома Дауна у ребенка (Rosenblatt D. S. ,1999).

Вероятно, введение соединений РГПУ-135, РГПУ-242 и препарата сравнения сулодексида самкам с экспериментальным гестозом в период гестации, способствовало снижению концентрации и повреждающего действия гомоцистеина на развитие нервной системы плода, нарушению когнитивных функций потомства, увеличению локомоторной, ориентировочно-исследовательской активности, снижению уровня тревожности в постнатальном периоде. Согласно современным представлениям гипергомоцистеинемия играет ключевую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Вероятно, позитивное влияние исследуемых соединений на течение осложненной беременности, можно объяснить наличием у них эндотелиопротекторных свойств, предотвращающих развитие ПЭ, а также антигипоксического, антиагрегантного и антикоагулянтного эффектов, способствующих нормализации микроциркуляции в системе «мать-плацента-плод» и предотвращающих развитие гипоксии в тканях фето-плацентарного комплекса.

При исследовании выделительной функции почек у потомства от самок с экспериментальным гестозом, было обнаружено замедление скорости выведения жидкости из организма, а также уменьшение ее объема после водной нагрузки по сравнению с животными, рожденными самками с физиологической беременностью. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что в результате недостаточного поступления питательных веществ и кислорода через ишемизированную плаценту при ПЭ, наблюдаются хроническая гипоксия и задержка внутриутробного развития, приводящие к сокращению числа нефронов у плода, что в дальнейшем проявляется почечной дисфункцией (Игнатова М.С., 2005; Winberg J., 2001; Plank C., Oestreicher I., Hartner A. et al., 2006; By Voto L.S., Lapidus A.M., 2011). Из литературных данных известно, что хроническая фетоплацентарная недостаточность и сопутствующая ей внутриутробная гипоксия, являющиеся осложнениями гестоза,

ведут к возникновению отклонений в гистогенезе почек плода, что может проявиться пороками развития, уменьшением их массы, асинхронностью в формировании сосудистого и эпителиального компонентов нефрона, нарушением дифференцировки нефрогенной ткани с персистированием эмбриональных структур, что является критериями морфофункциональной незрелости (Зеленцова В.Л., Шилко В.И., Медведева С.Ю., 2003; Погодаева Т.В., Лучанинова В.Н., 2012). С другой стороны, имеются данные о повышенном содержании в крови детей, рожденных от матерей с ПЭ, матриксной металлопротеиназы-9 – фермента, участвующего в деградации базальной мембраны сосудистой стенки. Благодаря протеолитическому действию ММП-9 играет роль в модуляции биологически активных молекул и ингибирует процесс ангиогенеза. Также отмечено снижение содержания альбумина в крови, что вызывает уменьшение онкотического давления крови и усиление фильтрации через сосудистую стенку. Все это может косвенно свидетельствовать об увеличении проницаемости стенки сосудов у новорожденных, способствующей задержке жидкости в организме и ведущей к развитию отечного синдрома (Попова И.Г., 2010). Так как при ПЭ функционирование маточно-плацентарного и плацентарно-плодового барьеров нарушается, эндотоксины и инфекции могут оказывать прямое разрушающее влияние на клетки биологической системы «мать-плацента-плод». В исследовании Куликовой Н.Ю. с соавт. (1999) показано, что при ишемической нефропатии у новорожденных концентрация молекул средней массы в плазме крови повышалась в 2 раза в сравнении со здоровыми детьми (Куликова Н.Ю., Чаша Т.В., Сахарова Н.В. и др., 2009). Соединение РГПУ-242, вводимое самкам во время гестации, вероятно, ограничивает действие экспериментального гестоза на закладку и развитие органов выделительной системы потомства. Выявлено более быстрое появление диуреза после проведения водной нагрузки и больший процент выведенной из организма жидкости у крысят от самок с ЭГ опытной группы по сравнению с таковыми от самок с ЭГ негативного контроля. По выраженности действия исследуемое соединение сопоставимо с сулодексидом.

При проведении перорального глюкозотолерантного теста у потомства от крыс с экспериментальным гестозом было обнаружено нарушение углеводного обмена, выражающееся в более медленном снижении содержания глюкозы в крови после ее введения натощак в сравнении с крысятами от самок с физиологической беременностью. Это может быть обусловлено патологическими изменениями в плаценте при экспериментальном гестозе, развивающимися вследствие эндотелиальной дисфункции (Richani K., Soto E., Romero R. et al., 2005; Sedeek M.,. Gilbert J.S, Lamarca B.B. et al., 2008; Huppertz B., 2008), которые препятствуют нормальному обмену веществами между матерью и плодом и ведут к нарушениям в закладке и развитии эндокринной системы (Wu C.S., Nohr E.A., Bech B.H. et al., 2009).

Исследуемые соединения не оказывали существенного влияния на показатели углеводного обмена у потомства от самок с ЭГ в постнатальном периоде.

Соединения РГПУ-238, РГПУ-242 и препараты сравнения пирацетам и пантогам, вводимые в постнатальном периоде крысятам, рожденным самками с экспериментальным гестозом, оказывало позитивное действие на психические функции потомства. Под действием РГПУ-242 происходило снижение уровня тревожности у животных в тесте ПКЛ, а также улучшались когнитивные функции: закрепление информации в памяти, замедление угасания памятного следа в тесте УРПИ. Соединение РГПУ-242 оказывало действие на когнитивные функции аналогичное по силе и выраженности пирацетаму, анксиолитический эффект был сопоставим с обоими препаратами сравнения. Производное глутаминовой кислоты – соединение РГПУ-238 – позитивно влияло на процессы хранения и воспроизведения памятного следа в тесте УРПИ, по эффективности было сравнимо с пантогамом и превосходило пирацетам.

Известно, что ГАМК, глутамат и их производные обладают ноотропным действием, повышают утилизацию глюкозы и дыхательную активность тканей, активируют энергетические процессы, высшие интегративные функции головного мозга, благоприятно влияют на обучение, улучшают память, оказывают умеренное психостимулирующее и антигипоксическое действие (Тюренков И.Н., Багме-

тов М.Н., Епишина В.В., 2007; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., 2008; Бородкина Л.Е., 2009; Тюренков И.Н., Багметова В.В., Чернышева Ю.В. и др., 2013; Макарова Л.М., Погорелый В.Е., 2013; Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е. и др., 2014; Киселев А. В., 2014). Этим можно объяснить их поливалентное действие на показатели психического развития потомства от крыс с экспериментальным гестозом.

Таким образом, изучение влияния производных ГАМК и глутамата на состояние беременных крыс с ЭГ и постнатальное развитие потомства при введении их самкам в период гестации показало, что соединения РГПУ-242 в большей степени ограничивает повреждающее действие экспериментального гестоза на организм самки и плода. Это выражается в предотвращении повышения АД, снижении содержания белка в моче, уменьшении числа мертворождений у самок, улучшении показателей физического развития, функционирования нейромедиаторных систем, ускорении формирования сенсорно-двигательных рефлексов, положительном влиянии на когнитивные функции потомства. Исследуемое производное ГАМК сопоставимо или превосходит по эффективности препарат сравнения сулодексид.

ВЫВОДЫ

1.У крыс - самок с экспериментальным гестозом наблюдается достоверное повышение артериального давления на 11,6%, увеличение концентрации белка в моче на 208,8% относительно исходных данных, повышение числа мертворожденного потомства на 25,6 % и гибели его в постнатальном периоде на 29,7% относительно самок с неосложненной беременностью. У крыс с ЭГ, получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 с 7-го по 21-й день гестации, АД достоверно не отличалось, а уровень белка в суточной моче возрос только на 93,8 и 94,0% соответственно относительно 1-го дня беременности, мертворожденных плодов было на 15 ($p \leq 0,05$) и 24 % ($p \leq 0,05$) соответственно меньше, гибель потомства постнатально снижалась на 12 % в сравнении с негативным контролем.

2.У потомства, рожденного самками с ЭГ, отмечено отставание в физическом развитии, что проявляется задержкой прорезывания резцов на 3 дня, открытия глаз на 1 день, снижением времени удержания на горизонтальной сетке на 23,2% ($p \leq 0,05$) по сравнению с крысятами от самок с неосложненной беременностью. Обнаружено замедление формирования сенсорно-двигательных рефлексов: слуховой и обонятельной чувствительности на 3 дня, вестибулярной устойчивости и координации движений в тестах «Отрицательный геотаксис» на 2 дня, «Избегание обрыва» на 3 дня, «Ползание» на 4 дня, «Переворачивание в свободном падении» на 2 дня по сравнению с потомством от самок без ЭГ.

3.Соединения РГПУ-135 и РГПУ-242 ограничивают повреждающее влияние ЭГ на потомство, о чем свидетельствуют более высокие показатели физического развития: прорезывание резцов (на 3 дня раньше в обеих группах), открытие глаз (на 2 и 1 день соответственно раньше) и раннее созревание сенсорно-двигательных рефлексов: слуховой чувствительности (на 3 и 2 дня), обонятельной чувствительности (на 2 и 1 день), вестибулярной реакции в тестах «отрицательный геотаксис» (на 2 дня в обеих группах), «избегание обрыва» (на 2 и 1 день), «ползание» (на 2 и 4 дня), «переворачивание в свободном падении» (на 2 дня в

обеих группах) у крысят от самок с ЭГ, получавших соединения по сравнению с группой негативного контроля.

4. У крысят, рожденных самками с ЭГ, в тесте «Открытое поле» наблюдается дефицит поведения - снижение числа пересеченных квадратов установки на 25,4 % ($p \leq 0,05$), суммарного числа вертикальных стоек и заглядываний в отверстия на 14,4 % ($p \leq 0,05$), в тесте ПКЛ - уменьшение времени нахождения в открытых рукавах установки на 23,6 % ($p \leq 0,05$), что может свидетельствовать о повышенном уровне тревожности по сравнению с потомством от самок с неосложненной беременностью. У крысят от самок с ЭГ, получавших в течение гестации соединение РГПУ-242, проявлений тревожности не отмечено, в тестах «Открытое поле» и ПКЛ их поведение не отличалось от такового животных группы позитивного контроля.

5.При изучении когнитивных функций в тестах УРПИ и ТЭИ у потомства от крыс с ЭГ в возрасте 6 месяцев отмечается затруднение формирования и сохранения памятного следа. Продолжительность ЛП захода в ТК на 1-е сутки воспроизведения была на 28,6% ($p \leq 0,05$) меньше, а число посетивших ТК – на 50,2% больше ($p \leq 0,05$) по сравнению с животными позитивного контроля. Время избавления от аверсивной среды в ТЭИ на 1-е сутки воспроизведения было на 85,4% ($p \leq 0,05$) большим по сравнению с потомством от самок с неосложненной беременностью. Введение самкам с ЭГ соединений РГПУ-135, РГПУ-242 способствовало улучшению формирования когнитивных функций у потомства, все показатели обученности и сохранности памятного следа у этих животных не отличались от таковых группы позитивного контроля.

6.Отмечены более ранние и выраженные судорожные проявления на модели коразолового киндлинга и при введении тиосемикарбазида у потомства от самок с ЭГ в возрасте 3 месяцев, что свидетельствуют об ослаблении у них активности тормозной ГАМК-ергической системы. Соединения РГПУ-135 и РГПУ-242, вводимые самкам в течение гестации, способствуют ограничению снижения функционирования ГАМК-ергической системы, что проявляется в увеличении ла-

тентного периода наступления судорог в тесте киндлинга и при введении тиосемикарбазида.

7.Выявлено снижение функции холинергической системы у потомства от самок с осложненной беременностью, на что указывает затруднение в формировании и ускоренное угасание памятного следа в тесте УРПИ (на 20,1% меньший латентный период захода в темную камеру на 14-е сутки воспроизведения) после введения им скополамина в возрасте 6 месяцев в дозе 1,75 мг/кг по сравнению с потомством от самок без ЭГ. Соединения РГПУ-135 и РГПУ-242 ограничивают повреждающее действие ЭГ на функционирование холинергической системы, о чем свидетельствует на 25,0 и 11,4 % соответственно более продолжительный латентный период захода в темную камеру на 14-е сутки воспроизведения по сравнению с потомством от самок негативного контроля.

8.Галоперидол в дозах 0,3 и 0,15 мг/кг вызывает у потомства от самок с ЭГ в возрасте 3 месяцев увеличение времени нахождения в «позе лектора» на 10 % и снижение расстояния, пройденного на установке «Rotarod» на 18,9% по сравнению с крысятами от самок с неосложненной беременностью, что свидетельствует о снижении тонуса дофаминергической системы у животных группы негативного контроля. Соединение РГПУ-242, вводимое самкам с ЭГ в период гестации, способствует ограничению нарушения функционирования данной нейромедиаторной системы у потомства, на что указывает на 9,1% меньшее время нахождения в «позе лектора» и на 88,1% большее расстояние, пройденное на установке «Rotarod», у крысят опытной группы в сравнении с негативным контролем.

9.При введении соединения РГПУ-242 потомству от самок с ЭГ с поведенческим дефицитом и тревожными проявлениями с 30 по 60 день постнатального периода отмечено увеличение времени нахождения в открытых рукавах установки ПКЛ в возрасте 2 месяцев на 52,8% ($p \leq 0,05$) и числа стоек в них – в 3,5 раза по сравнению с негативным контролем, что свидетельствует о подавлении тревоги под влиянием исследуемого вещества. Соединение РГПУ-238 на этот показатель не влияет.

10. Соединение РГПУ-238, вводимое потомству от самок с ЭГ с 30 по 60 день постнатального развития, способствует увеличению ЛП захода в ТК на 25,3 % ($p \leq 0,05$) на 7-е сутки воспроизведения УРПИ, что указывает на улучшение памяти у них по сравнению с потомством от самок с ЭГ. Сохранение памятного следа у животных, рожденных самками с ЭГ, получавших РГПУ-242, не отличалось от группы негативного контроля.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные, свидетельствующие о позитивном влиянии нейроактивных аминокислот на психическое и физическое развитие потомства от крыс с экспериментальным гестозом, позволяют рекомендовать продолжение поиска среди новых соединений этого ряда веществ для коррекции нарушений в постнатальном онтогенезе.

2.Результаты исследования свидетельствуют о перспективности углубленного изучения фармакологической активности метилового эфира-3-пиридил-ГАМК – соединения РГПУ-242 с целью возможной разработки на его основе оригинального препарата для профилактики и лечения гестозов, а соединения РГПУ-238 – для коррекции нарушений памяти у детей в послеродовом периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АДФ-аденозиндифосфорная кислота

АК - арахидоновая кислота

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АФК – активные формы кислорода

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВНД – высшая нервная деятельность

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГДА – горизонтальная двигательная активность

ДА – дофаминергические

ЗР – закрытые рукава

КБП – кора больших полушарий

ЛП – латентный период

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

МА – моноаминергические

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9

НПГ – недостаточность половых гормонов

ОИА – ориентировочно-исследовательская активность

ОР – открытые рукава

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ППЛ – последовательно посещенные подкрепленные лучи

ПЭ – преэклампсия

СК – светлая камера

ТК – темная камера

ТСК – темно-светлая камера

ТЭИ – тест «Экстраполяционное избавление»

УРПИ – условная реакция пассивного избегания

ЦЗ – центральная зона

ЦНС – центральная нервная система

ЧЛО – челюстно-лицевой отдел

ЭГ – экспериментальный гестоз

ЭЗ – экстраполяционная задача

BDNF - brain-derived neurotrophic factor – нейротрофический фактор мозга

BrdU – bromodeoxyuridine - бромодезоксиуридин

DCC - N,N-дициклогексилкарбодиимид

HELLP-синдром - H – hemolysis (гемолиз), EL – elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени), LP - low platelet count (тромбоцитопения)

HLA – Human Leucocyte Antigens (гены тканевой совместимости человека)

IgG –иммуноглобулин G

IL – интерлейкины

NeuN – антиген, экспрессируемый в ядрах нейронов

NK-натуральные киллеры

NMDA- N-метил-D-аспартат

NO – оксид азота

PlGF – placental growth factor – плацентарный фактор роста

sFlt-1 -soluble fms-like tyrosine kinase-1- растворенная ФМС-зависимая тирозинкиназа

SGA –small gestational age – маленький для гестационного возраста размер плода

sVEGFR-1 –soluble vascular endothelial growth factor receptor- 1-рецептор растворимого эндотелиального фактора роста сосудов 1

TGF-beta1- transforming growth factor beta 1- трансформирующий фактор роста бета-1

TNF-альфа - tumor necrosis factor- фактор некроза опухоли-альфа

VEGF – vascular endothelial growth factor – эндотелиальный фактор роста сосудов

VEGFR-1 - vascular endothelial growth factor receptor- 1- рецептор фактора роста эндотелия-1

11b HSD-2 – 11-B-гидроксистероид-дегидрогеназа-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдаладзе, Н.С. Моделирование и коррекция психомоторных расстройств новорожденных: автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.03.01 / Абдаладзе Нино Симоновна. – СПб., 2011. - 25 с.

2. Абрамец, И.И. Нейрохимические и нейрофизиологические механизмы депрессивного синдрома [Электронный ресурс] / И.И. Абрамец // Международный неврологический журнал. – 2012. - №5 (51). URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/34031 (дата обращения: 10.06.2014).

3. Абрамченко, В.В. Фармакотерапия гестоза [Текст] / В.В. Абрамченко. - СПб: Спецлит, 2005. - 84 с.

4. Агафонов, А.А. Программа M-INR оценки системных параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов [Текст] / А.А. Агафонов, В.К. Пиотровский // Химико – фармацевтический журнал – 1991. - №10. – С.16.

5. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика [Текст] / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М.: МЕДэкспо, 2008. – 271 с.

6. Амикишиева, А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование [Текст] / А.В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. - Том 13, № 3. -С. 529-542.

7. Арльт, А.В. Экспериментальное исследование церебропротекторной активности веществ синтетического и природного происхождения [Текст] / А.В. Арльт, М.Н. Ивашев, Г.В. Масликова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.-2012. - Т. 17, № 4-1.- С. 95-98.

8. Арутюнян, А.В. Токсическое влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на потомство (экспериментальное исследование) [Текст] / А.В. Арутюнян, Л.С. Козина, В.А. Арутюнов // Журнал акушерства и женских болезней — 2010. — Т. LIX, № 4. — С. 16–23.

9. Ашмарин, И.П. Нейрохимия [Текст] / под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова. – М.: Изд. Института биомедицинской химии РАМН, 1996. – 470 с.

10. Байрамов, А.А. Отдаленные нейрохимические эффекты пренатального воздействия селективных м- и н-холинотропных препаратов [Текст] / А.А. Байрамов, Ш.К. Мещеров // Психофармакология и биологическая наркология- 2008. -Т. 8, № 1–2 (Ч. 1).- С. 1-2286–1-2293.

11. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология [Текст] / Ю.И. Барашнев. - М.: Триада-Х, 2005.- 670 с.

12. Барашнев, Ю.И. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз [Текст] / Ю.И. Барашнев, Н.И. Бубнова, З.Х. Сорокина, О.Н. Рымарева, В.В. Гудимова //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1998.-№ 4.-С.6-12.

13. Белова, Н.А. Состояние молочных зубов и прикуса у детей, родившихся недоношенными [Текст] / Н.А. Белова // Стоматология.- 1980 год.- № 4. - С. 54-57.

14. Блощинская, И.А. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе [Текст] / И.А. Блощинская, Т.А. Петричко, И.М. Давидович // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. LII, вып. 1.— С. 26–32.

15. Блощинская, И. А. Оксид азота и белки HSP70 при физиологической беременности, гестозе и на доклинической стадии развития гестоза [Текст] / И. А. Блощинская, И. М. Давидович // Бюллетеньэкспериментальной биологии и медицины. - 2003. - Т. 135, № 3. - С. 279-282.

16. Бондаренко, Н.А. Избирательный эффект нейролептиков на нарушение дофамин-зависимого поведения у крыс в тесте экстраполяционного избавления [Текст] / Н.А. Бондаренко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1990. - №11. — С. 506–508.

17. Бородкина, Л.Е. Нейропротекторные свойства и механизм действия новых производных аналогов гамма-аминомасляной кислоты: автореф. дисс. …д-ра мед. наук: 14.00.25 / Бородкина Людмила Евгеньевна. - Волгоград, 2009. - 47 с.

18. Валеева, Г.Р. Постсинаптическое действие гамма-аминомасляной кислоты в коре головного мозга новорожденных крыс и мышей: автореф. дисс. … канд. биол. наук: 03.03.01 / Валеева Гузель Равилевна.- Казань, 2012. - 24 с.

19. Вальдман, А.В. Психофармакология эмоций [Текст] / А.В. Вальдман, Э.Э. Звартау, М.М. Козловская. - М.: Медицина, 1976. - 327 с.

20. Вахитова, Л.Ф. Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, и методы коррекции: автореф. …дис. канд. мед. наук: 14.00.09 / Вахитова Лилия Фаукатовна.- Казань, 2004.- 21 с.

21. Веропотвелян, П. Н. Современный взгляд на проблему гестоза [Текст] / П. Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Е.П. Смородская, А.Т. Лазаренко // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2011. - Т.6, №46. - С.43-52.

22. Ветров, В.В. Гестоз и эфферентная терапия [Текст] / В.В. Ветров. – СПб.: МАЛО, 2000.-104 с.

23. Вокина, В.А. Влияние пренатальной гипоксии на обучение взрослых белых крыс в радиальном лабиринте [Текст] / В.А. Вокина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - №3 (79). – С.148 – 152.

24. Волков, А.Е. Психосоматические соотношения при физиологической беременности и при беременности, осложненной поздним гестозом: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.01 / Волков Андрей Евгеньевич. - Ростов на Дону, 1995. - 16 с.

25. Володин, Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии [Текст] / Под ред. Н.Н. Володина.- М.: Гэотар-Мед, 2004. - 446 с.

26. Воронина, Т. А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия [Текст] / Т.А. Воронина, Р.У. Островская, Т.Л. Гарибова // В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

27. Воронина, Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с противопаркинсонической активностью [Текст] /

Т.А. Воронина, Е.А. Вальдман, Л.Н. Неробкова, И.Г. Капица // В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

28. Воронина, Т. А. Экспериментальная психофармакология ноотропов (Экспериментальное и клиническое изучение) [Текст] / Т. А. Воронина // Фармакология ноотропов: сб. науч. тр.- М., 1989. - С. 8-19.

29. Воронков, А.В. Влияние сердечно-сосудистых средств на вазодилатирующую функцию эндотелия у животных с экспериментальной недостаточностью половых гормонов [Текст] / А.В. Воронков, И.Н. Тюренков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т.74, №10. – С.23-25.

30. Воронков, А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути ее фармакологической коррекции: дис. … д-ра мед. наук: 14.03.06 / Воронков Андрей Владиславович. – Волгоград, 2011. – 237 с.

31. Габелова, К.А. Фиксированные иммунные комплексы и NO-синтетазная активность плаценты при гестозе [Текст] / К.А. Габелова, А.В. Арутюнян, Л.Б. Зубжицкая, Т.И. Опарина, В.Н. Парусов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.-2000. - №1:- С. 22 – 24.

32. Газиева, И.А. Состояние факторов исспецифической резистентности при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова // Иммунология 2004. – Т. 25, №6. - С. 367-370.

33. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: [пер. с англ.] [Текст] / С. Гланц – М.: Практика, 1999. – 459 с.

34. Горячко, А.Н. Использование эскузана и пирацетама при перинатальной энцефалопатии у недоношенных новорожденных [Текст] / А.Н. Горячко, Т.Н. Дивакова, В.Л. Бутыгина, Е.В. Уварова // Современные перинататальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр.- Минск, 2012. - Вып. 5. - С. 177-182.

35. Гутикова, Л.В. Показатели гормонального статуса функциональной системы мать – плод при поздних гестозах [Текст] / Л.В. Гутикова, Т.Ю. Егорова

// Журнал Гродненского государственного медицинского университета. -2003. - № 4. - С. 77-79.

36. Джобава, Э.М. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты [Текст] / Э.М. Джобава, Л.А. Аминтаева, Д.Н. Алиева и др. // Проблемы репродукции.-2010. - №6. - С. 98-103.

37. Дзугкоева, Ф.С. Изменение функциональной способности почек на фоне водной нагрузки при хронической свинцовой интоксикации [Текст] / Ф.С. Дзугкоева, Л.Р. Датиева // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 8 – С.40-41. URL: www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=7781386 (дата обращения: 24.08.2014).

38. Доброхотова, Э.Ю. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности [Текст] / Э.Ю. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Т.Б. Очан // Проблемы репродукции. – 2004. – №2. – С. 52-59.

39. Дурнев, А.Д. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств [Текст] / А.Д. Дурнев, Н.М. Смольникова, А.М. Скосырева [и др.] // В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

40. Евтушенко, И.Д. Течение беременности и родов женщин, у детей которых впоследствии были выявлены психические заболевания [Текст] / И.Д. Евтушенко, А.А. Радионченко, Т.П. Красноносеньких // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2003. - № 1. - С. 45—48.

41. Елгина, С.И. Репродуктивная система новорожденных девочек [Текст] / С.И. Елгина // Успехи современного естествознания.- 2005.-№ 9. – С. 84-86.

42. Елисеева, А.П. Значение серотонинергической системы для формирования подкрепляющих механизмов мозга в онтогенезе у крыс: дис.... канд. мед. наук: 14.00.25 / Елисеева Анастасия Петровна. – СПб., 2004.- 149 с.

43. Епишина, В.В., Сравнительное изучение психотропной активности гетероциклических производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: ав-

тореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.25 / Епишина Виктория Владимировна. - Волгоград, 2006. - 25 с.

44. Ержан, З.Е. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства (Обзор литературы) [Текст] / З.Е. Ержан, Р.М. Раева, Г.Н. Мошкалова [и др.] // Вестник КазНМУ. - 2013. - № 4(1). – С. 33 – 35.

45. Ершов, П.В. Количественная оценка популяций нейронов, экспрессирующих ферменты синтеза дофамина в нейронах аркуатного ядра у крыс в онтогенезе [Текст] / П.В. Ершов, М.В. Угрюмов, А. Калас // Изв. РАН. Сер. биол. - 2001. - № 1. - С.74-81.

46. Ефимов, В.С. Гомоцистеин в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза [Текст] / В.С. Ефимов, А.К. Цакалоф // Лаборатория медицины. – 1994. -№2. – С.44–48.

47. Заваденко, Н.Н. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: современные подходы к фармакотерапии [Электронный ресурс] / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова, Н.В. Григорьева // URL: http://www.nedug.ru/lib/lit/psych/01oct/psych6/psych.htm (дата обращения: 15.04.2014).

48. Зеленцова, В. Л. Морфологические особенности почек у плодов и новорожденных, перенесших гипоксию [Текст] / В.Л. Зеленцова, В.И. Шилко, С.Ю. Медведева // Архив патологии. – 2003. – № 6. – С. 40–44.

49. Иванова, Л.Б. Влияние производных ГАМК на функцию эндотелия крыс с экспериментальным гестозом [Текст] /Л.Б. Иванова, В.И. Карамышева, В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков // Проблемы репродукции. - 2012. -№ 1. - С. 28-30.

50. Игнатова, М. С. Проблема прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции [Текст] / М. С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 428–433.

51. Исмайлова, Х.Ю. Индивидуальные особенности поведения: (моноаминергические механизмы) [Текст] / Х.Ю. Исмайлова, Т.М. Агаев, Т.П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007.- 228 с.

52. Канокова, И.Н. Клиническое значение определения генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина у беременных с синдромом потери и уродствами плода: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.01/ Канокова Инна Николаевна. – М., 2011.- 25 с.

53. Карамышева, В.И. Анализ влияния производных ГАМК на проявления экспериментального гестоза [Текст] / В.И. Карамышева, Л.Б Иванова, В.Н. Перфилова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. - Т.40, № 4. - С.30-34.

54. Карантыш, Г.В. Онтогенетические особенности поведенческих реакций и функциональных изменений в мозге крыс в моделях ишемии/гипоксии, дис. … д-ра биол. наук: 03.03.01 / Карантыш Галина Владимировна. - Ростов-на-Дону, 2014.- 308 с.

55. Карягезян, Г.К. Особенности действия вновь синтезированного производного гамма-аминомасляной кислоты на тканевые системы гемокоагуляции в эксперименте [Текст] / Г.К. Карягезян, В.О. Топузян, С.С. Овакимян, Р.Г. Мелик-Оганджанян // Национальная академия наук Армении. Доклады.-2008. - Т.108, №2. - С. 165-170.

56. Киселев, А.В. Исследование биологической активности ампассе, кальциевой соли N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты: дис. … канд.мед.наук: 14.03.06 / Киселев Алексей Витальевич. – М., 2014.- 126 с.

57. Ключников, С.О. Пантогам и Элькар как средства «метаболической» коррекции у часто болеющих детей [Текст] / С.О. Ключников, Е.А. Кантемирова // Практика педиатра. — 2006. — №2. -С.11—14.

58. Коваль, С.Б. Интратромбоцитарные изменения при беременности, осложненной ОПГ-гестозом [Текст] / С.Б.Коваль, Т.Н. Коваленко, М.М. Середенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. - Т. LII, № 1. - С. 76 – 79.

59. Корокин, М.В. Влияние L-аргинина, витамина В6 и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота [Текст] /М.В.

Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 152, № 7. - С. 77-80.

60. Кравцова, Л.А. Сравнительный анализ влияний гипоксии на характеристики ЭКГ у детей первых месяцев жизни и экспериментальных животных [Текст] / Л.А. Кравцова, М.А. Школьникова, М.А. Балан и др. // Вестник аритмологии. - 2000. -№ 18. - С.45-48.

61. Кривоногова, Т.С. Особенности памяти у детей дошкольного возраста с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы [Текст] / Т.С. Кривоногова, Е.В. Михалёв, Ю.А. Бабикова, Н.А. Рыжакова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. –Т. 13, № 1. – С. 161–165.

62. Кругликов, Р.И. Нейрохимические основы обучения и памяти [Текст] / Р.И. Кругликов. - М.: Наука, 1989. - 160 с.

63. Кулаков, В.И. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза [Текст] / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко //Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С.3-9.

64. Кулаков, В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция [Текст]: Руководство для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.

65. Кулида, Л.В. Клиническое значение плацентарных факторов в генезе перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом [Текст] / Л.В. Кулида, И.А. Панова, Л.П. Перетятко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. – Т.7, №2. – С. 25-28.

66. Куликова, Н.Ю. Определение молекул средней массы в плазме крови и моче новорожденных с ишемической нерфопатией [Текст] / Н.Ю. Куликова, Т.В. Чаша, Н.В. Сахарова, Г.Н. Кузьменко, О.Г. Ситникова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009.-№ 10.- С.13-15.

67. Лахтин, Ю.В. Антенатальная профилактика кариеса [Текст] / Ю.В. Лахтин // Фельдшер и акушерка. - 1990. - №4. - С. 28-30.

68. Левченко, В.Г. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных [Текст] / В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова, Р.М. Зорина, Н.А. Зорин //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - Т. 10, №3. - С. 21-25.

69. Лесиовская, Е.Е. Антигипоксанты прямого действия – перспективные нейропротекторы [Текст] / Е.Е. Лесиовская // TERRA MEDICA. -2012. - № 4.- С. 49-57.

70. Лисицына, Н.В. Медикаментозные средства, влияющие на синтез оксида азота и их место в патогенетической терапии преэклампсии [Текст] / Н.В. Лисицына // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.- 2010. - №10 (81). - С.46-54.

71. Макаров, И.О. Гестоз как проявление иммунного эндотелиоза [Текст] / И.О. Макаров, Т.В. Шеманаева, С.Р. Гасанова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 6. – С. 17–22.

72. Макарова, Л.М. Новые производные нейромедиаторных аминокислот как перспективные нейропротекторы [Текст] / Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый // Проблемы фармацевтической науки и практики: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Владикавказ, 2013. - С.196-197.

73. Макарова, Л.М. Сравнительное изучение противогипоксической активности глутаминовой и N-ацетилглутаминовой кислот [Текст] /Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2013.- № 2.- С.11-14.

74. Макарова, Л.М. Влияние производного глутаминовой и аповинкаминовой кислот на метаболизм головного мозга в постишемическом периоде [Текст] / Л.М. Макарова, М.А. Приходько, В.Е. Погорелый, С.Я. Скачилова, Р.С. Мирзоян // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2014.-№ 2.-С.12-15.

75. Макацария, А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности [Текст] / А.Д. Макацария [и др.]; под общ. ред. А.Д. Макацария. – М.: Триада–Х, 2005. – 216 с.

76. Маньковский, Н.Б. Возрастные изменения нейротрансмиттерных системы мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии [Текст] / Н.Б. Маньковский, С.М. Кузнецова // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2013.- № 2. – С. 5-13.

77. Маслова, О.И. Пантогам и детская психоневрология [Текст] / О.И Маслова, В.П. Шелковский // Пантогам. Двадцатилетний опыт применения в психоневрологии: сб. науч. тр. - М., 1998. – С. 50—53.

78. Мирзоян, Н.Р. Эффекты конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином и афобазола на агрегацию тромбоцитов [Текст] / Н.Р. Мирзоян // Медицинская наука Армении НАН РА. –2008. - № 4. С. 84-89.

79. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Текст]: в 2 т. / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян. –М.: Гриф. и К, 2012. – 944 с.

80. Московский, А.В. Индуктивное влияние биологически активных веществ на процессы дифференцировки клеток зуба [Текст] / А.В. Московский, Л.А. Любовцева, В.Ф. Московский // Стоматология. – 2004. - №5. – С. 4-9.

81. Мурашко, Л.Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией [Текст] / Л.Е. Мурашко, Л.З. Файзуллин, Ф.С. Бадоева // Акушерство и гинекология. - 2012. - №4. - С.22-25.

82. Нейман, Е.Г. Клинико-гемостазиологическая характеристика новорожденных от матерей с гестозом: автореф. дис. …канд. мед. наук: 14.00.09 / Нейман Елена Георгиевна.- Красноярск, 2002. – 24 с.

83. Орлов, А.В. Содержание факторов роста и вазоактивных соединений в сыворотке крови женщин в I триместре беременности [Текст] / А.В. Орлов, Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер, Н.А. Друккер // Пренатальная диагностика и беременности высокого риска: матер. пленумов Росс. ассоц. акуш-гинек., проблемн. комисс. РАМН МЗ РФ. – Ростов н/Д: Изд-во МП «Книга», 2003. – С. 302-305.

84. Отеллин, В.А. Пренатальные стрессорные воздействия на развивающийся головной мозг. Адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные

эффекты [Текст] / В.А. Отеллин, Л.И. Хожай, Н.Э. Ордян. - СПб.: Десятка, 2007. – 240 с.

85. Павлов, О.Г. Влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов с позиции системного анализа [Текст] / О.Г. Павлов. - Курск, 2006.– С. 27–35.

86. Панина, О.С. Система комплексной нейрореабилитации новорожденных с церебральной патологией [Текст] / О.С. Панина, Ю.В. Черненков, Н.С. Тихая и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №2. – С. 470-473.

87. Печерина, Л.В. Применение сулодексида с целью профилактики гестоза / Л.В. Печерина, Е.В. Мозговая // Российский форум «Мать и дитя», 6-й: Материалы. – М., 2004. – С.160—161.

88. Перфилова, В.Н. Кардиопротекторные свойства структурных аналогов ГАМК: автореф. дис. …докт. биол. наук: 14.00.25 / Перфилова Валентина Николаевна. - Волгоград, 2009, 48 с.

89. Петрищев, Н.Н. Тромборезистентность сосудов [Текст] / Н.Н. Петрищев. - СПб.: АНТ-М, 2001.-130 с.

90. Плоцкий, А.Р. Диагностическое значение определения уровня гомоцистеина для выявления пороков развития плода: автореф. дис. … д-ра мед наук: 14.00.01 / Плоцкий Андрей Романович. – Гродно, 2008. – 24 с.

91. Погодаева, Т.В. Исследование гомеостатической функции почек для прогнозирования нефропатий у новорожденных [Текст] / Т.В. Погодаева, В.Н. Лучанинова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 290–295.

92. Покровский, М.В. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии [Текст] / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012. - Т. 75, № 2. - С. 14-16.

93. Попова, И.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии перинатальной патологии у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гесто-

зом: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.03.03 / Попова Ирина Геннадьевна.- СПб., 2010. - 24 с.

94. Поражение центральной нервной системы у детей [Электронный ресурс] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2013. URL: http://ginekology.ru/porazheniya-centralnoj-nervnoj-sistemy-u-detej/ (дата обращения: 01.04.2014).

95. Проблемы лечения заболеваний нервной системы у детей раннего возраста [Электронный ресурс] // Практика педиатра. - 2012. - С.32-36. URL: http://medi.ru/doc/j01120232.htm (дата обращения: 01.04.2014).

96. Радзинский, В.Е. Проблемы гестоза и подходы к их решению [Текст] / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т.88. – С. 114-117.

97. Раевский, К.С., Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты [Текст] / К.С. Раевский, В.П. Георгиев. - М.: Медицина, 1986. - 240 с.

98. Раевский, В.В. Онтогенез медиаторных систем мозга: автореф. дис. … д-ра биол. наук: 03.00.13 / Раевский Владимир Вячеславович. - Москва, 1988. – 35 с.

99. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica [Текст] / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2006. – 312 с.

100. Робертус, А.И. Эндотелиопротективные свойства производных ГАМК при недостаточности половых гормонов: дис. …канд. биол. наук: 14.03.06 / Робертус Александра Игоревна.- Волгоград, 2010. -155 с.

101. Рогалева, Т.Е. Значение системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами [Текст] / Т.Е. Рогалева, Т.Е. Белокриницкая, И.Н. Гаймоленко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. - №2. — С. 67-69.

102. Рогалёва, Т.Е. Патогенетические механизмы развития перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами [Текст] / Т.Е. Рогалёва,

Т.Е. Белокриницкая, Т.Г. Короленко, Е.В. Мурикова, Г.Д. Лапердина // Забайкальский медицинский вестник. - 2008. - №1. –С.12-15.

103. Рогалева, Т.Е. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами [Текст] / Т.Е. Рогалева, П.П. Терешков, Т.А. Федосеева и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2007. - № 2. – С.21-25.

104. Ротенберг, В.С. Стресс и поисковая активность [Текст] / В.С. Ротенберг, В.В. Аршавский // Вопросы физиологии. – 1979. -№ 4. - С. 117-125.

105. Савельева, Г.М. Осложнения течения беременности и гипергомоцистеинемии [Текст] / Г.М. Савельева, В.С. Ефимов // Акушерство и гинекология. - 2000.–№3.– С. 10-15.

106. Самойлов, М.О. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на активность глутаматергической сигнальной трансдукции мозга крыс [Текст] / М.О. Самойлов, Д.Г. Семенов, Е.И. Тюлькова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - № 3. - С. 244-247.

107. Самсонова, Т.В., Клинико-функциональная характеристика, прогнозирование и коррекция неврологических нарушений у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга, их ранними и отдаленными последствиями: автореф. … д-ра. мед. наук: 14.00.13 / Самсонова Татьяна Вячеславовна. - Иваново, 2009. - 38 с.

108. Сидорова, И.И. Гестоз [Текст]: учеб. пособие / И.И. Сидорова. — М.: Медицина, 2007. — 340 с.

109. Сидорова, И.С. Биофизический профиль плода при гестозе [Текст] / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.А. Блудов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –1999. - №1.-С.14-20.

110. Сидорова, И.С. Роль фетоплацентарной недостаточности в развитии гестоза [Текст] / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Т.В. Шеманаева, С.Р. Гасанова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. – Т.8, №4. – С.45-49.

111. Сиротина, И.В. Применение пирацетама в комплексном лечении гипоксии плода и новорожденного: автореф. дис.…канд. мед. наук: 14.00.09 / Сиротина Ирина Владимировна. – СПб., 1992. – 27 с.

112. Солов, И. А. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе [Текст] / И. А. Солов, Т. Н. Глухова, Н. П. Чеснокова // Российский вестник акушера и гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 6. – С. 4-9.

113. Спасов, А.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению пероральных лекарственных средств для лечения сахарного диабета [Текст] / А.А. Спасов, М.П. Воронкова, Г.Л. Снигур [и др.] // В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

114. Справочные данные Минздравсоцразвития РФ, НЦ АГиП им. Акад. Кулакова, Москва, 2008.

115. Стасюк, О.Н. Влияние веществ ноотропного типа действия на кислотно-основное состояние у крыс при дефиците кислорода [Текст] / О.Н. Стасюк // Ученые записки ЗабГГПУ. – 2012.-№ 1(42). – С.122-126.

116. Стрижаков, А.Н. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией [Текст] / А.Н. Стрижаков, И.В. Добровольская, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии . - 2011. – Т.10, №1. – С. 56-66.

117. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности [Текст] / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 1. - С. 128-136.

118. Торчинов, А.М. Актуальные вопросы современного акушерства: гестоз беременных – проблема и решения [Электронный ресурс] / А.М.Торчинов, В.П. Кузнецов, Г.Н. Джонбобоева, Д.Х. Сарахова, С.Г. Цахилова // Лечащий врач. - 2010. - № 11. URL: http://www.lvrach.ru/2010/11/15435075 (дата обращения: 05.06.2014).

119. Тюренков, И.Н. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирацетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных [Текст] / И.Н. Тюренков, М.Н. Багметов, В.В. Епишина // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2007. - № 2. - С.24-29.

120. Тюренков И.Н. Психостимулирующее действие фенильного производного глутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) в опытах на экспериментальных животных [Текст] / И.Н. Тюренков, В.В. Багметова, Ю.В. Чернышева, М.А. Яркова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. - №11. – С. 7-12.

121. Тюренков, И.Н. Влияния фенибута и его композиции с никотиновой кислотой на гемостаз крыс с ишемией головного мозга [Текст] / И.Н. Тюренков, Е.В. Волотова, Д.В. Куркин, А.А. Литвинов, А.С. Тарасов // Экспериментальная и клиническая фармакология.-2012.- Т. 75, № 4. – С.10-12.

122. Тюренков, И.Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов [Текст] / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2008. - 204 с.

123. Тюренков, И.Н. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производных ГАМК [Текст] / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, Т.А. Попова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2013.- Т. 155, № 3. - С.340-341.

124. Тюренков, И.Н. Производные ГАМК цитрокард и салифен уменьшают тяжесть течения экспериментального гестоза [Текст] / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, Л.Б. Резникова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014.-№ 1.-С.49-52.

125. Тюренков, И.Н. Изменение показателей гемостаза у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производных ГАМК [Текст] / И.Н. Тюренков, Л.Б. Иванова, В.И. Карамышева, С.А. Лебедева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - №4. - С.119-123.

126. Филатова, Н.М. Исследование кардиопротекторной активности N-замещенного производного L-глутаминовой кислоты в эксперименте: автореф.

дис. … канд. мед. наук: 14.03.06 / Филатова Наталья Михайловна. - Саранск, 2012.- 23 с.

127. Хожай, Л.И. Начальные стадии дифференцировки пирамидных нейронов глубоких слоев неокортекса мыши в пренатальном периоде развития [Текст] / Л.И. Хожай, В.А. Отеллин // Морфология. – 2000. - №5. – С.7-11.

128. Червонская, Г.П. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях [Текст] / Г.П. Червонская, Г.П. Панкратова, Л.Л. Миронова // Токсикологический вестник. – 1998. - №3. – С.2-8.

129. Чиркова, И.В. Алгоритм прогноза задержки развития плода и предупреждения перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом [Текст] / И.В. Чиркова, О.Ю. Севостьянова, О.И. Якубович // Уральский медицинский журнал. – 2007. -№ 2. –С. 17-20.

130. Шабалов, Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного [Текст] / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. - 2000.- №3. - С. 84-91.

131. Шалина, Р.И. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей [Текст] / Р.И. Шалина, О.Ш. Шаряпова, Ю.В. Викристюк и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. -№ 6(3). – С. 43-48.

132. Шейкина, Т.В. Влияние острой нормоволемической гемодилюции с аутоплазмотрансфузией на показатели гемостаза при абдоминальном родоразрешении [Текст] / Т.В. Шейкина, О.В. Рогачевский, Т.К. Пучко, Е.М. Шифман // Общая реаниматология. – 2011. - № 7 (2). – С. 35—38.

133. Шмелева, В.М. Гипергомоцистеинемия в практике акушера-гинеколога [Электронный ресурс] / В.М. Шмелева //TERRA MEDICA nova. – 2007. - № 4. URL: http://www.altayvitamin.ru/specialists/doctors/gynecology/angiovit/ (дата обращения: 08.05.2014).

134. Щербавская, Э.А. Нарушения минерального обмена и формирования костной ткани у плода и новорожденного при осложненной гестозом беременности [Текст] / Э.А. Щербавская, Б.И. Гельцер // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. - Т.49, № 1. - С. 10 – 15.

135. Яцык, Г.В. Нервно-психическое развитие глубоко недоношенных детей [Текст] / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардирова, Е.И. Токовая // Детский доктор. — 2001. — №3. — С. 8-10.

136. Achilles, K. Kinetic properties of Cl uptake mediated by Na+-dependent K+-2Cl cotransport in immature rat neocortical neurons / K. Achilles, A. Okabe, M. Ikeda et al. // J. Neurosci.- 2007.- No. 27.- P. 8616–8627. doi:10.1523/JNEUROSCI.5041-06.2007.

137. Ahmad, S. Autocrine activity of soluble Flt-1 controls endothelial cell function and angiogenesis [Электронный ресурс] / S. Ahmad, P.W. Hewett, B. Al-Ani et al. // Vascular Cell, 2011. URL: http://www.vascularcell.com/content/3/1/15 (дата обращения: 11.09.2014).

138. Alanis, M.C. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn / M.C. Alanis, D.D. Johnson //Am. J. Obstet. and Gynecol. – 2008. – No. 199 (3). – P. 262.e1-262.e6.

139. Alexander, G.R. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995–1997 rates for whites, hispanics, and blacks / G.R. Alexander, M. Kogan, D. Bader, et al. // Pediatrics.- 2003. - Vol. 111, No. 1. - P. 61–66.

140. Aris, A. Potential biomarkers of preeclampsia: inverse correlation between hydrogen peroxide and nitric oxide early in maternal circulation and at term in placenta of women with preeclampsia / A. Aris, S. Benali, A. Ouellet et al. // Placenta. – 2009. - Vol. 30, No. 4. – P. 342—347.

141. Ayaz, A. Neonatal outcome in pre-eclamptic patiens / A.Ayaz, T. Muhammad, S.A. Hussain, S. Habib // J. Ayub. Med. Coll. Abbotabad. – 2009. – No. 21(2). – P. 53 – 55.

142. Balla, A. Phencyclidine-induced dysregulation of dopamine response to amphetamine in prefrontal cortex and striatum / A. Balla, A. Hashim, S. Burch et al. // Neurochem. Res. -2001. - Vol. 26, No 8-9. - P.1001- 1006

143. Barker, D.J.P. Maternal and social origins of hypertension / D.J.P. Barker, C. Osmond, T.J. Forsen, E. Kajantie, J.G. Eriksson // Hypertension.- 2007.- Vol. 50, No. 3. – P. 565–571.

144. Bates, S.M. Use of antithrombotic Agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / S.M. Bates, I.A. Greer, J. Hirsh, J.S. Ginsberg // Chest. – 2004. – Vol. 126, No 3. - P. 627S–644S.

145. Beausejour, A. High-sodium intake prevents pregnancy-induced decrease of blood pressure in the rat / A. Beausejour, K. Auger, J. St-Louis, M. Brochu // Am. J. Phusiol. Heart Circ. Physiol. - 2003. - No.285. - P.375-383.

146. Beausejour, A. Placental oxidative stress in a rat model of preeclampsia / A. Beausejour, K. Bibeau, J.C. Lavoie // Placenta. – 2007. – Vol. 28, No 1. – P. 52—58.

147. Ben-Ari, Y. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations / Y. Ben-Ari, J.L. Gaiarsa, R. Tyzio, R. Khazipov //Physiol Rev. – 2007. – No 87. – P. 1215-1284.

148. Ben-Ari, Y. Refuting the challenges of the developmental shift of polarity of GABA actions: GABA more exciting than ever / Y. Ben-Ari, M.A. Woodin, E. Sernagor et al. // Front. Cell. Neurosci. – 2012. - doi:10.3389/fncel.2012.00035.

149. Berg, C.J. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993–1997 and 2001–2005 / C.J. Berg, A.P. Mackay, C. Qin, W.M. Callaghan // Obstet. Gynecol. – 2009. - No. 113.- P. 1075–1081.

150. Berger, R. Perinatal brain injury / R. Berger, Y.J. Garnier // Perinat. Med. – 2000. – No. 28 (4). – P. 261–285.

151. Berger-Sweeney, J. Behavioral consequences of abnormal cortical development: insights into developmental disabilities / J. Berger-Sweeney, C.F. Hohmann // Behav Brain Res. -1997. – No. 86(2). – P. 121-142.

152. Böger, R.H. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia / R.H. Böger, A. Diemert, E. Schwedhelm et al. // Gynecol Obstet Invest. -2010. - Vol. 69, No. 1.- P.1-13. doi:10.1159/000245940

153. Boog, G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adoles cent and young adult offspring: is there a relationship? / G. Boog // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – No. 2. –P. 130—136.

154. Bose, C. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation / C. Bose, L.J. Van Marter, M. Laughon et al. // Pediatrics. – 2009. - Vol. 124, No. 3. – P. 450–458.

155. Brandâo, A.H.F. Comparative study of endothelial function and uterine artery doppler velocimetry between pregnant women with or without preeclampsia development / A.H.F. Brandâo, L.M.G. Pereira, A.C.O. Gonçalves et al. // Journal of Pregnancy. – 2012. -doi:10.1155/2012/909315

156. Burrows, R. F. Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy / R.F. Burrows, M. Andrew // Obstetrics and Gynecology. – 1990. - Vol. 76, No. 2. - P. 234–238.

157. By Voto, L.S. Effects of preeclampsia on the mother, fetus and child [Электронный ресурс] / L.S. By Voto, A.M. Lapidus // 2011. URL: http://www.obgyn.net/fetal-monitoring/effects-preeclampsia-mother-fetus-and-child (дата обращения: 09.06.2014).

158. Carey, R.J. Spontaneous and drug-induced locomotor activity after partial dopamine denervation of the ventral striatum / R.J. Carey, R. Schwarting // Neuropsychobiology. – 1986. – No.16 (2-3). - P. 121-5.

159. Carlson, H. Seizure-related elevations of extracellular amino acids in human focal epilepsy / H. Carlson, E. Ronne-Engstrom, U. Ungerstedt, L. Hillered // Neuroscience Letters. - 1992. - Vol.140. - P. 30-32.

160. Carmel, R. Homocysteine in Health and Disease / R. Carmel, D. W. Jacobsen. - Cambridge University Press, 2001. — 500 p.

161. Chen, C.P. Functional characterization of the human placental fusogenic membrane protein syncytin 2 / C.P. Chen, L.F. Chen, S.R. Yang et. al. // Biol. Reprod. – 2008. - Vol. 79, No. 5. – P. 815—823.

162. Chen, Q. The role of autocrine TGFβ1 in endothelial cell activation induced by phagocytosis of necrotic trophoblasts: a possible role in the pathogenesis of pre-eclampsia / Q. Chen, L. Chen, B. Liu et al. // Journal of Pathology. – 2010. - Vol. 221, No. 1. - P. 87–95.

163. Coffey, E. Geriatric neuropsychiatry / E. Coffey, M. Jeffrey, M. Cummings. - Washington; London (England), 2001. — 999 p.

164. Cohen, I. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro / I. Cohen, V. Navarro, S. Clemenceau, M. Baulac, R. Miles // Science.-2002.-Vol. 298. - P. 1418-1421.

165. Doudet, D.J. Modification of precentral cortex discharge and EMG activity in monkeys with MPTP-induced lesions of DA nigral neurons / D.J. Doudet, C. Gross, M. Arluison et al. // Exp. Brain Res. – 1990. – Vol. 80, No. 1. – P. 177-178.

166. Drevets, W.S. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders / W.S. Drevets et al. // Nature. -1997. – Vol. 386.- P. 824-827.

167. Dudell, G.G. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant, / G.G. Dudell, L. Jain // Clinics in Perinatology. – 2006. - Vol. 33, No. 4. – P. 803–830.

168. Duhl, A.J. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes / A.J. Duhl, M.J. Paidas, S.H. Ural // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol.197, No5. - P. 457e1– 457e21.

169. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // Semin Perinatol. – 2009. – No. 33. – P.130–137.

170. Dunnett, S.B. The functional role mesotelencephalic dopamine systems / S.B. Dunnett, T.V. Robbins // Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc. – 1992. - Vol. 67, No. 4. – P. 491-517.

171. Eiland, E. Preeclampsia 2012 / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // Journal of Pregnancy. - 2012. - doi:10.1155/2012/586578

172. Eskes, T.K.A.B. Neural tube defects, vitamins and homocysteine / T.K.A.B. Eskes // European Journal Pediatrics.–1998.–Vol.157.–suppl.2.–P.139–141.

173. Ewart-Toland, A. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers / A. Ewart-Toland, J.B. Yankowitz, A. Winder et al. // Am. J. Med. Genet. – 2000. - Vol.90, No .4 .-P.303-309.

174. Fagg, G.E. Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system / G.E. Fagg, A.C. Foster // Neuroscience. – 1983. – No. 9. – P. 701-719.

175. Farina, A. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destinedto develop preeclampsia / A. Farina, A. Sekizawa, P. De Sanctis et al. // Prenat Diagn.- 2008. – Vol. 28, No 10. – P. 956—961.

176. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.P. Gerber, J. Lecouter // Nat. Med. – 2003. – No. 9. – P. 669–676.

177. Fibiger, H.C. Neurobiology of depression: focus on dopamine / H.C. Fibiger // Adv. Biochem. Psychopharmacol. – 1995. - Vol.49. - P.1-17.

178. Filip, M. GABAB receptors in drug addiction / M. Filip, M. Frankowska // Pharmacol. Rep. - 2008. – No. 60. – P. 755-770.

179. Filogamo, O. Acetylcholine systern and neural development / O. Filogamo, P. C. Marchisio // Neurosci. Res. - 1971. - No. 4. - P. 389–398.

180. Fisher, S.J. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia / S.J. Fisher, M. McMaster, M. Roberts. - Amsterdam, the Netherlands: Academic Press Elsevier, 2009. – 110 p.

181. Fraser, A. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / A. Fraser, S.M. Nelson, C. Macdonald-Wallis et al. // Circulation. – 2012. – No. 125(11). - P. 1367-80.

182. Fugelseth, D. Myocardial function in offspring 5–8 years after pregnancy complicated by preeclampsia [Электронный ресурс] / D. Fugelseth, H.B. Ramstad, A. S. Kvehaugen et al. // 2011. URL: http://www.earlyhumandevelopment.com/article/S0378-3782(11)00166-6/abstract (дата обращения: 11.06.2014).

183. G´elinas, D.S. Immediate and delayed VEGF-mediated NO synthesis in endothelial cells: role of PI3K, PKC and PLC pathways / D.S. G´elinas, P.N. Bernatchez, S. Rollin et al. // British Journal of Pharmacology. -2002. - Vol. 137, No. 7. – P. 1021–1030.

184. Gascon, E. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system / E. Gascon, P. Klauser, J.Z. Kiss, L. Vutskits // European Journal of Anaesthesiology. – 2007. – No. 24. P. 213-224.

185. Gerretsen, G. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation / G. Gerretsen, H.J. Huisjes, J.D. Elema // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1981. – No. 88. – P. 876–881.

186. Giachino, C. cAMP response element-binding protein regulates differentiation and survival of newborn neurons in the olfactory bulb / C. Giachino, S. De Marchis, C. Giampietro et al. // J. Neurosci. – 2005. – No. 25.- P. 10105–10118.

187. Gilbert, J.S. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemiainduced hypertension / J.S. Gilbert, J. Verzwyvelt, D. Colson et al. // Hypertension. – 2010. - No.55. – P. 380–385.

188. Glickstein, S.B. Mice lacking dopamine D2 and D3 receptors have spatial working memory deficits / S.B. Glickstein, P.R. Hof, C. Schmauss // J. Neurosci. -2002. – Vol. 22(13). – P.5619-5629.

189. Gornik, H.L. Arginine and endothelial andvascular health / H.L. Gornik, M.A. Creager // J.Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 2880-2887.

190. Grace, T. Maternal hypertensive diseases negatively affect offspring motor development [Электронный ресурс] / T. Grace, M. Bulsara, C. Pennell, B. Hands // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2014. URL: http://researchonline.nd.edu.au/health_article/125 (дата обращения: 22.05.2014).

191. Guthrie, K.M. Olfactory deprivation increases dopamine D2 receptor density in the rat / K.M. Guthrie, J.M. Pullara, J.F. Marshall, M. Leon // Synapse. – 1991. – Vol. 8. - No 1. – P. 61-70.

192. Haller, H. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients / H. Haller, E.M. Ziegler, V. Homuth // Hypertension. – 1997. - No29. – P. 291—296.

193. Harma, M. Measurement of total antioxidant response in pre-eclampsia with a novel automated method / M. Harma, M. Harmaand, O. Erel // Eur. J. Obstet. Gynecol. & Reprod. Biol. – 2005. –I.118 (1). – P. 47 – 51.

194. Heidbreder, C.A. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome / C.A. Heidbreder, I.S. Weiss, A.M. Domeney et al. // Neurosci.- 2000. - Vol. 100. –No. 4. - P. 749-768.

195. Hermes, W. Preeclampsia and cardiovascular risk / W. Hermes, F. Van Kesteren, C.J. De Groot // Minerva Ginecol. -2012. – No. 64(4). – P. 281-92.

196. Herold, S. CREB signalling regulates early survival, neuronal gene expression and morphological development in adult subventricular zone neurogenesis / S. Herold, R. Jagasia, K. Merz et al. // Mol.Cell Neurosci.- 2011. – No. 46(1). –P. 79-88).

197. Holthe, M.R. Leukocyte adhesion molecules and reactive oxygen species in preeclampsia / M.R. Holthe, A.C. Staff, L.N. Berge, T. Lyberg // Obstet Gynecol. – 2004. –Vol. 103(5 Pt 1). – P. 913–922.

198. Huang, L.T. Roles of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in pregnancy and fetal programming / L.T. Huang, C.S. Hsieh, K.A. Chang, Y.L. Tain // Int. J. Mol.- 2012. – No. 13. – P. 14606-14622. - doi:10.3390/ijms131114606.

199. Hui, D. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review / D. Hui, N. Okun, K. Murphy et al. // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2012. -Vol. 34, No. 2. – P. 142–153.

200. Hung, T.H. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia / T.H. Hung, J.N. Skeeper, D.S. Charnock-Jones, G.J. Burton // Circ. Res. – 2002. –No. 90. – P. 1274–1281.

201. Huppertz, B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / B. Huppertz // Hypertension. – 2008. -Vol. 51, No. 4. – P. 970–975.

202. Jansson, T. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease / T. Jansson, L. Myatt, T.L. Powell // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2009. - No. 7(4). – P. 521–533.

203. Järvisalo, M.J. Assessment of inflammatory markers and endothelial function / M.J. Järvisalo, M. Juonala, O.T. Raitakari // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. – 2006. - Vol. 9, No. 5. P. 547–552.

204. Jayet, P.-Y. Pulmonary and Systemic Vascular Dysfunction in Young Offspring of Mothers With Preeclampsia / P.-Y. Jayet, S.F. Rimoldi, T. Stuber et al. // Circulation. – 2010. – No. 122. – P. 488-494.

205. Joseph, K.S. A parsimonious explanation for intersecting perinatalmortality curves: understanding the effect of plurality and of parity / K.S. Joseph, S. Liu, K. Demissie et al. // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2003. - Vol. 3, No. 3. – P. 15-19.

206. Kajantie, E. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants / E. Kajantie, L. Dunkel, U. Turpeinen et al.// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – No.88.- P.493–500.

207. Kang, A. Pre-eclampsia screening in first and second trimester / A.Kang, H.Struben// Ther Umsch. -2008. – Vol. 65, No. 11. - P. 663—666.

208. Kaplan, P. Rehabilitation of Stroke / P.Kaplan, R. Caillet, C. Kaplan. - Butterworth Heinemann, 2003. — P. 180.

209. Khalilov, I. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures / I. Khalilov, G.L. Holmes, Y. Ben-Ari // Nat. Neurosci.- 2003.- Vol. 6. - P. 1079-1085.

210. Khashu, M. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study / M. Khashu, M. Narayanan, S. Bhargava, H. Osiovich // Pediatrics. – 2009. - Vol. 123, No. 1. - P.109–113.

211. Kirsten, T.B. Hypoactivity of the central dopaminergic system and autistic-like behavior induced by a single early prenatal exposure to lipopolysaccharide / T.B. Kirsten, G.P. Chaves-Kirsten, L.M. Chaible et al. // J. Neurosci. Res. – 2012. – Vol. 90, No. 10. – P. 1903-1912.

212. Koenig, J. M. The mechanism responsible for diminished neutrophil production in neonates delivered of women with pregnancy-induced hypertension / J. M. Koenig, R.D. Christensen // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1991. - Vol. 165, No. 2. – P. 467–473.

213. Kotani, S. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, enhances adult hippocampal neurogenesis / S. Kotani, T. Yamauchi, T. Teramoto, H. Ogura // Chem. Biol. Interact. – 2008. – No. 175(1-3). –P. 227-230.

214. Krentz, A.J. Hyperthyroidism associated with hyperemesis gravidarum / A.J. Krentz, H. Redman, K. Taylor // Br. J. Clin. Pract. - 1994. – No 48. – P. 75-76.

215. Kvehaugen, A.S. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia / A.S. Kvehaugen, R. Dechend, H.B. Ramstad et al. // Hypertension. – 2011. – No. 58(1). – P. 63-69.

216. Lahtinen, H. NMDA-sensitive [3H] glutamate binding in the epileptic rat hippocampus: an autoradiographic study / H. Lahtinen, E. Castrén, R. Miettinen et al. // Neuroreport. -1993. – No.4(1). –P.45-48.

217. Lamarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia / B. Lamarca // Minerva Ginecol. – 2012. – No. 64(4). - P. 309-320.

218. Lamsa, K. Synaptic GABA(A) activation inhibits AMPA-kainate receptor-mediated bursting in the newborn (P0–P2) rat hippocampus / K. Lamsa, J. M. Palva, E. Ruusuvuori, K. Kaila, T.J. Taira // Neurophysiol.- 2000. – No. 83. – P. 359–366.

219. Lawlor, D.A. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / D.A. Lawlor, C. MacDonald-Wallis, A. Fraser et al. // European Heart Journal. – 2012. - Vol. 33, No. 3. – P. 335–345.

220. Lindheimer, M.D. Explaining and Predicting Preeclampsia / M.D. Lindheimer, J.G. Umans // Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1056-1058. - doi: 10.1056/NEJMe068161.

221. Lindström, K. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study / K. Lindström, F. Lindblad, A. Hjern // Pediatrics. – 2009. No. 1. – P. 47—53.

222. Lipton, P. Ischemic cell death in brain neurons / P. Lipton // Physiol. Rev. - 1999. -Vol. 79. - P. 1431-1568.

223. Liu, X. Nonsynaptic GABA signaling in postnatal subventricular zone controls proliferation of GFAP-expressing progenitors / X. Liu, Q. Wang, T.F. Haydar, A. Bordey // Nat. Neurosci. – 2005. – No.8. – P. 1179–1187. - doi: 10.1038/nn1522.

224. Lopez-Jaramillo, P. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia / P. Lopez-Jaramillo, W.D. Arenas, R.G. Garcia et al. // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2008. – Vol.2, No. 4. - P. 261—266.

225. Low, J.A. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate / J.A. Low // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2004. – Vol. 30., No.4. – P. 276-286.

226. Luppi, P. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize proinflammatory cytokines / P. Luppi, J.A. Deloia // Clin Immunol. - 2006. - Vol.118, №2-3. – P. 268—275.

227. Martini, F.H. Fundamentals of Anatomy & Physiology / F.H. Martini, J.L. Nath, E.F. Bartholomew. - San Francisco.: Pearson Education, 2012: - 1272 p.

228. Maynard, S.E. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / S.E. Maynard, J.Y. Min, J. Merchan et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – No.111. – P. 649–658.

229. McCoy, S. Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia / S. McCoy, K. Baldwin // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2009. – Vol. 66, No. 4. – P. 337-344.

230. McKeeman, G.C. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop / G.C. McKeeman, J.E. Ardill, C.M. Caldwell, A.J. Hunter, N. McClure // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – No. 191. – P. 1240–1246.

231. Mehendale, S. antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia / S. Mehendale, A. Kilari, K. Dangat et al. // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2008. - Vol. 100, No. 3. - P. 234–238.

232. Meldrum, B.S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology / B.S. Meldrum // The Journal of nutrition. – 2000. – Vol. 130.- P. 1007-1015.

233. Mellembakken, J.R. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia / J.R. Mellembakken, P. Aukrust, M.K. Olafsen et al. // Hypertension. – 2002. – Vol. 39(1). – P.155-160.

234. Miettola, S. Maternal preeclampsia and bone mineral density of the adult offspring / S. Miettola, P. Hovi, S. Andersson et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -2013. - Vol. 209, No 5.- P. 1519-1522.

235. Mishra, O.P. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain / O.P. Mishra, M. Delivoria-Papadopoulos // Brain Res. Bull. - 1999. - Vol. 48. - P. 233-238.

236. Moloney, M.G. Excitatory amino acids / M.G. Moloney // Natural Product Reports. - 2002. P. 597—616.

237. Ogland, B. Pubertal development in daughters of women with pre-eclampsia / B. Ogland, S.T. Nilsen, M.R. Forman, L.J. Vatten // Arch. Dis. Child. – 2011. – Vol. 7, No. 96(8). – P. 740-743.

238. Olton, D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology / D.S. Olton // Physiology and Behavior. – 1987. – No. 40. P. 793-797.

239. Owens, D.F. Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings and calcium imaging / D.F. Owens, L.H. Boyce, M.B. Davis, A.R. Kriegstein / J. Neurosci. – 1996. – No. 16. - P. 6414–6423.

240. Ozkan, H. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia / H. Ozkan, M. Cetinkaya, N. Koksal // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2012. – Vol. 12, No. 1. – P. 61.

241. Page, N.M. The endocrinology of pre-eclampsia / N.M. Page // Clin Endocrinol (Oxf). – 2002. – Vol.57, No4. - P.413-423.

242. Pellow, S. Validation of open: closed arm entries in elevated plus-maze as a nuasure of anxiety in the rat / S. Pellow, P. Chopin, S. Pile, M. Briley // Neurosci. Meth. J. – 1985. – No. 14. - P. 149 – 167.

243. Petrov, E.S. Dopamine and reinforcing system of the brain / E.S. Petrov, A.A. Lebedev // Neurosci.Behav. Physiol. – 1997. - Vol. 27. - No 3. – P. 309-311.

244. Plank, C. Intrauterine growth retardation aggravates the course of acute mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat / C. Plank, I. Oestreicher, A. Hartner et al. // Kidney. Int. - 2006. – No.70. - P.1974-1982.

245. Poston, L. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome (a review) / L. Poston, M.T. Raijmakers // Placenta. – 2004. –No. 25(Suppl A). – P. S72– S78.

246. Powers, R.W. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia but not pregnacies with small for gestational age infants / R.W. Powers, P.D. Speer, M.P. Frank et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – No. 198(1). - P. 112.e1–112.e7.- doi:10.1016/j.ajog.2007.05.052

247. Raijmakers, M.T.M. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? / M.T.M. Raijmakers, P.L.M. Zusterzee, E.A.P. Steegers et al. // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2001. – Vol. 95. – P. 226–228.

248. Ramamoorthi, K. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders / K. Ramamoorthi, Y. Lin // Trends in Molecular Medicine. – 2011. - Vol. 17, No 8. - P. 452-462.

249. Redman, C.W. Immunology of pre-eclampsia / C.W. Redman, I.L. Sargent // Am. J. Reprod. Immunol. –2010. - No. 63(6). –P. 534–554.

250. Represa, A. Trophic actions of GABA on neuronal development / A. Represa, Y. Ben-Ari // Trends Neurosci. – 2005. – No. 28. - P. 278–283. - doi:10.1016/j.tins.2005.03.010.

251. Reynolds, L.P. Angiogenesis in the placenta / L.P. Reynolds, D.A. Redmer // Biology of Reproduction. – 2001. - Vol. 64, No. 4. P. 1033–1040.

252. Richani, K. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system / K. Richani, E. Soto, R. Romero et al. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2005. - Vol. 17. - P. 239–245.

253. Roberts, J.M. Oxidative stress in preeclampsia / J.M. Roberts, C.A. Hubel // Am J Obstet Gynecol. - 2004. - Vol.190. - P.1177–1178.

254. Romanos, M. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder / M. Romanos, D. Weise, M. Schliesser et al. // Psychiatry Neurosci. - 2010. -Vol. 35, No. 1. - P. 55-58.

255. Romanowicz, L. Extracellular Matrix Remodeling of the Umbilical Cord in Pre-eclampsia as a Risk Factor for Fetal Hypertension [Электронный ресурс] / L. Romanowicz, Z. Galewska // Journal of Pregnancy. – 2011. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2011/542695 (дата обращения: 15.06.2014).

256. Ronzoni, S. Umbilical amino acid uptake at increasing maternal amino acid concentrations: effect of a maternal amino acid infusate / S. Ronzoni, A.M. Marconi, I. Cetin et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – No.181. – P. 477-483.

257. Rosenblatt, D.S. Folate and homocysteine metabolism and gene polymorphisms in the etiology of Down syndrome / D.S. Rosenblatt // Am. J. Clin. Nutrition. – 1999. – Vol. 70, No 4. – P.429–430.

258. Sandrim, V.C. eNOS haplotypes associated with gestational hypertension or preeclampsia / V.C. Sandrim, A.C. Palei, R.C. Cavalli et al. // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9, No.10. – P. 1467—1473.

259. Sandrim, V.C. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia / V.C. Sandrim, A.C.T. Palei, I.F. Metzger et al. // Hypertension. - 2008. - Vol. 52, No. 2. – P. 402–407.

260. Sargent, I.L. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview / I.L. Sargent, A.M. Borzychowski, C.W. Redman // Reprod. Biomed. Online. – 2006. – Vol. 13, No. 5. – P. 680—686.

261. Schultz, W. The reward signal of midbrain dopamine neurons / W. Schultz // News Physiol. Sci. - 1999. – No.14. – P. 249-255.

262. Sedeek, M. Role of reactive oxygen species in hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats / M. Sedeek, J.S. Gilbert, B.B. Lamarca et al. // American Journal of Hypertension. – 2008. - Vol. 21, No. 10.- P. 1152–1156.

263. Selye, H. A treatise based on the concepts of the general –adaptation-syndrome and the diseases of adaptation / H. Selye // The physiology and patheology of exposure to STRESS. - Acta Inc.; Montreal. - 1950.

264. Sharma, A. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-α, IL-6 and IL-8) in preeclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women / A. Sharma, A. Satyam, J.B. Sharma // American Journal of Reproductive Immunology. – 2007. - Vol.58, No.1. - P. 21–30.

265. Sibai, B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // The Lancet. – 2005. - Vol. 365, No. 9461. – P. 785–799.

266. Simmi, K. Vitamin E and C in preeclampsia / K.Simmi, B.D.Sharina // Eur. J. Obstet. & Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – I. 93 (1). – P. 37 – 39.

267. Simmons, R.A. Developmental origins of adult disease / R.A. Simmons // Pediatric Clinics of North America. – 2009. - Vol. 56, No. 3. - P. 449–466.

268. Simpson, L.L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death / L.L. Simpson // Seminars in Perinatology. - 2002. - Vol. 26, No. 1. - P. 42–50,

269. Sodhi, M.S. Serotonin and brain development / M.S. Sodhi, E. Sanders-Bush // Int. Rev. Neurobiol. - 2004. - Vol. 59. – P. 111-74.

270. Stepan, H. Angiogenic factors and pre-eclampsia: an early marker is needed / H. Stepan // Clin. Sci. (Lond). – 2009. – Vol. 116, No. 3. – P. 231—232.

271. Stillman, I.E. The glomerular injury of preeclampsia / I.E. Stillman, S.A. Karumanchi // J. Am. Soc. Nephrol. - 2007. – Vol. 18(8). – P. 2281-4.

272. Suppo de Souza, R.L.M. Preeclampsia: early and late neonatal outcomes / R.L.M. Suppo de Souza, M. R. Bentlin, C.E. Trindade // Neoreviews. – 2012. - Vol. 13, No. 9. – P. 532-541.

273. Szymonowicz, W. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight / W. Szymonowicz, V.Y.H. Yu // Archives of Disease in Childhood. - 1987. – Vol. 62. – P. 712-716.

274. Takagi, Y. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction / Y. Takagi, T. Nikaido, T. Toki et al. // Virchows Arch. – 2004. – Vol. 444. P. 49– 55.

275. Thornburg, K. Children Born to Mothers With Preeclampsia Are at Increased Risk for Stroke Later in Life [Электронный ресурс] / K. Thornburg, D. Barker // URL: http://www.ohsu.edu/xd/about/news_events/news/2009/preeclampsiaincreasesrisk.cfm (дата обращения: 22.06.2014).

276. Trapania, G. Alpidem analogues containing a GABA or glycine moiety as new anticonvulsant agents / G. Trapania, A. Latrofaa, M. Francoa et al. // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2003. - Vol. 18, I. 3–4. - P. 231–240.

277. Tuovinen, S. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to pre-eclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study / S. Tuovinen, K. Räikkönen, E. Kajantie et al. // BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2010. – Vol. 117, I. 10. – P. 1236–1242.

278. Tyagi, N. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress / N. Tyagi [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289, No. 6. – P. 2649 – 2656.

279. Valeeva, G. Excitatory actions of GABA in the intact neonatal rodent hippocampus in vitro / G. Valeeva, F. Valiullina, R. Khazipov // Front. Cell. Neurosci. – 2013. - doi:10.3389/fncel.2013.00020

280. Venkatesha, S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam et al. // Nature Medicine. – 2006. - Vol. 12, No. 6. – P. 642–649.

281. Wallis, A.B. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004 / A.B. Wallis, A.F. Saftlas, J. Hsia, H.K. Atrash // Am. J. Hypertens. - 2008. – Vol.21. – P. 521–526.

282. Wang, C.C. Innate immune response by ficolin binding in apoptotic placenta is associated with the clinical syndrome of preeclampsia / C.C. Wang, K.W. Yim, T.C. Poon et al. // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53. – P. 42–52.

283. Wang, L.S. Huperzine A attenuates cognitive deficits and brain injury after hypoxia-ischemic brain damage in neonatal rats / L.S. Wang, J. Zhou, X.M. Shao, X.C. Tang // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2006. – Vol. 41, No. 1. – P. 42-45.

284. Wang, M.L. Clinical outcomes of near-term infants / M.L.Wang, D.J. Dorer, M.P. Fleming, E.A. Catlin // Pediatrics. – 2004. - Vol. 114. – P. 372–376.

285. Wang, D.D. Defining the role of GABA in cortical development / D.D. Wang, A.R. Riegstein // J. Physiol. (Lond.). – 2009. - P. 1873–1879. – doi:10.1113/jphysiol.2008.167635

286. Wathen, K.A. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia and intrauterine growth restriction / K.A. Wathen, E. Tuutti, U.H. Stenman et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 180–184.

287. Weiner, C. P. Evaluation of severe growth retardation using cordocentesis—hematologic and. metabolic alterations by etiology / C.P. Weiner, R.A.Williamson // Obstetrics and Gynecology. – 1989. - Vol. 73, No. 2. –P. 225–229.

288. Whitaker-Azmitia, P. Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: a possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits / P. Whitaker-Azmitia // Brain Res. - 1997. – Vol. 760 - P.68-73.

289. Winberg, J. Does low birthweight facilitate postinfectious focal renal scarring? / J.Winberg // Acta Paediatr. – 2001. – Vol. 90. – P. 835-836. - doi:10.1080/08035250117554.

290. Winblad, B. Piracetam: A Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses / B. Winblad // CNSDrugReviews. – 2005. - Vol. 11, No 2. - P. - 169–182.

291. Woods, J.R.Vitamins C and E: missing 176 links in preventing preterm premature rupture of membranes? / J.R. Woods, M.A. Plessinger, R.K. Miller // Am J Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 185. – P. 5 –10.

292. Wu, C.S. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study, American Journal of Obstetrics and Gynecology / C.S. Wu, E.A. Nohr, B.H. Bech et al. // 2009. - Vol. 201, No. 3. - P. 269-e1–269-e10.

293. Wu, C.S. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring / C.S. Wu, Y. Sun, M. Vestergaard et al. // Pediatrics. - 2008. –Vol. 122, No. 5. – P. 1072-1078.

294. Yadav, N. Synthesis, characterization, and pharmacological evaluation of new GABA analogs as potent anticonvulsant agents / N. Yadav, M. Malhotra, V. Monga et al. // Medicinal Chemistry Research. - 2012. - Vol. 21, I. 9. – P. 2208-2216.

295. Yanxia, L. HSP70 Is as sociated with Endothelial Activation in Placenta Vascular Diseases / L.Yanxia, N. Li, Y. Li et al. // Molmed 14 (9 - 10). – 2008. – No.5. – P. 561 – 566.

296. Young, B.C. Pathogenesis of preeclampsia / B.C. Young, R.J. Levine, S.A. Karumanchi // Annu. Rev. Pathol. – 2010. – Vol. 5. – P. 173–192.

297. Young, P.C. Mortality of late-preterm (near-term) newborns in Utah / P.C.Young, T.S.Glasgow, X.I. Li et al. // Pediatrics. – 2007. - Vol. 119, No.3. - P. e659–e665.

298. Zafarmand, M.H. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC cohortstudy / M.H. Zafarmand, A. Franx, S. Sabour et al. // Hypertens Res. - 2008. – Vol. 31, No. 7. – P. 1299—1305.

299. Zhou, Y. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts / Y. Zhou, C.H. Damsky, K. Chiu et al. // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 950–960.