

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Музыка Елена Андреевна

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК НА ОТДАЛЕННЫЕ
ПОСЛЕДСТВИЯ ОТЯГОЩЕННОГО РАННЕГО ОНТОГЕНЕЗА**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор
биологических наук, профессор,
Перфилова Валентина Николаевна

Научный консультант: ЗРВШ РФ,
ЗДН РФ, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Тюренков Иван Николаевич

ВОЛГОГРАД – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ДЕТЕЙ. ПОИСК ВЕЩЕСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Возможные патогенетические механизмы развития преэклампсии.....	14
1.2. Ранние и отдаленные последствия преэклампсии для детей.....	20
1.2.1. Влияние на нейромедиаторные системы.....	20
1.2.2. Нарушение психоэмоционального состояния и когнитивных функций.....	24
1.2.3. Изменение физической работоспособности и выносливости.....	26
1.2.4. Риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.....	28
1.2.5. Развитие метаболических нарушений.....	32
1.3 Производные ГАМК – потенциальные лекарственные препараты для коррекции последствий преэклампсии у потомства	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
ГЛАВА 3. РАННИЕ ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА	55
3.1. Изменение артериального давления и уровня белка в моче, вынашивание и родоразрешение крыс с экспериментальной преэклампсией.....	55
3.2. Анализ психического развития потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией.....	58
3.3. Исследование физической работоспособности потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией.....	62

3.4. Состояние липидного и углеводного обменов, выделительной функции почек у потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией.....	65
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ (С 40 по 70 ДЕНЬ ЖИЗНИ) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ГАМК НА ПОСЛЕДСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА.....	69
4.1. Оценка действия сукцикарда, салифена и фенибута на эмоциональное состояние и когнитивные функции потомства крыс с экспериментальной преэклампсией.....	69
4.1.1. Влияние ранней фармакологической коррекции исследуемыми производными ГАМК на тревожность потомства крыс с ЭП	70
4.1.2. Влияние сукцикарда, салифена и фенибута на компульсивное и депрессивное поведение потомства крыс с экспериментальной преэклампсией.....	87
4.1.3. Исследование когнитивных функций потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, которому вводили производные ГАМК.....	94
4.2. Оценка влияния сукцикарда, салифена и фенибута на физическую работоспособность потомства крыс с экспериментальной преэклампсией.....	108
4.3. Влияние исследуемых производных ГАМК на метаболические нарушения, выделительную функцию почек и уровень С-реактивного белка у потомства разного возраста от крыс с экспериментальной преэклампсией.....	121
4.3.1. Состояние углеводного обмена у потомства разного возраста от крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего исследуемые производные ГАМК.....	122

4.3.2. Состояние липидного обмена и уровень С-реактивного белка у потомства разного возраста от крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего исследуемые производные ГАМК.....	128
4.3.3. Влияние производных ГАМК на выделительную функцию почек у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией.....	134
4.4. Оценка оксидантного, антиоксидантного статусов и резистентности эритроцитов у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего сукцикард, салифен и фенибут.....	137
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПОЗДНЕЙ (С 24 ПО 25 МЕСЯЦ ЖИЗНИ) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ГАМК НА ПОСЛЕДСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА.....	151
5.1. Анализ психоэмоционального статуса и когнитивных функций потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, которому вводили сукцикард, салифен и фенибут.....	151
5.2. Изменение физической работоспособности потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего сукцикард, салифен и фенибут.....	162
5.3. Оценка влияния исследуемых производные ГАМК на состояние липидного и углеводного обменов у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией.....	166
5.4. Оксидантный и антиоксидантный статус потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, которому вводили сукцикард, салифен и фенибут.....	172
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	178
ВЫВОДЫ.....	187
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	189
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	191
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	193

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) – это тяжелое мультисистемное заболевание, которое затрагивает около 3-5 % беременностей во всем мире. Симптомокомплекс данного осложнения беременности составляют гипертония *de novo* (АД больше 140/90 мм рт. ст.), протеинурия (больше 300 мг/ сутки) и/ или возникновение отёков после 20 недели гестации [Гребенник Т.К., Павлович С.В., 2011; Wallis A.B. et al., 2008; Duley L., 2009; Lowe S.A. et al., 2009; Abalos E. et al., 2013; Ananth C.V. et al., 2013; Ramma W., Ahmed A., 2014; Ahmed A. et al., 2016; Phipps E.A. et al., 2019].

ПЭ способствует развитию неблагоприятных последствий у матери и ребенка на разных этапах жизни. По литературным данным у таких детей повышен риск формирования нарушений со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и других систем на ранних и поздних стадиях постнатального онтогенеза [de Souza Rugolo L.M.S. et al., 2012; Bertagnolli M. et al., 2016; Maher G.M. et al., 2017; Lu H.Q. et al., 2019b].

Подобные осложнения ПЭ, очевидно, связаны с аномальной плацентацией и эндотелиальной дисфункцией, которая сопровождается преобладающим действием прокоагулянтных факторов и вазоконстрикторов, уменьшением синтеза клеточных дезагрегантов (простациклин, оксид азота (NO), брадикинин и др.) и вазодилататоров. При этом наблюдается ухудшение маточно-плацентарного кровотока, которое приводит к уменьшению передачи питательных веществ плоду и гипоксии. Последняя способствует снижению образования АТФ, развитию ацидоза и активации свободнорадикальных процессов [Галина Т.В. и др., 2017; Ahmed A. et al., 2016; El-Sayed A.A.F., 2017; Jim B., Karumanchi S.A., 2017; Phipps E.A. et al., 2019; Travaglini A. et al., 2019]. Во время критических периодов развития плода все эти факторы оказывают негативное влияние на формирующиеся органы и ткани ребенка, вызывая нарушение их функционирования на постнатальном этапе онтогенеза

[Stojanovska V. et al., 2016]. Клинически это может проявляться разнообразными заболеваниями нервной системы, например, генерализованным тревожным, паническим, обсессивно-компульсивным расстройствами, депрессией и когнитивной дисфункцией [Morsing E., Maršál K., 2014; Dachew B.A. et al., 2018; Nalivaeva N.N. et al., 2018; Maher G.M. et al., 2019]. Со стороны сердечно-сосудистой системы у таких детей в зрелом и старческом возрасте наблюдается повышенный риск развития гипертонической и ишемической болезни, инсульта [Davis E.F. et al., 2012a; Lawlor D.A., Fraser A., 2012; Dang F. et al., 2016; Sacks K.N. et al., 2018]. ПЭ у матери способствует формированию эндокринно-метаболических расстройств у потомства, приводя к ожирению, гиперлипидемии и сахарному диабету [Washburn L. et al., 2013; Levy D.P. et al., 2017].

На сегодняшний день не существует лекарственных препаратов с доказанной эффективностью для коррекции постгипоксических нарушений у детей в ближайшие и отдаленные периоды онтогенеза, не разработана стратегия лечения осложнений, возникающих у потомства, рожденного матерями с ПЭ. Поэтому поиск безопасных и эффективных веществ для их фармакологической коррекции является актуальным в педиатрической и терапевтической практике.

Было показано, что производные ГАМК обладают эндотелио-, кардио- и нейропротекторным действиями, оказывают антигипоксическое, антиоксидантное, вазодилатирующее и антитромботическое действия. Вещества этой группы способствуют активации окислительного фосфорилирования, улучшают утилизацию глюкозы и стабилизируют мембраны клеток [Воронина Т.А., 2009; Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е., 2014; Бурчинский С.Г., 2015; Востриков В.В., 2017; Ордян Н.Э. и др., 2019; Tyurenkov I.N. et al., 2014, 2016], что предполагает возможность использования производных ГАМК для коррекции ранних и поздних осложнений ПЭ у потомства.

Степень разработанности проблемы

На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных проблемам этиопатогенеза ПЭ, а также ее последствий для здоровья детей, рожденных матерями с этим осложнением беременности [Beausejour A. et al., 2007; Davis E.F. et al., 2012a, 2012b; de Souza Rugolo L.M.S. et al., 2012; Lawlor D.A. et al., 2012; Washburn L. et al., 2013; Bertagnolli M. et al., 2016; Dang F. et al., 2016; Maher G.M. et al., 2017; Levy D.P. et al., 2017; Geldenhuys J. et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2018; Doua Y. et al., 2019; Lu H.Q., Hu R. 2019b; Travaglino A. et al., 2019]. Внутриутробное гипоксическое повреждение во время критических периодов развития плода, сопряженное с наличием ПЭ у матери, ассоциируется с высокой вероятностью формирования у ребенка заболеваний нервной, сердечно-сосудистой систем, эндокринной, иммунной, дыхательной, мочеполовой и других систем в ранние и отдаленные периоды постнатального онтогенеза [de Souza Rugolo L.M.S. et al., 2012; Lin S. et al., 2015; Bokslag A. et al., 2016; Pinheiro T.V. et al., 2016; Stojanovska V. et al., 2016; Maher G.M. et al., 2017; Lu H.Q. et al., 2019b].

Поскольку на сегодняшний день отсутствуют лекарственные препараты для коррекции постгипоксических нарушений у детей, поиск веществ, ограничивающих последствия ПЭ у потомства в различные периоды постнатального развития, является актуальным.

На кафедре фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ уже длительное время изучают фармакологические свойства производных ГАМК. Было выявлено, что фенибут улучшает маточно-плацентарное кровообращение и вазодилатирующую функцию эндотелия, обладает антиоксидантным действием, способствует повышению показателей физического развития и мнестических функций потомства [Карамышева В.И., 2014]. Соединение под лабораторным шифром РГПУ-242 обладает эндотелиопротекторными свойствами и ограничивает повреждающее действие экспериментальной преэклампсии (ЭП) на потомство [Михайлова Л.И., 2014; Тюренков И.Н. и др., 2012].

Ордян Н.Э. и соавт. было показано, что фармакологическая коррекция производным ГАМК салифеном после перинатального гипоксического воздействия приводила к улучшению психоэмоционального состояния и положительно влияла на рефлекторную активность крысят [Ордян Н.Э. и др., 2017, 2019], что, вероятно, связано с антиоксидантным, эндотелио- и гравидопротекторным действием данного вещества [Резникова Л. Б., 2013; Отеллин А.А. и др., 2015; Tyurenkov I.N. et al., 2013].

Все это указывает на перспективность использования производных ГАМК для коррекции постгипоксических осложнений у потомства, вызванных ЭП.

Цель исследования

Оценка влияния ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК – сукцикардом, салифеном и фенибутом – на ближайшие и отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза у потомства крыс с ЭП.

Задачи исследования

1. Анализ психического развития, физической работоспособности, выделительной функции почек, изменения показателей липидного и углеводного обменов у 40-дневных крысят, рожденных самками с физиологической беременностью и ЭП.

2. Изучение эмоционального состояния у потомства в возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев от крыс с ЭП при ранней (с 40 по 70 день жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом.

3. Исследование когнитивных функций у 3-, 6-, 12- и 18-месячного потомства крыс с ЭП, которому в пубертатном периоде вводили сукцикард, салифен и фенибут.

4. Анализ изменения физической работоспособности в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев у потомства, рожденного крысами с ЭП и получавшего сукцикард, салифен и фенибут в adolescentном периоде.

5. Оценка показателей углеводного, липидного обменов, уровня С-реактивного белка (СРБ) и мочевыделительной функции почек в разные периоды постнатального онтогенеза у потомства от крыс с осложненной беременностью, которому в пубертатном периоде вводили исследуемые

6. Исследование оксидантного и антиоксидантного статуса, резистентности эритроцитов к действию соляной кислоты у потомства в возрасте 8, 14 и 20 месяцев, рожденного крысами с ЭП и получавшего сукцикард, салифен, фенибут с 40 по 70 день жизни.

7. Изучение влияния поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологической коррекции исследуемыми производными ГАМК на психоэмоциональный статус, когнитивные функции, физическую работоспособность, диурез, состояние углеводного и липидного обменов, концентрацию СРБ, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) у потомства крыс с осложненной беременностью.

Научная новизна исследования

Впервые получены сведения о действии ранней (с 40 по 70 день жизни) и поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом на последствия ЭП у потомства в разные периоды постнатального онтогенеза. У крыс, которым вводили исследуемые вещества в пубертатном возрасте, отмечалось улучшение эмоционального состояния, когнитивных функций, физической работоспособности, показателей углеводного и липидного обменов, экскреторной функции почек, состояния АОС в ближайшие и отдаленные периоды постнатального онтогенеза. Фармакологическая коррекция с 24 по 25 месяц жизни производными ГАМК способствовала уменьшению уровня тревожности, компульсивного и депрессивного поведения, улучшению когнитивных функций и показателей углеводного и липидного обменов. Внутривентрикулярное введение сукцикарда потомству на поздних этапах

онтогенеза оказывало благоприятное влияние на их физическую работоспособность, приводило к ограничению процессов ПОЛ и повышению активности антиоксидантных ферментов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования было выявлено, что у потомства разного возраста, рожденного крысами с ЭП и получавшего в пубертатном периоде и в отдаленные периоды онтогенеза производные ГАМК – сукцикард, салифен и фенибут – улучшаются психоэмоциональное состояние, мышечная сила, аэробно-анаэробная выносливость и координация, мочевыделительная функция почек, показатели липидного и углеводного обменов, антиоксидантного статуса. Наиболее эффективным был сукцикард, что предполагает возможность создания на его основе препарата для коррекции последствий ПЭ у потомства, как на ранних, так и на поздних стадиях индивидуального развития.

Методические подходы к поиску и доклиническому фармакологическому изучению веществ, которые корректируют последствия ЭП у потомства, используются в работе научной лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством ВолгГМУ.

Методология и методы исследования

Исследование было выполнено на потомстве (самцы и самки) (n=443) белых беспородных 3-месячных самок крыс массой 230-250 г с физиологической беременностью и ЭП, которую моделировали заменой питьевой воды на 1,8 % раствор натрия хлорида с 1-го по 21-й день беременности. Анализ психического развития, физической выносливости, экскреторной функции почек, изменения показателей липидного и углеводного обмена осуществляли у крысят в возрасте 40 дней, рожденных самками с физиологической беременностью и ЭП. Изучение влияния ранней и поздней коррекции производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом на психоэмоциональный статус, когнитивные процессы, физическую

работоспособность, выделительную функцию почек, состояние липидного и углеводного обменов, оксидантного и антиоксидантного статуса у потомства проводили с 70 дня жизни потомства до 27 месяцев, используя методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств [Миронов А.Н. et al., 2012] с применением соответствующих методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Поиск среди производных ГАМК веществ, ограничивающих последствия ЭП у потомства, является перспективным направлением создания новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов для коррекции отклонений развития потомства в постнатальном периоде.

2. У 40-дневных крысят, рожденных самками с ЭП, наблюдались нарушения психического развития, физической работоспособности, выделительной функции почек, изменения показателей углеводного обмена.

3. У потомства, рожденного крысами с ЭП и получавшего с 40 по 70 день жизни сукцикард, салифен, фенибут, отмечался более низкий уровень тревожности и лучшие показатели кратковременной и долговременной памяти по сравнению с животными группы негативного контроля в 3, 6, 12 и 18 месяцев.

4. Исследуемые производные ГАМК увеличивают физическую работоспособность на ранних и поздних этапах онтогенеза у самцов и самок от крыс с ЭП.

5. Ранняя фармакологическая коррекция сукцикардом, салифеном и фенибутом способствует улучшению экскреторной функции почек, ограничению ПОЛ и увеличению активности антиоксидантных ферментов у животных, рожденных самками с ЭП, в 8, 14 и 20 месяцев, показателей углеводного и липидного обменов в 3, 6, 12 и 18 месяцев – у получавших сукцикард.

6. Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 25 месяц жизни) исследуемыми производными ГАМК приводила к улучшению

психоэмоционального статуса, когнитивных функций, показателей углеводного и липидного обменов потомства опытных групп. Увеличение физической работоспособности и состояния АОС отмечалось у животных, которым вводили сукцикард.

Личный вклад

Автором был осуществлен анализ литературных данных по теме диссертации, выполнена экспериментальная часть работы, проведены статистическая обработка и описание результатов исследования. При написании диссертационной работы автор принимал участие в формулировке задач, выводов и практических рекомендаций.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием высокотехнологичного оборудования, адекватных современных методов и критериев статистической обработки данных. Материалы работы докладывались и обсуждались на Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина "Достижения современной фармакологической науки" (Рязань, 2018), 76-й, 77-й и 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2018, 2019, 2020 (диплом III степени)), LXXX Ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019» (Санкт-Петербург, 2019, диплом II степени).

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 8 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 6 – индексируются в базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 228 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав

собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 289 источников, из них 71 отечественных и 218 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 49 таблицами и 42 рисунками.

ГЛАВА 1. РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ДЕТЕЙ. ПОИСК ВЕЩЕСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Возможные патогенетические механизмы развития преэклампсии

На сегодняшний день существует большое количество исследований, свидетельствующих о том, что в развитии ПЭ задействовано множество причин: генетическая, эндокринная, иммунологическая, связанная с дисфункцией эндотелия и другие.

Согласно одной из теорий, возникновение этого осложнения беременности генетически запрограммировано. Обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм гена растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt1) является основным молекулярным дефектом, способствующим развитию ПЭ [Gray K.J. et al., 2018]. Кроме того, при этом осложнении беременности снижается экспрессия гена *KIR3DL2*, который необходим для адекватной инвазии трофобласта в начале гестации [Yusrizal F. et al., 2014]. Изменение экспрессии длинных некодирующих РНК, участвующих в регуляции клеточного цикла, метилировании ДНК, апоптозе и ангиогенезе, также способствует развитию ПЭ [Moradi M.T. et al., 2019].

По данным современной литературы, в этиопатогенезе ПЭ значительную роль играют такие гормоны и гормональные системы, как кортизол, мелатонин, адреналин, норадреналин, вазопрессин, предсердный и мозговой натрийуретический пептиды, ренин-ангиотензин-альдостероновая система [Salustiano E.M.A. et al., 2013; Bakacak M. et al., 2015; Zhou S.-S. et al., 2016; Malha L. 2018; Dou Y. et al., 2019; Ghomian N. et al., 2019; Jayasuriya N.A. et al., 2019; Procopciuc L.M. et al., 2019] (Рисунок 1).

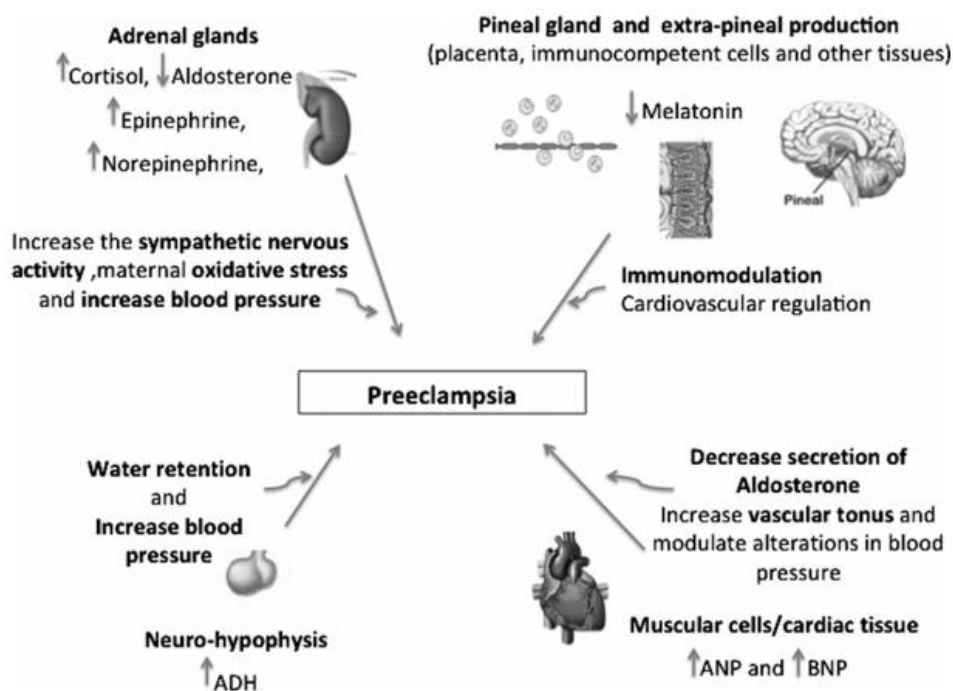


Рисунок 1 – Схема возможных гормональных нарушений при преэклампсии [Salustiano E.M.A. et al., 2013].

Примечание: *ADH* – антидиуретический гормон (вазопрессин), *ANP* – предсердный натрийуретический пептид, *BNP* – мозговой натрийуретический пептид.

Многие исследователи считают, что изменения в иммунной системе могут способствовать развитию ПЭ. Вследствие aberrантной активации врожденных иммунных клеток и дисбаланса дифференцировки подмножеств Т-клеток, создающих цитотоксическую среду в утробе матери, наблюдается дисрегуляция иммунных реакций [Geldenhuis J. et al., 2018]. В организме беременной нарушается толерантность к отцовским аллоантигенам, представленным клетками трофобласта, что приводит к формированию системной воспалительной реакции [Luppi P., DeLoia J.A., 2006; Beausejour A. et al., 2007; Geldenhuis J. et al., 2018; Lu Q.H. et al., 2019a]. Было обнаружено, что в плаценте беременных с ПЭ увеличивается экспрессия толл-подобных рецепторов TLR-3 и TLR-4, участвующих в активации клеточного иммунного ответа [Pineda A. et al., 2011]. В периферической крови женщин с этим осложнением беременности уменьшается число регуляторных Т-клеток и повышается количество натуральных киллеров, что может привести к

выкидышу [Borzychowski A.M. et al., 2005; Krizan J. et al., 2009; Boij R. et al., 2015].

Одно из центральных мест в развитии ПЭ занимает эндотелиальная дисфункция, которая возникает вследствие высвобождения из ишемизированной плаценты факторов, повреждающих эндотелий [Sircar M. et al., 2015; Tomimatsu T. et al., 2016, 2019; Boeldt D. et al., 2017; El-Sayed A.A.F., 2017; Phipps E.A. et al., 2019]. В дальнейшем это приводит к уменьшению синтеза вазодилататоров и клеточных дезагрегантов (простациклин, NO, брадикинин и др.) и преобладающему действию вазоконстрикторов, возрастанию уровня фибриногена, вязкости и свертываемости крови беременной [Сюндюкова Е.Г. и др., 2014].

По современным представлениям, патогенез данного осложнения беременности включает в себя две стадии. Первая характеризуется абнормальной плацентацией и поступлением плацентарных факторов в материнский кровоток. Отличительной особенностью второй стадии считается развитие эндотелиальной дисфункции и системной воспалительной реакции. У беременной женщины наблюдаются гипертония и протеинурия. Кульминацией этой стадии является спазм сосудов головного мозга, и преэклампсия может перейти в эклампсию [Hladunewich M. et al., 2007; Ahmed A. et al., 2016; Tomimatsu T. et al., 2019] (Рисунок 2).

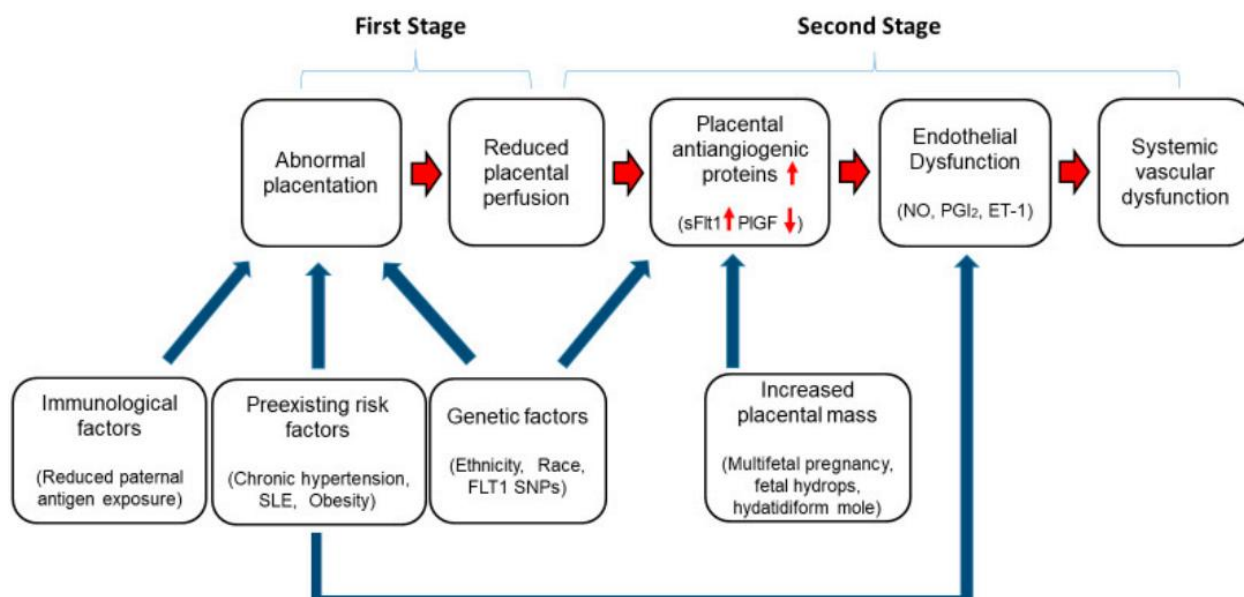


Рисунок 2 – Двухэтапная теория патофизиологии преэклампсии [Tomimatsu T. et al., 2019].

Примечание: ET-1 – эндотелин-1, Flt1 SNPs – однонуклеотидный полиморфизм гена Flt1, NO – оксида азота, PGI₂ – простаглицлин, PlGF – плацентарный фактор роста, sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1, SLE – системная красная волчанка.

Период плацентации начинается с третьей недели развития эмбриона и заканчивается на восемнадцатой неделе гестации. Он сопровождается образованием сосудистой сети плаценты и проникновением трофобласта в эндометрий и спиральные артерии [Смирнова Т.Л., 2008]. Последние подвергаются процессу ремоделирования: их эндотелий, внутренняя эластическая мембрана и гладкомышечные клетки замещаются клетками трофобласта [Burton G.J. et al., 2009; Brosens I. et al., 2011; Chaiworapongsa T. et al., 2014a; Mayrlink J. et al., 2018]. При вскрытии просвета сосудов формируется межворсинчатое пространство, заполненное материнской кровью, что способствует обеспечению плода питательными веществами и кислородом.

В патологических случаях ремоделирование спиральных артерий может быть частичным, полностью отсутствовать или даже сопровождаться обструктивными поражениями сосудов. Выявлено, что у женщин с преэклампсией около 30-50% маточных артерий не трансформируется

[Granger J.P. et al., 2001]. Кроме того, распространенными изменениями плаценты при этом осложнении беременности являются склеротическое сужение артерий и артериол, отложение фибрина, которые способствуют плацентарной гипоперфузии и ишемии [Hecht J.L. et al., 2016].

Отсутствие трансформации мышечного слоя спиральных артерий эндометрия за счет неполной инвазии трофобласта при ПЭ приводит к снижению маточно-плацентарного кровотока и гипоксии [Phipps E.A. et al., 2019]. Было показано, что ПЭ у матери сопровождается повышенной экспрессией мРНК индуцируемых гипоксией факторов HIF1 α и HIF2 α , которые регулируют синтез эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и NO-синтазы [Rajakumar A. et al., 2003; Rath G. et al., 2014; Harati-Sadegh M. et al., 2018]. У беременных мышей при сверхэкспрессии HIF1 α присутствовали признаки, сопутствующие ПЭ: увеличение АД, протеинурия, гломерулярный эндотелиоз, HELLP-синдром (гемолиз, повышенные печеночные ферменты и низкое количество тромбоцитов) и повышение уровня антиангиогенных факторов, таких как, sFlt1 и растворимый эндоглин (sENG) [Tal R. et al., 2010].

Дефект ремоделирования спиральных артерий ведет к повторяющейся ишемии-реперфузии [Burton G.J. et al., 2009], что способствует развитию окислительного стресса. При ПЭ наблюдается дисбаланс про- и антиоксидантов в пользу первых [Aouache R. et al., 2018; Rana S. et al., 2019]. Показано увеличение продуктов перекисного окисления липидов и карбонильных производных белков в плацентах женщин с этим с этим осложнением беременности по сравнению со здоровыми [Vanderlelie J. et al., 2005]. Это может быть связано со снижением активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы [Shaker O.G., Sadik, N.A., 2013; Can M. et al., 2014]. Кроме того, окислительный стресс вызывает повреждение нуклеиновых кислот. В исследовании *in vitro* обнаружено увеличение числа γ H2AX-

позитивных клеток, полученных из децидуальной оболочки плаценты, при ПЭ (γ H2AX – маркер двуниевых разрывов ДНК) [Tadesse S. et al., 2014].

На гистологическом уровне патологические изменения при ПЭ и эклампсии выражаются в виде значительного поражения эндотелия сосудов различных органов беременной [Hecht J.L. et al., 2017], что может быть обусловлено дисбалансом про- и антиангиогенных факторов. Заболевание характеризуется низкой экспрессией VEGF, плацентарного фактора роста (PlGF) и трансформирующего фактора роста- β (TGF β) с одновременным увеличением содержания sFlt1 и sENG в крови женщины [Powe C.E. et al., 2011; Karumanchi S.A., 2016].

sFlt1 является растворимым сплайс-вариантом мембранного рецептора фактора роста эндотелия VEGFR1, с которым связываются проангиогенные белки VEGF и PlGF [Powe C.E. et al., 2011], а антиангиогенный белок sENG ингибирует TGF β [Romero R. et al., 2008; Vaisbuch E. et al., 2011]. Избыточные уровни sFlt1 и sENG, продуцируемые в материнский кровоток ишемизированной плацентой, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и возникновению симптомов ПЭ [Noori M. et al., 2010], тяжесть которой положительно коррелирует с высокими уровнями этих белков [Venkatesha S. et al., 2006; Lu F. et al., 2007; Li Z. et al., 2007; Szalai G. et al., 2015]. Увеличение соотношения sFlt1/ PlGF является предиктором неблагоприятных клинических исходов при ПЭ [Verlohren S. et al., 2012; Chaiworapongsa T. et al., 2014b].

Выявлено, что sENG может ослаблять регуляцию эндотелиальной синтазы оксида азота, и у женщин с ПЭ снижается количество циркулирующего NO [Pimentel A.M. et al., 2013; Zeng Y. et al., 2015], оказывающего вазодилатирующее действие. Кроме того, в экспериментах *in vitro* было показано, что NO опосредует эффекты PlGF и VEGF [Zhang H.H. et al., 2017].

При ПЭ в плазме беременной увеличивается уровень эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором [Bakrania B. et al., 2017]. Aggarwal

Р.К. и соавт. (2012) обнаружена корреляция между высокими значениями sFlt1, sEng, sFlt1/ PlGF и концентрацией эндотелина-1 [Aggarwal P.K. et al., 2012]. Вероятно, это связано с тем, что длительное повышение уровня sFlt1 способствует увеличению экспрессии мРНК препроэндотелина в почках [Murphy S.R. et al., 2010].

Таким образом, в патогенезе ПЭ принимают участие множество взаимосвязанных друг с другом факторов. В конечном итоге, они способствуют развитию системной эндотелиальной дисфункции у матери и ухудшению кровообращения в системе «мать-плацента-плод». Гипоксическое поражение ребенка во внутриутробном периоде опосредует развитие неблагоприятных последствий этого осложнения беременности у детей на разных этапах жизни.

1.2. Ранние и отдаленные последствия преэклампсии для детей

Литературные данные свидетельствуют о том, что у детей, рожденных матерями с ПЭ, повышен риск формирования нарушений со стороны нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем, как на начальных, так и на поздних стадиях индивидуального развития [de Souza Rugolo L.M.S. et al., 2012; Lin S. et al., 2015; Bokslag A. et al., 2016; Pinheiro T.V. et al., 2016; Stojanovska V. et al., 2016; Maher G.M. et al., 2017; Lu H.Q. et al., 2019b].

1.2.1. Влияние на нейромедиаторные системы

ПЭ характеризуется снижением поступления питательных веществ и кислорода к развивающемуся плоду вследствие ухудшения маточно-плацентарного кровообращения. Мозг чрезвычайно чувствителен к воздействию гипоксии. Последняя во время критических периодов развития ребенка оказывает негативное влияние на рост, дифференцировку и

функционирование нейронов, приводит к нарушению баланса нейромедиаторов, что проявляется различными заболеваниями нервной системы в постнатальном онтогенезе [Тюлькова Е.И. и др., 2011; Nalivaeva N.N. et al., 2018].

ГАМК-ергическая система представляет собой совокупность нервных центров, волокон и синапсов, синтезирующих и выделяющих ГАМК в качестве медиатора. Нормальная функция нейронов основана на жестком балансе между возбуждением и торможением. Последнее в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих обычно и опосредуется ГАМК [Pozdnyakova N., 2017]. При связывании нейромедиатора с рецепторами, происходит стойкая гиперполяризация мембраны нейронов и реализуется процесс торможения. Недостаток кислорода во внутриутробном периоде приводит к деполяризации и возбуждению нервных клеток [Khalilov I. et al., 2003].

Изменения в развитии ГАМК-ергической системы ассоциируются с различными заболеваниями нервной системы у детей в постнатальном онтогенезе. В исследовании Li S. и соавт. (2017) показано, что уменьшение или отсутствие высвобождения ГАМК из эндотелиальных клеток переднего мозга во время эмбриогенеза приводит к сосудистым дефектам и нарушает миграцию и позиционирование корковых интернейронов, что способствует формированию поведенческого дефицита [Li S. et al., 2017]. Кроме того, снижение ГАМК-ергической передачи сигнала в медиальной префронтальной коре и базолатеральной миндалине опосредует снижение коммуникабельности, типичное для аутизма и шизофрении [Paine T.A. et al., 2017].

Гипоксическое повреждение головного мозга плода, характерное для ПЭ, сопровождается дисбалансом между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией, что клинически может проявляться когнитивной дисфункцией и эпилептическими синдромами [Ramamoorthi K. et al., 2011; Wang Y. et al., 2011; Cunha-Rodrigues M.C. et al., 2018].

В экспериментах *in vivo* выявлено, что хроническая неонатальная гипоксия способствует нарушению ГАМК-ергической передачи сигнала в клетки-предшественники олигодендроцитов NG2, обширной их пролиферации и задержке созревания олигодендроцитов, приводя к демиелинизации и диффузному повреждению белого вещества мозга [Zonouzi M. et al., 2015].

Холинергическая система участвует в регуляции таких когнитивных процессов, как внимание, обучение и память. Главным ее нейромедиатором является ацетилхолин, в метаболизме которого задействованы ацетил- и бутирилхолинэстеразы. Последние, помимо своей основной функции – деградации нейромедиатора, играют важную роль в процессах нейритогенеза, аксонального роста, клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки нервных клеток [Appleyard M.E. et al., 1994; Masson P. et al., 2010; Halliday A.C. et al., 2012].

Было показано, что в первые недели жизни новорожденных крысят, матери которых подверглись длительной гипоксии, наблюдается уменьшение активности растворимой и мембраносвязанной форм ацетил- и бутирилхолинэстеразы, что приводит к отставанию развития нервной ткани и возникновению когнитивных нарушений у потомства на ранних и отдаленных стадиях индивидуального развития [Кочкина Е.Г. и др., 2015]. Однако, начиная с конца первого месяца постнатального онтогенеза и до полутора лет у крыс, подвергшихся гипоксическому поражению во внутриутробном периоде, в сенсомоторной коре головного мозга увеличена активность этих ферментов, что приводит к усиленной деградации ацетилхолина [Кочкина Е.Г. и др., 2015; Nalivaeva N.N. et al., 2018]. При дефиците последнего происходит нарушение перевода кратковременной памяти в долговременную, ухудшается внимание, что ведет к быстрой утрате приобретенной информации [Лобзин С.В. и др., 2017].

Кроме того, при значительном снижении функциональной активности холинергической системы происходит задержка клеточной дифференцировки

коры, что в постнатальном периоде может служить причиной поведенческого и когнитивного дефицита [Beer A. et al., 2005; Сташина Е.В. и др., 2017].

Дофаминергическая система принимает участие в регуляции психической деятельности человека и животных [Колотилова О.И. и др., 2014]. Она обеспечивает контроль мотивационных, исследовательских, познавательных процессов, двигательных актов [Отеллин В.А., Арушанян Э.Б., 1989; Сторожук В.М., 2008; Netto S.M. et al., 2002].

Основное количество дофамина находится в хвостатом ядре и скорлупе, составляющих филогенетически более молодые образования (неостриатум) в полосатом теле, меньшее количество – в черной субстанции среднего мозга [Колотилова О.И. и др., 2014]. Аномалии структуры последней ассоциируются с развитием синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [Romanos M. et al., 2010]. Избирательная потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции является основным нейropатологическим признаком болезни Паркинсона [Cacabelos R. et al., 2017].

Гипофункция центральной дофаминергической системы у потомства в пренатальном периоде способствует развитию аутистического поведения и сопровождается снижением уровня тирозингидроксилазы в полосатом теле [Kirsten T.V. et al., 2012]. У новорожденных с неврологическими нарушениями, вызванными тяжелым и/или длительным гипоксическим-ишемическим повреждением головного мозга, наблюдается снижение или отсутствие иммунореактивности к этому ферменту во всех ядрах среднего мозга [Pagida M.A. et al., 2013].

Мезэнцефальные дофаминергические нейроны новорожденного особенно уязвимы при действии длительной гипоксии-ишемии [Pagida M.A. et al., 2013]. Перинатальная гипоксия плода, характерная для многих осложнений беременности, в том числе и ПЭ, приводит к селективным долговременным нарушениям дофаминергической системы мозга, которые сохраняются в зрелом возрасте [Giannopoulou I. et al., 2018].

1.2.2. Нарушение психоэмоционального состояния и когнитивных функций

До 50% детей, рожденных матерями с ПЭ, имеют гипоксические поражения ЦНС, которые клинически проявляются в виде гидроцефалии и микроцефалии, детского церебрального паралича, отставания в умственном развитии и двигательных расстройств [Блинов Д.В., Терентьев А.А., 2013]. У них наблюдаются проблемы с психическим благополучием, трудности при адаптации в социуме [Трухина С.И. и др., 2017; Maher G.M. et al., 2019]. Обнаружено, что у потомства разного возраста, рожденного женщинами с этим осложнением беременности, увеличивается риск развития когнитивных нарушений [Tuovinen S. et al., 2014a; Rätsep M.T. et al., 2016c; Figueiró-Filho, E.A. et al., 2017; Kay V.R. et al., 2019].

Показана связь между наличием ПЭ у матери и возникновением поведенческих отклонений у ребенка. Так, у детей в возрасте 5-12 лет, рожденных женщинами с этим осложнением беременности, увеличивается вероятность развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью по сравнению с потомством от матерей без ПЭ [Mann J.R. et al., 2011; Getahun D. et al., 2013].

Tearne J.E. и соавт. (2015) обнаружили, что гипертезивные расстройства беременности ассоциируются с возникновением экстернализирующего поведения у детей в возрасте 14 лет [Tearne J.E. et al., 2015]. Результаты когортного исследования, включавшего 13 192 ребенка, родившихся в Великобритании с 2000 по 2001 год, показали, что наличие подобной патологии у матери способствует увеличению вероятности формирования расстройств аутистического спектра [Curran E. A. et al., 2017].

У недоношенных детей увеличивается риск возникновения беспокойства и тревоги, эмоциональной дисрегуляции, депрессивных состояний на разных этапах жизни [Arpi E., Ferrari F., 2013; Mahoney A.D. et al., 2013; Dudova I. et al., 2014; Dobson K.G. et al., 2016]. Это может быть

связано с уменьшением объема миндалины, которая участвует в обработке эмоциональных реакций, в том числе страха и тревоги [Nosarti C. et al., 2008].

Кроме того, пренатальный стресс оказывает влияние на экспрессию кортикотропин-рилизинг гормона в паравентрикулярном ядре и миндалине, воздействие которого на ЦНС приводит к возникновению беспокойства, тревоги и страха [Brunton P.J. et al., 2011; Zohar I., Weinstock M., 2011]. В исследовании Wang X. и соавт. (2013) выявлено, что внутриутробная гипоксия, характерная для ПЭ, способствует абнормальному деметилированию гена рецептора кортикотропин-рилизинг гормона, что ведет к тревожному поведению во взрослом возрасте у самцов крыс [Wang X. et al., 2013].

В 15–33% случаев развитие тревожных состояний предшествует возникновению депрессии [Галямина А.Г. и др., 2016]. Была выявлена связь между наличием ПЭ у матери и формированием депрессии у потомства в зрелом и пожилом возрасте [Tuovinen S. et al., 2010, 2012b, 2014b].

Осложненная беременность и задержка внутриутробного развития плода приводят к увеличению риска развития шизофрении на 30% у детей на разных этапах жизни [Eide M.G. et al., 2013; Suvisaari J.M. et al., 2013].

Было показано, хроническая внутриутробная гипоксия способствует возникновению стойких нарушений мозгового кровотока по типу гипоперфузии, что клинически проявляется в синдромах повышенной утомляемости, нервно-рефлекторной возбудимости и вегето-висцеральных нарушениях у новорожденных [Агаева З.А., 2017].

Выявлена ассоциация между гипертоническими расстройствами беременности у матери и отклонениями в социально-когнитивном развитии потомства в 18 месяцев, 3 и 4,5 лет [van Wassenaer A.G. et al., 2011; Wade M., Jenkins J.M., 2016].

В 5-8 лет недоношенные дети, рожденные женщинами с ПЭ, имели более низкий средний вербальный уровень коэффициента интеллекта по сравнению с потомством от здоровых матерей [Morsing E., Maršál K., 2014].

Результаты Западно-Австралийского когортного исследования с участием 1389 детей в возрасте 10 лет от женщин с гипертензивными расстройствами беременности и физиологической гестацией свидетельствуют, что существует связь между наличием подобных заболеваний у матери и снижением вербальных способностей у потомства в тесте словарного запаса Пибоди [Whitehouse A.J.O. et al., 2012]. Rätsep M.T. и соавт. (2016) выявили дефицит рабочей памяти и обработки визуально-пространственной информации у 7-10-летних детей, рожденных женщинами с ПЭ, по сравнению со контрольной группой [Rätsep M.T. et al., 2016c].

Пренатальное воздействие гестационных гипертонических расстройств связано со снижением когнитивных способностей у 18-19-летних мужчин [Ehrenstein V. et al., 2009].

Гипертензивные расстройства во время беременности ассоциируются с более частыми субъективными жалобами на когнитивные нарушения у потомства в зрелом и пожилом возрасте [Tuovinen S. et al., 2010, 2012a, 2013].

1.2.3. Изменение физической работоспособности и выносливости

Снижение кровообращения в системе «мать-плацента-плод» при ПЭ ассоциируется с недостаточным поступлением питательных веществ и кислорода к развивающемуся плоду, и он переходит на анаэробный метаболизм. Избыточное образование лактата приводит к ацидозу. При этом увеличивается проницаемость клеточных мембран и происходит разрушение лизосом, что провоцирует последующее поступление в цитоплазму клетки аутолитических ферментов. Кроме того, гипоксия сопровождается энергодефицитом и окислительным стрессом [Кокоева Ф.Б. и др., 2014]. Все эти процессы могут способствовать разрушению клеток, клеточных структур и ферментов различных органов и тканей развивающегося ребенка [Слепнева Л.В., Хмылова Г.А., 2013]. Возникает задержка внутриутробного роста плода [Кузнецов П.А., Козлов П.В., 2017], а в постнатальном периоде наблюдается

отставание в физическом развитии, увеличивается вероятность формирования метаболических нарушений, заболеваний нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [Davis E.F. et al., 2012a, 2012b; de Souza Rugolo L. M. S. et al., 2012; Lawlor D.A. et al., 2012; Washburn L. et al., 2013; Morsing E., Maršál K., 2014; Dang F. et al., 2016; Levy D.P. et al., 2017; Maher G.M. et al., 2017; Dachew B.A. et al., 2018; Nalivaeva N.N. et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2018, 2019], что приводит к снижению физической выносливости на ранних и поздних этапах онтогенеза.

Согласно Михайлову С.С. (2013) организм использует три последовательных пути получения АТФ при совершении мышечной работы. Первый – креатинфосфатный – реализуется на 1-2 секунде после начала деятельности и сохраняет максимальную мощность в течение 8-10 секунд. Ключевая роль на этом этапе принадлежит ферменту креатинфосфокиназе. Второй путь – гликолитический – начинается на 20-30 секунде совершения работы и сопровождается образованием молочной кислоты под действием лактатдегидрогеназы, время максимальной эффективности – 2-3 минуты. Третий путь получения АТФ – аэробный гликолиз – происходит на 3-4 минуте физической деятельности [Михайлов С.С., 2013].

Обнаружено, что при перинатальной гипоксии у детей в сыворотке крови повышается общий уровень креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы [Булатов В.П. и др., 2008]. Количество последнего фермента в сыворотке плодов с внутриутробным ограничением роста от матерей с ПЭ также значительно увеличивается по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о повреждении мембран клеток, в том числе скелетных мышц [Dasaј R. et al., 2018].

Снижение рН в миоцитах способствует нарушению процесса электромеханического сопряжения и работы сократительного аппарата [Розенфельд А.С., Рямова К., 2016].

В экспериментальном исследовании Durán-Carabali L.E. и соавт. (2017) показано, что у 3-дневных крысят, подвергшихся длительному

перинатальному гипоксическому воздействию, уменьшается площадь поперечного сечения волокон двуглавой мышцы плеча и передней большеберцовой мышцы, а также отмечаются повреждения головного мозга и сенсомоторные нарушения, которые аналогичны таковым у недоношенных детей [Durán-Carabali L.E. et al., 2017].

Пренатальный стресс приводит к уменьшению физической выносливости у потомства [Беляева Л.Е. и др., 2018]. У крыс, подвергшихся внутриутробной гипоксии, наблюдалось снижение координации на 30 день постнатального онтогенеза по сравнению со здоровым потомством, что, вероятно, связано с деструктивными изменениями в сенсомоторной коре [Ghotbeddin Z. et al., 2018].

Кроме того, дополнительные физические нагрузки в условиях ухудшения здоровья способствуют снижению работоспособности организма. Так, аэробные тренировки вызвали ухудшение работы сердца с одновременным увеличением выработки активных форм кислорода у 10-недельного потомства с внутриутробным ограничением развития, вызванным гипоксией на 15 день беременности у крыс Sprague-Dawley [Reyes L.M. et al., 2015].

1.2.4. Риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы

По литературным данным у потомства, рожденного женщинами с ПЭ, увеличивается вероятность формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза [Lewandowski A.J. et al., 2013; Herrera-Garcia G. et al., 2014; Washburn L.K. et al., 2015; Herzog E.M. et al., 2017a; Alsnes I.V. et al., 2017; Giachini F.R. et al., 2017; Peixoto A.B. et al., 2017; Goffin S.M. et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2018; Fox R. et al., 2019].

Такие дети имеют различные нарушения развития сердца и сосудов. В популяционном исследовании, включавшем 1942072 ребенка, родившихся в

Квебеке в период с 1989 по 2012 год, было показано, что ПЭ увеличивает риск возникновения врожденных пороков сердца у новорожденных (16,7/1000 случаев по сравнению с 8,6/1000 в группе младенцев, рожденных здоровыми женщинами) [Auger N. et al., 2015]. Обнаружено, что раннее начало ПЭ (до 34 недели гестации) повышает вероятность развития дефектов предсердно-желудочковой перегородки в 15 раз [Brodwall K. et al., 2015].

Выявлено, что наличие ПЭ у матери влияет на относительную толщину стенки и меньший конечный диастолический объем левого желудочка, что может служить ранним признаком его концентрического ремоделирования и повлиять на функцию сердца ребенка в отдаленные периоды жизни [Timrka S. et al., 2016]. У детей в возрасте 5-8 лет от женщин с ПЭ был меньший по сравнению с контрольной группой размер сердца, а частота сердечных сокращений – выше [Fugelseth D. et al., 2011].

Согласно экспериментальному исследованию Wang L. и соавт. (2014) внутриутробное гипоксическое поражение, которое моделировали в разные временные промежутки – с 3 по 21 день гестации и с 9 по 21 день беременности – приводит к увеличению экспрессии коллагена I и III типов и способствует патологическим структурным изменениям в сердце у взрослого потомства [Wang L. et al., 2014].

В исследовании Herzog E.M. и соавт. (2017) выявлена связь между ПЭ у матери и меньшей площадью вен пуповины и толщиной их стенок, что служит ранним показателем развития сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных [Herzog E.M. et al., 2017a].

У детей 7-10 лет от женщин с этим осложнением беременности наблюдается абнормальное мозговое кровообращение: увеличение регионарного объема мозжечка, височной доли, ствола и миндалина сопровождается уменьшением радиуса сосудов в затылочной и теменной долях [Rätsep M.T. et al., 2016a]. Это может играть роль в изменении функционирования головного мозга, увеличивая риск возникновения

инсульта в отдаленные периоды онтогенеза [Dang F. et al., 2016; Rätsep M. T. et al., 2016b].

Потомство, рожденное женщинами с ПЭ, имеет повышенное АД. По данным метаанализа у детей от таких матерей, систолическое АД выше на 2,39 мм рт.ст., диастолическое – на 1,35 мм рт.ст., чем у детей от женщин с нормотензивной беременностью, что может увеличить вероятность развития ишемической болезни сердца и инсульта во взрослом возрасте на 8% и 12% соответственно при сохранении этой тенденции [Davis E.F. et al., 2012a]. Среди подростков, рожденных женщинами с ПЭ, наблюдалось увеличение давления в легочной артерии на 30% от нормальных значений с одновременным снижением поток-опосредованной дилатации. Это способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний на поздних этапах индивидуального развития [Jayet P.-Y. et al., 2010].

Подобные осложнения ПЭ могут быть связаны с дисбалансом антиангиогенных и ангиогенных факторов у матери, полиморфизмом генов, эпигенетическими факторами и изменением экспрессии микроРНК [Lewandowski A.J. et al., 2014; Sartori C. et al., 2016; Herzog E.M. et al., 2017b; Yu G.Z. et al., 2018].

В исследовании Yu G.Z. и соавт. (2016) у детей, рожденных женщинами с гипертоническими расстройствами беременности, снижался потенциал васкулогенных клеток *in vitro* и наблюдалось патологическое постнатальное микрососудистое ремоделирование к 3 месяцу жизни. При этом степень снижения общей плотности сосудов у ребенка была обратно пропорциональна уровню sFlt-1 и прямо пропорциональна количеству PlGF и VEGF в материнской крови при рождении [Yu G.Z. et al., 2016].

При изучении уровней sFlt1 и sENG у недоношенных детей в возрасте 25 лет было выявлено увеличение концентрации этих показателей в крови, которое сопровождалось функциональными и структурными изменениями микроциркуляторного русла, снижением плотности капилляров, а также наличием артериальной гипертензии. Кроме того, гипертензивные

расстройства беременности у матери ассоциировались с дополнительным повышением уровня sFlt1 у детей, рожденных раньше срока [Lewandowski A.J. et al., 2014].

Полиморфизм белков также может играть роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у потомства от женщин с ПЭ. Обнаружено, что в плацентах матерей с этим осложнением беременности наблюдается полиморфизм белка Клото (мутация -744 G/A) (OR (95% ДИ) = 3,00 (1,02-8,81)), оказывающего влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, процессы вазодилатации и ангиогенеза. При этом, экспрессия различных изоформ Клото была ниже в плацентах женщин с ПЭ по сравнению с контрольной [Giannubilo S. R. et al., 2013].

Внутриутробная гипоксия вызывает эпигенетическую репрессию гена глюкокортикоидного рецептора путем гиперметилирования его промотора в развивающемся сердце потомства мужского пола, что повышает восприимчивость сердца к ишемии и реперфузионному повреждению при воздействии неблагоприятных факторов на разных этапах жизни [Xiong F. et al., 2016; Lv J. et al., 2019].

Гипоксия плода, характерная для ПЭ, усиливает метилирование CpG сайтов связывания транскрипционного фактора Sp1 и сайта связывания фактора роста раннего ответа Egr-1 у промотора гена протеинкиназы Cε, что вызывает его репрессию в развивающемся сердце [Chen M. et al., 2013]. Вследствие этого в постнатальном онтогенезе у потомства снижается устойчивость кардиомиоцитов к действию гипоксии-реоксигенации, поскольку активация протеинкиназы Cε активными формами кислорода приводит к открытию митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и блокаде митохондриальной поры [Маслов Л.Н. и др., 2015].

Результаты количественной ПЦР в реальном времени показали, что в эндотелиальных клетках пупочной вены человека HUVEC (human umbilical vein endothelial cell), полученных у детей от матерей с ПЭ, отмечалось изменение экспрессии импринтированных генов *DLK1* (delta like non-canonical

Notch ligand 1) и MEG3 (maternally expressed 3) вследствие гиперметилирования межгенной области дифференциального метилирования по сравнению с контрольной группой, что сопровождалось более низкой экспрессией эндотелиальной синтазы оксида азота и VEGF, а также более высокой экспрессией эндотелина-1 [Yu Y.C. et al., 2019].

В исследовании, выполненном на 57 образцах HUVEC, показано, что гипертензивные расстройства беременности способствуют изменению профиля микроРНК-146а эндотелиоцитов потомства. Повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а при рождении ассоциировался с пониженной способностью клеток к образованию сосудов *in vitro* и прогнозировал закономерности формирования микрососудов в течение первых трех месяцев жизни детей [Yu G.Z. et al., 2018].

1.2.5. Развитие метаболических нарушений

На сегодняшний день есть исследования, свидетельствующие о том, что воздействие ПЭ во внутриутробный период развития ребенка повышает риск возникновения у него эндокринных заболеваний и метаболических нарушений на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза, которые могут проявляться в виде ожирения, дислипидемий и сахарного диабета [Токбергенова С.М. и др., 2013; Wu C.S. et al., 2009; Washburn L. et al., 2013; Lin S. et al., 2015; Levy D.P. et al., 2017].

В исследовании Альбакасовой А.А. и соавт. (2012) показано, что у новорожденных с синдромом внутриутробной задержки развития в сыворотке значительно увеличивался уровень общего холестерина (ОХ), наблюдалась выраженная триглицеридемия и снижался уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) по сравнению со здоровыми детьми, что способствовало повышению индекса атерогенности в 2 раза [Альбакасова А.А. и др., 2012]. У детей с гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС, вызванным анте- и/или интранатальной гипоксией,

выявлено изменение липидного состава плазмы и эритроцитов, проявляющееся накоплением лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот [Ледяйкина Л. В. и др., 2019]. При перинатальной гипоксии во время родов у детей происходит комплексное нарушение метаболизма, которое выражается в развитии ацидоза и дисбаланса триглицеридов (ТГ) и ОХ в крови [Токбергенова С.М. и др., 2013; Перепелица С.А., 2017].

В когортном исследовании Levy D.P. и соавт. (2017) выявлено, что среди недоношенных детей, рожденных в период с 1991 по 2013 год, вероятность развития эндокринных и метаболических расстройств была значительно выше, чем среди доношенных. В частности, у преждевременно родившихся детей старше 5 лет чаще наблюдались избыточный вес, ожирение и сахарный диабет I типа [Levy D.P. et al., 2017]. Обнаружено, что подростки мужского пола, преждевременно рожденные женщинами с ПЭ, имеют большие по сравнению с контрольной группой индекс массы тела, окружность талии, толщину подкопулярной кожной складки и процентное содержание жира в организме [Washburn L. et al., 2013].

У 3- и 6-месячного потомства мышей с ПЭ, вызванной введением в хвостовую вену вируса с геном sFlt-1, обнаружен более высокий уровень глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у самок и снижение уровня инсулина у самцов [McDonnold M. et al., 2014]. Пренатальная гипоксия способствует нарушению толерантности к глюкозе у самцов крыс, находившихся на диете с высоким содержанием жира [Shah A. et al., 2016].

При ПЭ недостаточное поступление кислорода к плоду во время критических периодов его развития оказывает отрицательное воздействие на органы и ткани ребенка, что вызывает нарушение их функционирования на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза [Stojanovska V. et al., 2016]. Гестационная гипертензия и внутриутробное ограничение развития плода ассоциируются с увеличением гибели β -клеток, уменьшением их площади в поджелудочной железе и изменением уровня белка mTOR

(mammalian target of rapamycin), регулирующего пролиферацию клеток и их выживание, у потомства [Akharphong B. et al., 2018; Mohan R. et al., 2018].

В развитии метаболических нарушений у потомства в зрелом возрасте большую роль играют эпигенетические механизмы [von Ehr J. et al., 2016]. Прерывистая гипоксия в течение 13-18 дней беременности мышей линии C57BL/6 приводила к инсулинорезистентности, увеличению массы тела, количеству потребляемой пищи, ожирению, ТГ и ОХ у потомства мужского пола. При этом в висцеральной белой жировой ткани повышалось число провоспалительных макрофагов и эпигенетических модификаций. Было идентифицировано 1520 дифференциально метилированных регионов, связанных с 693 генами, отвечающими за регуляцию молекулярных процессов метаболизма и воспаления [Khalyfa A. et al., 2017].

В лимфоцитах плода, выделенных из пуповинной крови 78 и 96 женщин с ПЭ и физиологической беременностью соответственно, было обнаружено изменение степени метилирования некоторых CpG-сайтов дифференциально метилированных регионов генов *MEST* (mesoderm specific transcript) и *DLK1* при осложненной гестации [Wang X. et al., 2017]. Предполагается, что эти гены участвуют в дифференцировке адипоцитов и развитии ожирения [Hajj N.E. et al., 2013].

В пуповинной крови детей, рожденных матерями с ПЭ, наблюдалось снижение уровня метилирования дифференциально метилированных регионов генов гена инсулиноподобного фактора роста 2 IGF2, что может способствовать увеличению риска развития гипертонии, инсульта и ожирение в пожилом возрасте [He J. et al., 2013].

Таким образом, ПЭ оказывает неблагоприятное воздействие на функционирование нейромедиаторных систем, психоэмоциональный статус, когнитивные функции, сердечно-сосудистую систему, приводит к метаболическим нарушениям и уменьшению физической работоспособности потомства, рожденного матерями с этим осложнением беременности.

1.3 Производные ГАМК – потенциальные лекарственные препараты для коррекции последствий преэклампсии у потомства

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что производные ГАМК обладают ноотропным, кардио-, нейро-, эндотелио- и гравидопротекторным эффектами. Они нормализуют метаболические процессы в головном мозге, участвуют в углеводном и аминокислотном обменах, способствуют сопряжению процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, утилизации глюкозы, тем самым устраняя энергодефицит нейронов при гипоксии, стабилизируют мембраны клеток и улучшают мозговое кровообращение [Воронина Т.А., 2009; Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е., 2014; Бурчинский С.Г., 2015; Востриков В.В., 2017; Ордян Н.Э. и др., 2019; Ben-Ari Y. et al., 2007; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Tyurenkov I.N. et al., 2016].

Широко применяемый в клинической практике препарат – производное ГАМК – фенибут, синтезированный в Ленинградском педагогическом институте им. Герцена профессором В.В. Перекалиным, воздействует на ГАМК-ергические рецепторы, облегчая передачу нервных импульсов в ЦНС и, тем самым, улучшая функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей. Оказывает транквилизирующее, психостимулирующее действия [Лапин И.П. и др., 1963; Owen D.R. et al., 2015].

В работе Карамышевой В.И. показано, что фенибут, соединения РГПУ-151 (композиция фенибута с никотиновой кислотой) и РГПУ-152 (композиция фенибута и глутаминовой кислоты) предупреждали увеличение АД и уменьшали протеинурию у самок крыс с ЭП, улучшали маточно-плацентарное кровообращение, микроциркуляцию и вазодилатирующую функцию эндотелия. Это проявлялось в снижении степени и скорости агрегации тромбоцитов, увеличении времени тромбообразования, протромбинового, активированного частичного тромбопластинового, тромбинового времени; снижении концентрации вторичных продуктов ПОЛ и увеличении активности

АОС в головном мозге, плаценте и матке крыс с ЭП. Применение этих производных ГАМК способствовало уменьшению количества случаев постнатальной гибели и ограничивало повреждающее действие ЭП, улучшая показатели физического развития и мнестические функции потомства [Карамышева В.И., 2014].

В экспериментальном исследовании Ордян Н.Э. и соавт. (2019) выявлено, что введение салифена (композиция фенибута и салициловой кислоты, РГПУ-189) в дозе 15 мг/кг в течение 14 дней после гипоксического воздействия двухдневным крысятам, ограничивало поведенческие нарушения у последних в подростковом возрасте [Ордян Н.Э. и др., 2019]. Ранняя фармакологическая коррекция этим производным ГАМК после перинатальной гипоксии оказывала положительное влияние на рефлекторную активность потомства в подростковом периоде [Ordyan N.E. et al., 2017]. Салифен улучшает состояние микроциркуляторного русла крыс после гипоксического воздействия в раннем постнатальном периоде, в частности, влияет на состояние эндотелиоцитов [Отеллин А.А. и др., 2015]. Также было показано, что салифен и цитрокард (цитрат фенибута, РГПУ-147) ингибируют процессы ПОЛ (снижение концентрации МДА в головном мозге, печени и матке) и активируют антиоксидантные ферменты у крыс с ЭП [Tyurenkov I.N. et al., 2013]. Было отмечено более выраженное эндотелиопротекторное и гравидопротекторное действие РГПУ-189 по сравнению с сулодексидом, который используется в клинической практике для лечения преэклампсии [Резникова Л. Б., 2013].

Внутрижелудочное введение соединения РГПУ-147 беременным крысам с ЭП способствует улучшению вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия, что проявляется в увеличении продукции NO при стимуляции ацетилхолином. Цитрокард оказывает положительное влияние на антиоксидантный статус самок с этим осложнением беременности [Резникова Л. Б., 2013]. В условиях ишемии

головного мозга РГПУ-147 способствует сохранению параметров мозгового кровотока [Бородкина, Л.Е., 2009].

Гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) – предшественник ГАМК – и ее натриевая соль используется в качестве лекарственного средства для лечения неврологических и офтальмологических заболеваний, применяются в анестезиологии и интенсивной терапии. Оксibuтират натрия оказывают нейропротекторный, антигипоксический, кардиотропный, седативный, анестетический и миорелаксирующий эффекты [Silberstein S.D., Robbins M.S., 2011; Frucht S.J. et al., 2012; Schep L.J. et al., 2012; Busardò F.P. et al., 2015; Büchele F. et al., 2018].

Группа циклических производных ГАМК – рацетамы – являются психоактивными ноотропными препаратами. Они обладают нейропротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим и антиагрегантным действиями. Предполагается, что вещества этой группы повышают чувствительность метаболитных рецепторов ГАМК, улучшают синаптическую передачу, стимулируют синтез дофамина [Митрохин К.В., Баранишин А.А., 2018]. Одним из важнейших механизмов действия пирацетама, являются увеличение плотности холинорецепторов и активация синтеза ацетилхолина, дефицит которого приводит к нарушению функционирования соответствующей нейромедиаторной системы и может проявляться в виде ухудшения памяти на разных этапах онтогенеза [Востриков В.В., 2015; Кочкина Е.Г. и др., 2015].

Пирацетам, аминалон и ГОМК способствуют формированию памяти, стимулируя созревание структур мозга и образование связей между популяциями нейронов [Митрохин К.В., Баранишин А.А., 2018].

Синтетические аналоги ГАМК габапентин и прегабалин обладают анальгетическим эффектом и используются в качестве лекарственных средств для лечения эпилепсии. Механизм действия препаратов, вероятно, связан со способностью взаимодействовать с потенциал-чувствительными кальциевыми каналами в ЦНС и с модуляцией ГАМК-ергической активности

[Finnerup N.B. et al., 2015; Fornasari D., 2017]. В недавно проведенном исследовании было показано, что под влиянием габапентина увеличивается тормозящее действие ГАМК на активность нейронов фронтальной коры головного мозга [Колик Л.Г., Кожечкин С.Н., 2018].

При изучении противосудорожного действия N-замещенных производных ГАМК выявлено, что наибольшую активность по антагонизму с коразолом проявляют этиловые эфиры N-замещенных-β-аланил-ГАМК. По нейротоксичности эти соединения были сравнимы с противоэпилептическим препаратом сравнения этосуксимином [Казарян С.А. и др., 2019].

По литературным данным литиевая соль ГАМК используются для лечения неврологических и психических заболеваний, нарушений мозгового кровообращения. Соединение повышает стрессоустойчивость и адаптогенность, нормализует содержание L-аргинина в цитозоле и митохондриях мозга крыс, предотвращает стимулирование системы iNOS/NO в гиппокампе [Кадырова Р.Г. и др., 2017].

Было показано, что производное ГАМК пикамилон (никотиноил гамма-аминомасляная кислота) обладает ноотропным, кардио- и эндотелиопротекторными свойствами, оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действия, стимулирует окислительно-восстановительные процессы и повышает потребление нервной тканью кислорода и глюкозы [Ершов И.Н., 2009].

Соединение под лабораторным шифром РГПУ-242 (гидрохлорид метилового эфира 3 (пиридил-3)-гамма-аминомасляной кислоты) ограничивает повреждающее действие на потомство крыс с ЭП, что, вероятно, связано с его эндотелиопротекторными свойствами [Тюренков И.Н. и др., 2012]. При введении РГПУ-242 самкам с ЭП в период гестации наблюдалось снижение АД, концентрации белка в моче, уменьшение числа мертворождений и постнатальной гибели, улучшение показателей умственного и физического развития у потомства [Михайлова Л.И., 2014].

Еще одно производное ГАМК – гопантенная кислота (пантогам) – применяется при гипоксических и ишемических поражениях ЦНС разного генеза у детей и используется для коррекции двигательных и когнитивных расстройств. Препарат обладает психостимулирующим, умеренным седативным, противосудорожным и детоксикационным действием [Маслова О.И. и др., 2004; Сухотина Н.К. и др., 2004; Немкова С.А. и др., 2015]. Он непосредственно влияет на ГАМК_B-рецепторы, потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС, стимулирует метаболические и биоэнергетические процессы в нервной ткани, влияет на обмен липидов. Было отмечено, что пантогам оказывает положительное влияние на структуру и продолжительность сна новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС [Гребенникова О.В. и др., 2014], на речевые функции детей с алалией [Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., 2013]. Применение пантогама способствует синтезу макроэргических фосфатов и активации тканевого дыхания, снижая энергодефицит нейронов при гипоксии, улучшает утилизацию глюкозы, стимулирует процессы синтеза белка в клетках мозга и стабилизирует функции нейрональных мембран при хронической церебральной ишемии [Воронина Т.А., 2009; Бурчинский С.Г., 2015].

Объединяя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что производные ГАМК обладают политропным механизмом действия и, вероятно, могут оказывать положительное влияние на постнатальное развитие потомства после гипоксических повреждений. Поэтому в качестве потенциальных веществ, на основе которых можно разработать препараты для лечения и предупреждения различных осложнений ЭП у потомства, как на ранних, так и на поздних этапах индивидуального развития, были выбраны сукцикард, салифен и фенибут.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на потомстве белых беспородных 3-месячных крыс массой 230-250 г с физиологической беременностью и ЭП: самцах и самках ($n=443$) в возрасте 40 и 70 дней, 3, 6, 8, 12, 14, 18, 20, 25 и 27 месяцев.

Исследование проводили в три этапа. Первый этап экспериментов был выполнен на потомстве в возрасте 40 дней в количестве 81 особи.

Второй этап проводили на потомстве в количестве 362 особей в возрасте 70 дней, 3, 6, 8, 12, 14, 18 и 20 месяцев.

На третьем этапе эксперименты были выполнены на 25- и 27-месячном потомстве ($n=145$).

Животные были получены ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область). Самки и их потомство находились на общей диете в условиях вивария ВолгГМУ. Содержание и уход за ними осуществляли согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986). Исследование было выполнено в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Протокол экспериментального исследования был одобрен Региональным Исследовательским Этическим Комитетом Волгоградской области: № 2044-2017 от 25 декабря 2017 г.

Были исследованы производные ГАМК сукцикард (композиция 4-фенилпирацетама и янтарной кислоты в соотношении 2:1) (Рисунок 3А), салифен (композиция фенибута и салициловой кислоты в соотношении 2:1) (Рисунок 3Б) и фенибут (гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота) (Рисунок

развитии ЭП у крыс-самок судили по увеличению артериального давления (АД) и белка в моче на 20 день беременности по сравнению с 1 днем.

День рождения крысенка принимался как 1-е сутки жизни. После завершения лактации на 39 день потомство было отсажено от крыс-самок.

На первом этапе экспериментов животные были поделены на группы:

1 – позитивный контроль – потомство (самцы) от крыс без ЭП (n = 20);

2 – позитивный контроль – потомство (самки) от крыс без ЭП (n = 21);

3 – негативный контроль – потомство (самцы) от крыс с ЭП (n = 20);

4 – негативный контроль – потомство (самки) от крыс с ЭП (n = 20).

На втором этапе экспериментов были сформированы следующие группы:

1 – позитивный контроль – потомство (самцы) от крыс без ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 30);

2 – позитивный контроль – потомство (самки) от крыс без ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 29);

3 – негативный контроль – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 30);

4 – негативный контроль – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 30);

5 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее сукцикард в дозе 22 мг/кг (n = 29);

6 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее сукцикард в дозе 22 мг/кг (n = 30);

7 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее салифен в дозе 7,5 мг/кг (n = 31);

8 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее салифен в дозе 7,5 мг/кг (n = 31);

9 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее фенибут в дозе 25 мг/кг (n = 31);

10 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее фенибут в дозе 25 мг/кг (n = 30);

11 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее пантогам в дозе 50 мг (n = 31);

12 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее пантогам в дозе 50 мг (n = 29).

Производные ГАМК с 40 по 70 сутки (в течение 30 дней) внутрижелудочно с помощью зонда вводили потомству от крыс с ЭП, потомство контрольных групп аналогичным способом получало дистиллированную воду. Исследуемые вещества разводили в дистиллированной воде таким образом, что 0,5 мл раствора содержал дозу вводимого вещества на 100 г веса животного. Крысятам контрольной группы дистиллированную воду вводили в объеме 0,5 мл на 100 г веса.

Потомство получало половину эффективной дозы исследуемых веществ для взрослых животных, ранее выявленной при изучении нейро-, эндотелио- и кардиопротекторной, антигипоксической и антиоксидантной активности [Багметова В.В., 2013; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Tyurenkov I.N. et al., 2016; Перфилова В.Н. и др., 2017]. Препарат сравнения пантогам использовали в эффективных дозах по данным литературы [Воронина Т.А., 2009].

На третьем этапе экспериментов выделяли группы:

1 – позитивный контроль – потомство (самцы) от крыс без ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 11);

2 – позитивный контроль – потомство (самки) от крыс без ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 12);

3 – негативный контроль – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 16);

4 – негативный контроль – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее дистиллированную воду (n = 13);

5 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее сукцикард в дозе 44 мг/кг (n = 16);

6 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее сукцикард в дозе 44 мг/кг (n = 10);

7 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее салифен в дозе 15 мг/кг (n = 11);

8 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее салифен в дозе 15 мг/кг (n = 14);

9 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее фенибут в дозе 50 мг/кг (n = 14);

10 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее фенибут в дозе 50 мг/кг (n = 13);

11 – опытная группа – потомство (самцы) от крыс с ЭП, получавшее пантогам в дозе 100 мг (n = 9);

12 – опытная группа – потомство (самки) от крыс с ЭП, получавшее пантогам в дозе 100 мг (n = 6).

Исследуемые производные ГАМК, препарат сравнения и дистиллированную воду потомство получало в течение 30 дней (с 24 по 25 месяц жизни). Вещества разводили в дистиллированной воде, как и на втором этапе. Выбор доз был обусловлен их наиболее выраженной фармакологической активностью у взрослых крыс [Багметова В.В., 2013; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Tyurenkov I.N. et al., 2016; Перфилова В.Н. и др., 2017].

Измерение АД проводили у самок в 1 день и 20 день беременности с помощью прибора неинвазивного измерения давления CODA™ Non-Invasive Blood Pressure System («Kent Scientific Corporation», США). Для этого крысу фиксировали в специальном держателе, помещали на нагреваемую подставку и надевали на хвост животного манжету и датчик, в которые нагнетался воздух и затем медленно стравливался. Прибор автоматически фиксировал АД.

Определение уровня белка в суточной моче. Для сбора суточной мочи крыс-самок помещали в метаболическую клетку («Nalgene», Италия). При

определении общего белка в моче использовали набор реагентов КлиниТест-БМ ПГК («Эко-сервис», 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 проводили в оптических кюветах на спектрофотометре ПЭ-5400В («Экрос», Россия). Результаты рассчитывали согласно формуле:

$$C = C_{\text{станд}} * D_{\text{образец}} / D_{\text{станд}}$$

где $C_{\text{станд}}$ – концентрация белка в калибровочном растворе, $D_{\text{образец}}$ – оптическая плотность опытной пробы на длине волны 600 нм, $D_{\text{станд}}$ – оптическая плотность калибровочной пробы на длине волны 600 нм.

Полученный результат умножали на суточный диурез животного.

Изучение психоэмоционального статуса по выраженности и динамике поведенческих элементов, исследовательского, тревожного, компульсивного и депрессивного поведения, когнитивных функций у потомства крыс с ЭП проводили в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Закапывание шариков», «Порсолта», «Распознавание нового объекта», «Условная реакция пассивного избегания», «Лабиринт Барнс».

Тест «Открытое поле». Исследования проводили на потомстве из первого этапа экспериментов в возрасте 40 дней, из второго этапа экспериментов – в 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев, из третьего этапа экспериментов – в 25 месяцев. Установка Открытое поле (ООО "НПК Открытая Наука", Россия) представляет собой белую круглую камеру с высокими бортами, пол с диаметром 97 см, расчерченный на сектора, имеет отверстия для регистрации исследовательской активности животных. В начале эксперимента крысу помещали в центр поля. Время наблюдения составляло 3 минуты. Животных тестировали в полутемной комнате с дополнительным освещением лампой 60 Вт, расположенной на высоте 1,5 м над центром установки. В тесте Открытое поле регистрировали время выхода из центральной зоны, количество выходов в центральную зону в ходе эксперимента и время, проведенное в ней, число

стоек с опорой и без, число переходов из квадрата в квадрат, число заглядываний в отверстия, количество актов кратковременного и длительного груминга, уринаций и дефекаций [Воронина Т.А. и др, 2012а].

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) проводили на потомстве из первого этапа экспериментов в возрасте 40 дней, из второго этапа экспериментов – в 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев, из третьего этапа экспериментов – в 25 месяцев. Установка ПКЛ (ООО "НПК Открытая Наука", Россия) представляет собой крестообразную платформу с четырьмя длинными, узкими «рукавами» (14 см каждый). Два противоположных «рукава» конструкции имеют вертикальные непрозрачные стенки высотой 30 см, два других являются открытыми. В месте перекреста плоскостей находится центральная зона 14x14 см. Крестообразная арена приподнята над полом на 100 см. Животное помещали на центральную площадку головой к открытому рукаву. Тестирование проводили при обычном освещении в течение 3 минут, фиксировали латентный период выхода из центральной зоны, время, проведенное животным в открытых и закрытых рукавах, число заходов и стойки в них, свешивания с открытых рукавов, время в центральной зоне и количество выходов в нее [Воронина Т.А. и др, 2012а].

Тест «Закапывание шариков» проводили в 2 подхода: первый - с целью ознакомления с клеткой животных помещали на 30 минут в индивидуальные поликарбонатные клетки размером 30x20x20 см для крыс в возрасте 40 и 70 дней и 42x26x15 см для крыс в возрасте 6, 12, 18 и 25 месяцев, заполненные на 5 см плотно утрамбованными опилками. Затем опилки вновь утрамбовывали и раскладывали на них 9 стеклянных шариков диаметром 1,5 см (по схеме 3 на 3, через 5-6 см каждый) для крыс в возрасте 70 дней и 18 шариков (по схеме 6 на 3, через 5-6 см каждый) для крыс в возрасте 6, 12, 18 и 25 месяцев. После этого крысу вновь помещали в знакомую для нее индивидуальную клетку с шариками на 30 минут, по истечении которых подсчитывали количество зарытых (погруженных в подстилку на 2/3 и более) шариков. Перед началом теста для каждой крысы производили замену опилок.

Если крыса закопала хотя бы один шарик, то его относили к животным, выполнившим тест [Witkin J.M., 2008].

В возрасте 18 и 25 месяцев у потомства проводили тест «**Порсолта**» в прозрачных пластиковых цилиндрах (ООО "НПК Открытая Наука", Россия) высотой 45 см и диаметром 20 см, заполненных водой (температура 25°C). В течение 3 минут регистрировали латентный период иммобилизации, количество и время периодов полной неподвижности крыс (полное отсутствие плавательных движений при пассивном удержании животного на воде) [Porsolt R.D., 2000].

У потомства в возрасте 3, 6, 12, 18 и 25 месяцев оценивали рабочую память в тесте «**Распознавание нового объекта**» в следующем варианте: тест проводили в установке Открытое поле. Для этого животных предварительно помещали в нее на 3 минуты, что способствовало привыканию к установке и снижению стрессорного воздействия на поведение крыс. В качестве объектов использовали два металлических цилиндра белого цвета и один цилиндр синего цвета. Они имели одинаковый размер ($d = 6$ см, $h = 11$ см) и вес (385 г). В первую фазу «Ознакомления» крысы изучали два одинаковых незнакомых объекта (белые цилиндры) в течение 4 минут. Регистрировали время исследования каждого из них. Затем на 3 минуты крысу помещали в индивидуальную клетку. Во вторую фазу «Тестовую» объект 2 меняли на другой, одинаковый по форме, но различающийся по цвету (синий). После чего 4 минуты регистрировали время исследования знакомого и нового объектов. Перед началом теста, для каждой последующей крысы, установку и цилиндры протирали спиртом для уничтожения меток и запаха, оставленных предыдущим животным. Для оценки рабочей памяти и исследовательской активности крыс использовали коэффициент дискриминации (Кд), отражающий разницу между временем исследования двух объектов по отношению к суммарному времени исследования их. Увеличение Кд расценивали как повышение когнитивных процессов. Кд рассчитывали для каждой фазы отдельно по формулам:

$$K_d = \frac{\text{Время (Объект2)} - \text{Время (Объект1)}}{\text{Время (Объект2)} + \text{Время (Объект1)}}, \text{ для фазы «Ознакомления»}$$

$$K_d = \frac{\text{Время (Объект Новый)} - \text{Время (Объект Знакомый)}}{\text{Время (Объект Новый)} + \text{Время (Объект Знакомый)}}, \text{ для «Тестовой» фазы}$$

Если крыса в «Тестовую» фазу не проявляла интереса ни к одному объекту, то ее относили к животным с отсутствием исследовательской активности [Воронина Т.А. и др., 2012b].

В тесте «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) оценивали формирование и сохранение памятного следа у потомства в возрасте 3, 6 и 12 месяцев. Установка для обучения УРПИ состоит из двух отсеков, сообщающихся между собой: темного с электрифицированным полом и светлого. Животных по одному помещали в светлую камеру хвостом к входному отверстию в темную камеру (ТК). После захода крысы в ТК животное закрывали и в течение 10 секунд наносили 10 ударов током ($I=0,45$ мА). Далее через сутки после обучения проводили оценку сформированного памятного следа, а сохранность его на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после обучения. Крысу помещали в установку и в течение 3 минут регистрировали латентный период (ЛП) захода в ТК, время нахождения в ТК, число заходов в нее и количество животных от общего числа каждой исследуемой группы, посетивших ТК. В день воспроизведения навыка электро-болевое раздражение не наносили [Воронина Т.А. и др., 2012b].

Тест «Лабиринт Барнс» используется для оценки обучаемости и пространственной памяти у грызунов. Установка «Лабиринт Барнс» (ООО "НПК Открытая Наука", Россия) состоит из круглой арены ($D=122$ см), возвышающейся на 113 см над уровнем пола. По краю арены расположены 17 ложных ($D=9,5$ см) и 1 истинная норка (убежище, 11×30 см), в которой находилось пищевое подкрепление. Перед началом эксперимента крыс подвергали пищевой депривации в течение 24 часов. В последующие дни пища животным была доступна в течение 1 часа сразу после проведения теста. Крысу помещали в темную коробку и размещали в середине установки. Через 10 секунд коробку поднимали и включали зуммер. После того как животное

находило убежище, зуммер отключали. Во время тренировки (в 1, 2, 3 и 4 день) крысы делали 4 забежки, на 5 (исследование кратковременной памяти) и 12 день (исследование долговременной памяти) теста – одну. Фиксировали ЛП нахождения норки и количество ошибок. В том случае, если животное в дни тренировки в течение 3 минут не находило убежище, ему показывали норку и мягко подталкивали к ней [Sunyer B. et al., 2007].

В тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» оценивали способность 40-дневных, 3-, 6-, 12-, 18- и 25-месячных животных удерживаться на горизонтальном веревочном канате передними лапами, что отражает мышечную силу. Нейлоновый веревочный канат диаметром 0,5 см располагали горизонтально на высоте 95 см от поддона клетки, заполненной на 5 см слоем стружек. Передние лапы животного помещали на канат и отпускали задние конечности. Фиксировали время удержания крысы на веревочном канате. Для каждой крысы были сделаны три повторные посадки, из которых выбирали одну с максимальным временем удержания [Дурнев А.Д., и др., 2012].

Тест «Вынужденное плавание с грузом» проводили для оценки смешанной (аэробно-анаэробной) физической работоспособности животных в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев. Перед началом теста крысе у основания хвоста с помощью резиновой лигатуры прикрепляли груз, составляющий 10% от массы животного. Эксперимент выполняли в пластиковых сосудах высотой 45 см, диаметром 40 см и с высотой водяного столба 35 см. Температура воды составляла 25°C. Массу животного определяли с точностью до 1 г, а длительность плавания – с точностью до 1 с. Эксперимент считали законченным при неспособности крысы к активным плавательным действиям (погружение на дно без плавательных движений на 30 с, появление ротационных движений или агональных судорог туловища) [Каркищенко Н.Н., 2017]. В этот момент животное быстро извлекали из воды и обсушивали сухим полотенцем.

Для оценки способности удерживать равновесие и координации крыс использовали **тест «Ротарод»**. Установка представляет собой прибор, состоящий из вращающегося стержня, разделенного на отсеки для размещения животных и двигателя, вращающего валик. Исследование выполняли на вале диаметром 7 см. Для проведения теста использовали фиксированную стандартную скорость вращения 15 об/мин для животных в возрасте 40 дней и 30 об/мин для потомства в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев. Регистрировали пройденное расстояние и время нахождения крысы на стержне, которые являются показателями координации движений и поддержания равновесия. Каждое животное подвергали трехкратному повторному тестированию, а затем выбирали максимальный результат [Чепур С.В. и др., 2012].

Для определения состояния углеводного и липидного обменов у потомства проводили Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) в возрасте 40 дней, 3, 6, 12, 18 и 25 месяцев, измеряли уровень гликированного гемоглобина в возрасте 6, 12, 18 и 25 месяцев и определяли концентрации ОХ, ХС ЛПВП, ТГ в возрасте 40 дней, 3, 6, 12, 18 и 25 месяцев.

«Пероральный глюкозотолерантный тест» (ПГТТ). При проведении ПГТТ у потомства забор крови осуществляли из хвостовой вены после 12 часовой пищевой депривации. Крысам перорально вводили раствор глюкозы из расчета 4 г вещества на 1 кг веса животного, а затем измеряли ее концентрацию в крови через 30, 60, 90 и 120 минут после нагрузки для оценки работы эндогенного инсулина [Спасов А.А. и др., 2012]. Был использован набор реагентов «Оксохром Глюкоза С» для ферментативного определения глюкозы методом GOD-POD (Erba Lachema, CZ). Оптическую плотность образцов измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Экрос, Россия).

Гликированный гемоглобин отражает суммарный уровень глюкозы, взаимодействующий с гемоглобином в течение 3-4 месяцев. Его количественное определение в сыворотке крови, взятой из подъязычной вены, производили с использованием слабой катионообменной смолы (High

Technology, Inc., USA). Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре ПЭ-5400В (Экрос, Россия).

Определение содержания **общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)** в сыворотке крови осуществляли с использованием наборов реагентов «Холестерин общий» (Ольвекс диагностикум, Россия), «Холестерин ЛПВП» (Ольвекс диагностикум, Россия) и «Триглицериды» (Ольвекс диагностикум, Россия). Для измерения **концентрации СРБ** в плазме крови иммунотурбидиметрическим методом применяли набор реагентов «С-реактивный белок» (Витал Девелопмент Корпорейшн, Россия). Забор крови производили из подъязычной вены. Оптическую плотность образцов определяли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Экрос, Россия).

Исследование выделительной функции почек проводили в тесте «**Водная нагрузка**». Крысам через зонд в желудок вводили воду из расчета 2 мл/ 100 г после водной депривации в течение 3 часов. Животных 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].

Определение концентрации МДА проводили по методу И.Д. Стальной в модификации Андреевой Л.И. [Андреева Л.И. и др., 1988] у потомства в возрасте 8, 14, 20 и 27 месяцев. К 0,2 мл плазмы крови приливают 3 мл 1 %-ного раствора фосфорной кислоты, 1 мл 0,6 % тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и 0,1 мл раствора серноокислого железа (железо необходимо для полного разрушения липоперекисей), что соответствует 1 мкмоль в пробе. Пробирки ставят в кипящую водную баню на 1 час. Затем их охлаждают в холодной воде, добавляют 4 мл бутанола. Тщательно перемешивают и центрифугируют 10 минут при 3000 об/мин. Оптическую плотность верхней бутанольной фазы измеряют при длине волны 515 и 532 нм против бутанола на спектрофотометре ПЭ-5400В (Экрос, Россия). Расчет содержания продуктов, реагирующих с ТБК, производят с учетом коэффициента молярной экстинкции МДА, равного $1,56 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$:

$$X = \frac{\Delta E * 10^6 * 4}{1.56 * 10^5 * 0.2} = \Delta E * 125.21,$$

где X – содержание МДА (в мкмоль/л); 4 – объем бутанольной фазы; 0,2 – объем сыворотки; $\Delta E = E_{532} - E_{515}$. Оптическую плотность образцов определяли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Экрос, Россия).

Расчёт содержания МДА проводился на концентрацию белка, для измерения которого использовали набор КлиниТест-ОБ («Эко-сервис», Россия).

Активность суммарной супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина по методу Костюка В.А. [Костюк В.А. и др, 1990] у потомства в возрасте 8, 14, 20 и 27 месяцев. В пробирки вносили по 2 мл 0,8 мМ раствора ТМЭД в фосфатном буфере (100 мл дигидрофосфата калия 27,7 г/л; 90 мл гидроксида натрия 8 г/л; 10,5 мг ЭДТА; 210 мл дистиллированной воды, рН 7,8). После этого в опытные пробирки добавляли 50 мкл плазмы, в контроль – 50 мкл дистиллированной воды, в холостую – 50 мкл димексида (ДМСО) и 50 мкл дистиллированной воды. В опытных и контрольных пробирках реакцию инициировали добавлением раствора кверцетина (2 мг кверцетина на 10 мл ДМСО), немедленно перемешивали встряхиванием и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 406 нм в кювете с толщиной слоя 1 см в нулевой момент (сразу после добавления кверцетина) и через 20 минут против холостой пробы при комнатной температуре на спектрофотометре ПЭ-5400В (Экрос, Россия). Расчет производится по формуле:

$$\% \text{ подавления} = \frac{\Delta D \text{ опыта}}{\Delta D \text{ контроля}} * 100\%,$$

где $\Delta D = D_{\text{нач}} - D_{20\text{мин}}$

Расчёт активности СОД проводили на концентрацию белка, для измерения которого использовали набор КлиниТест-ОБ («Эко-сервис», Россия).

Определение активности каталазы проводили у потомства в 8, 14, 20 и 27 месяцев. Оно основывается на способности пероксида водорода

образовывать стойкий окрашенный комплекс с солями аммония [Королюк М.А. и др., 1988]. Ход определения: к 100 мкл плазмы добавляли к 2 мл 0,03% раствора H_2O_2 , который получали разведением 0,1 мл 40,59% H_2O_2 в 100 мл фосфатного буфера (на 10 мл раствора: 36 мг KH_2PO_4 , 47 мг Na_2HPO_4 , 2,625 мг ЭДТА, рН 6,8). В холостую пробу вносили 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию тормозили добавлением 1 мл 4% раствора молибдата аммония после 20 минут инкубации при $37^{\circ}C$, центрифугировали 20 минут при 8000 об/мин. Экстинкцию определяли при длине волны 410 нм против контроля. За единицу активности каталазы принимали то количество фермента, которое участвовало в превращении 1 мккат H_2O_2 за 1 с при заданных условиях.

Расчёт производили по формуле [Зайцев В.Г., 2002]:

$$y = 4,7052x^2 + 0,9456x + 0,1876$$

$$\text{Активность} = 13,64 - 1,55y$$

$$x = \Delta E (\text{контр} - \text{опыт})$$

Расчёт активности каталазы проводили на концентрацию белка, для измерения которого использовали набор КлиниТест-ОБ («Эко-сервис», Россия).

Величина **кислотного гемолиза эритроцитов** оценивали по методу Терского И.А. и Гительсона И.И. (1961). Его принцип заключается в фотометрической регистрации снижения оптической плотности эритроцитов вследствие их гемолиза, технически принцип метода был реализован на лазерном анализаторе агрегации (НПФ «Биола», Россия). Отмытые три раза в физиологическом растворе эритроциты ресуспендировали в 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия в количестве 10 мкл. Гемолиз вызывали 0,1 нормальным раствором соляной кислоты. В кювету вносили 290 мкл суспензии эритроцитов и помещали ее в термостатируемую ячейку прибора с одновременным перемешиванием с помощью магнитной мешалки (скорость вращения 800 об/мин) в течение 1 минуты. Через 10 с после включения записи в кювету добавляли 10 мкл раствора соляной кислоты. Кислотную

резистентность эритроцитов оценивали по времени достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы ($T_{1/2}$ гемолиза).

Методы статистической обработки. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v.12.5 («StatSoft Inc.», США). по U-критерию Манна-Уитни и t-критерию Стьюдента для парных сравнений, а также критериям Ньюмена-Кейлса, Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна для множественных, с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения данных с альтернативной формой реакции использовался точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ и $M \pm m$, где M - выборочное среднее, σ - стандартное отклонение от среднего, m- ошибка среднего.

ГЛАВА 3. РАННИЕ ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА

3.1. Изменение артериального давления и уровня белка в моче, вынашивание и родоразрешение крыс с экспериментальной преэклампсией

При ПЭ у женщин наблюдается увеличение АД больше 140 мм рт.ст., которое сопровождается протеинурией (300 мг/сутки) и/или отеками. Это осложнение беременности ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов, рождения недоношенных детей, смерти плода, перинатальной и неонатальной смертности [El-Sayed A.A.F., 2017; Dhariwal N.K., Lynde G.C., 2017; Narayan B., Nelson-Piercy C., 2017; Phipps E.A. et al., 2019].

Поэтому у животных с физиологической беременностью и ЭП было измерено АД, определено содержание белка в суточной моче в начале и на 20-й день гестации, а также установлено количество погибших крыс-самок и потомства.

У животных, которым моделировали ЭП, АД на 20 день беременности было в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с 1 днем, в то время как у здоровых самок АД к 20 дню гестации существенно не изменялись (Рисунок 4).

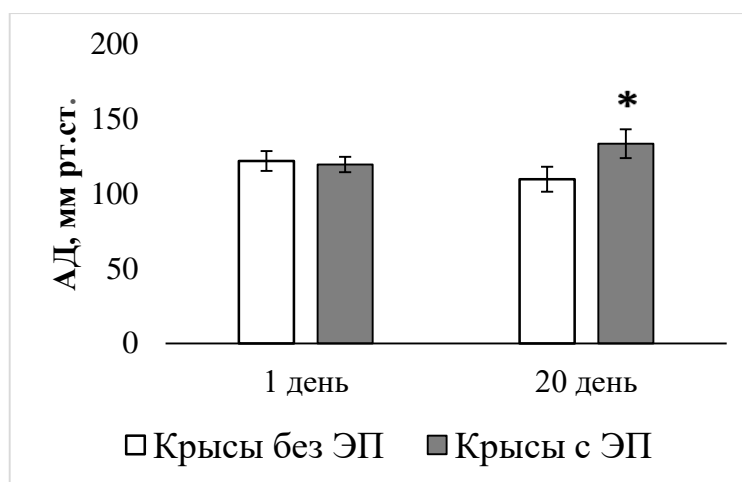


Рисунок 4 – Изменение АД у крыс-самок с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm \sigma$).

Изменения статистически значимы: *- по t-критерию Стьюдента по сравнению с самками без ЭП ($p < 0,05$).

Уровень белка в суточной моче в начале беременности животных значительно не отличался в двух группах. Однако, на 20 день гестации у самок с ЭП этот показатель был значительно выше (в 2,1 раза, $p < 0,05$), чем в первый день беременности, прирост белка составил 106,30 %. У здоровых крыс содержание белка в моче к 20 дню беременности даже немного снизилось по сравнению с 1 днем, и прирост носил отрицательный характер (Таблица 1).

Таблица 1 – Изменение уровня белка в суточной моче у крыс-самок с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Показатели	Крысы без ЭП	Крысы с ЭП
Начальный уровень белка в моче, мг/сутки	$2,77 \pm 0,76$	$2,38 \pm 0,26$
Уровень белка в моче на 20 день беременности, мг/сутки	$2,31 \pm 0,40$	$4,91 \pm 0,40$
Прирост уровня белка в моче, %	-16,61	106,30 *

Изменения статистически значимы: *- по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с самками без ЭП ($p < 0,05$).

У крыс с ЭП количество самок, родивших мертвое потомство, составляло 23,81%. При этом у 3 из 84 крыс с этим осложнением беременности

наблюдался летальный исход после родов. В группе здоровых крыс не было выявлено случаев мертворождения и смерти родильниц (Таблица 2).

Таблица 2 – Родоразрешение и гибель крыс-самок с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Показатели	Крысы без ЭП	Крысы с ЭП
Самки, родившие мертвое потомство	-	20/ 23,81%
Самки, погибшие после родов	-	3/ 3,57 %

Частота случаев рождения мертвого потомства у самок с ЭП составляла 10,82%, а количество погибших крысят в постнатальном периоде (до 39 дня жизни) было равно 16,69 %, в то время, как у крыс без ЭП летальные исходы среди потомства отсутствовали (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота случаев рождения мертвого потомства у крыс-самок с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Показатели	Потомство крыс без ЭП (на момент родов n=103)	Потомство крыс с ЭП (на момент родов n=767)
Количество мертворожденных крысят	-	83/ 10,82%
Количество крысят, погибших после рождения (до 39 дня жизни)	-	128/ 16,69% 77 – на 2-е сутки 29 – на 3-и сутки 22 – на 4-е сутки 6 – на 5-е сутки 3 – на 6-е сутки 3 – на 8-е сутки 6 – на 9-е сутки 4 – на 10-е сутки 10 – на 11-е сутки 12 – на 12-е сутки 11 – на 13-е сутки 9 – на 14-е сутки 6 – на 15-е сутки 2 – на 16-е сутки 3 – на 17-е сутки 1 – на 18-е сутки 4 – на 19-е сутки 1 – на 20-е сутки 1 – на 21-е сутки 1 – на 39-е сутки

Таким образом, замена питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия крысам с 1-го по 21-й день беременности приводила к увеличению АД и уровня белка в суточной моче. Это дало основание считать, что у самок получавших солевой раствор, развилась ЭП. Кроме того, в группе животных с этим осложнением беременности наблюдались случаи гибели самок после родов, мертворождения и смерти потомства в постнатальном периоде.

3.2. Анализ психического развития потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией

Наличие осложненного течения внутриутробного периода негативно влияет на неокортикальные структуры мозга и отражается на интеллектуальном развитии детей в постнатальном онтогенезе [Трухина С.И. и др., 2017, 2018]. Отмечается, что новорожденные, матери которых перенесли ПЭ различной степени тяжести, имеют неврологические нарушения и отклонения в развитии центральной и периферической нервной системы на разных этапах жизни. У таких детей увеличивается вероятность формирования психоэмоциональных расстройств [Блинов Д.В., Терентьев А.А., 2013; Mann J.R. et al., 2011; Arpi E., Ferrari F., 2013; Mahoney A.D. et al., 2013; Getahun D. et al., 2013; Dudova I. et al., 2014; Tearne J.E. et al., 2015; Dobson K.G. et al., 2016; Curran E.A. et al., 2017; Maher G.M. et al., 2019].

Поэтому было исследовано психическое развитие потомства, рожденного самками с ЭП.

При проведении теста «Открытое поле» и «ПКЛ» у 40-дневного потомства крыс с осложненной беременностью был выявлен повышенный уровень тревожности по сравнению с крысятами того же возраста, рожденными здоровыми самками.

У животных контрольных групп, рожденных крысами с ЭП, горизонтальная двигательная активность была существенно ниже, чем у потомства крыс без ЭП – количество пересеченных секторов у самцов и самок

было в 2,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше. Количество стоек без опоры у самцов и самок негативного контроля было в 2,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой позитивного контроля, а стоек с опорой - в 1,5 и 1,3 раза ($p < 0,05$) меньше, что, очевидно, связано с большей активностью здоровых крысят, а не их тревожным состоянием. Самцы и самки группы негативного контроля совершали в 1,5 и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно больше актов дефекации, актов уринации – в 5 и 2,1 раза ($p < 0,05$). У самцов от крыс с ЭП наблюдалось большее по сравнению с группой позитивного контроля число актов короткого груминга (в 1,2 раза, $p < 0,05$), они проводили в 2,7 раза ($p < 0,05$) меньше времени в центральной зоне (ЦЗ) установки, реже ее посещали (в 1,2 раза, $p < 0,05$) и не делали в ней стоек. У самок группы негативного контроля количество заходов в ЦЗ было в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше (Таблица 4).

В тесте «ПКЛ» самцы и самки группы негативного контроля проводили в 1,4 и 2,3 раза ($p < 0,05$) меньше времени в открытом рукаве (ОР) по сравнению с животными от здоровых крыс, делали в 1,4 и 1,8 раза ($p < 0,05$) меньше свешиваний с него. Самки, рожденные крысами с ЭП, в 1,6 ($p < 0,05$) реже заходили в ОР и совершали в 19 раз ($p < 0,05$) меньше стоек в нем. Самцы и самки группы негативного контроля проводили в 1,1 и 1,2 раза ($p < 0,05$) больше времени в закрытом рукаве (ЗР), чем потомство группы позитивного контроля, однако, заходили в него в 1,5 и 1,4 раза ($p < 0,05$) реже, что может быть связано со снижением у них двигательной активности (Таблица 5).

Таблица 4 – Параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	ГДА	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Грумминг короткий	Грумминг длительный	Дефекации	Урикации	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Выходы в ЦЗ
Позитивный контроль	Самцы	20	68,30±1,59	12,05±0,37	17,25±0,29	4,00±0,11	3,65±0,13	1,35±0,33	2,85±0,21	0,10±0,01	1,60±0,11	3,96±0,10	0,90±0,07	1,35±0,11
	Самки	21	81,29±1,85	11,05±0,28	17,95±0,41	5,38±0,11	4,05±0,16	1,29±0,46	1,76±0,09	0,19±0,01	1,86±0,34	2,81±0,74	0,71±0,10	1,48±0,18
Негативный контроль	Самцы	20	56,90±1,08\$	5,05±0,20*	11,45±0,11*	2,00±0,13*	4,45±0,21*	1,95±0,31	4,15±0,15*	0,50±0,04*	2,00±0,13	1,45±0,44*	0*	0,75±0,22*
	Самки	20	64,20±1,83\$	6,40±0,11*	14,35±0,28*	4,25±0,10*	2,85±0,14*	2,65±0,45*	3,15±0,18*	0,40±0,15*	1,35±0,18	2,00±0,53	0,20±0,09	1,00±0,22*

Таблица 5 – Параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	ЛП выхода из ЦЗ	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Свешивания в ОР	Стойки в ОР	Стойки в ЗР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Количество заходов в ЦЗ	Время в ЦЗ, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль	Самцы	20	3,15±0,46	2,30±0,15	38,15±2,59	3,25±0,22	0,40±0,11	7,20±0,43	3,70±0,19	136,80±2,79	0,40±0,11	1,90±0,12	1,85±0,20	2,80±0,30
	Самки	21	3,81±0,55	2,62±0,21	46,38±2,24	3,86±0,38	0,95±0,08	6,76±0,32	4,29±0,52	125,90±2,30	0,90±0,23	3,90±0,39	1,81±0,15	3,67±0,27
Негативный контроль	Самцы	20	2,35±0,29	2,50±0,20	26,80±2,92\$	2,35±0,21*	0,25±0,10	7,25±0,42	2,50±0,34*	149,20±2,89\$	0,95±0,05*	1,70±0,15	1,35±0,15	3,60±0,28
	Самки	20	2,45±0,20	1,60±0,15*	20,40±0,71\$	2,20±0,14*	0,05±0,05*	8,40±0,40*	3,10±0,19*	152,75±0,95\$	1,25±0,28	4,40±0,34	1,45±0,17	4,55±0,33

Изменения статистически значимы: \$- по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; *- по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность, ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона, ОР - открытый рукав, ЗР- закрытый рукав.

При оценке компульсивного поведения в тесте «Закапывание шариков» у потомства было обнаружено, что самцы и самки группы негативного контроля закопали в 2,7 и в 3,3 раза ($p < 0,05$) больше шариков соответственно, чем потомство здоровых животных. Доля самцов и самок, выполнивших тест, в группе негативного контроля была в 2,1 и в 2,2 раза ($\varphi > 2,31$) больше по сравнению с данным показателем в группе позитивного контроля (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Количество зарытых шариков	Доля крыс, закопавших шарики
Позитивный контроль	Самцы	20	1,10±0,45	8/ 40%
	Самки	21	1,19±0,36	8/ 38%
Негативный контроль	Самцы	20	2,95±0,64*	17/ 85% ^
	Самки	20	3,95±0,71*	17/ 85% ^

*Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$); ^- по F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля ($\varphi > 2,31$).*

В тесте «Распознавание нового объекта» Кд в «Ознакомительной» фазе существенно не отличался в группах позитивного и негативного контроля, и животные не отдавали предпочтения какому-то одному белому объекту.

В «Тестовой» фазе у 40-дневных самок от крыс с ЭП показатели рабочей памяти были ниже, чем у животных, рожденных здоровыми самками – Кд у них имел отрицательное значение, что говорит о пониженном интересе к новому объекту в знакомой обстановке и когнитивных расстройствах в подростковом периоде (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели рабочей памяти в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Фаза «Ознакомления»	«Тестовая» фаза	
			Коэффициент дискриминации	Коэффициент дискриминации	Доля особей с отсутствием исследовательской активности
Позитивный контроль	Самцы	20	0,02±0,09	0,26 ± 0,11	0%
	Самки	21	-0,10±0,09	0,44 ± 0,08	0%
Негативный контроль	Самцы	20	-0,04±0,10	0,04 ± 0,11	0%
	Самки	20	-0,03±0,10	-0,06 ± 0,11*	0%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, в возрасте 40 дней у потомства, рожденного самками с ЭП, наблюдаются повышенный уровень тревожности, обсессивно-компульсивное расстройство и снижение рабочей памяти, о чем свидетельствуют результаты тестов «Открытое поле», «ПКЛ», «Закапывание шариков» и «Распознавание нового объекта».

3.3. Исследование физической работоспособности потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией

У детей, рожденных матерями с ПЭ, часто снижена работоспособность на разных этапах онтогенеза. Согласно литературным данным они имеют большой риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной и других систем [Davis E.F. et al., 2012a; Davis E.F. et al., 2012b; de Souza Rugolo L. M. S. et al., 2012; Lawlor D.A. et al., 2012; Washburn L. et al., 2013; Morsing E., Maršál K., 2014; Dang F. et al., 2016; Levy D.P. et al., 2017; Maher G.M. et al., 2017; Dachew B.A. et al., 2018; Nalivaeva N.N.

et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2019], что может привести к уменьшению физической выносливости, как на ранних стадиях, так и в более поздние периоды постнатального развития.

При исследовании показателей физической работоспособности в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» и «Вынужденное плавание с грузом» у 40-дневных самцов группы негативного контроля было выявлено, что время выполнения тестов по сравнению с крысами группы позитивного контроля было в 2,9 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше, а у самок – в 2 и 1,3 раза ($p < 0,05$), что говорит о снижении мышечной силы и смешанной (аэробно-анаэробной) выносливости у потомства самок с ЭП (Рисунок 5, Рисунок 6).

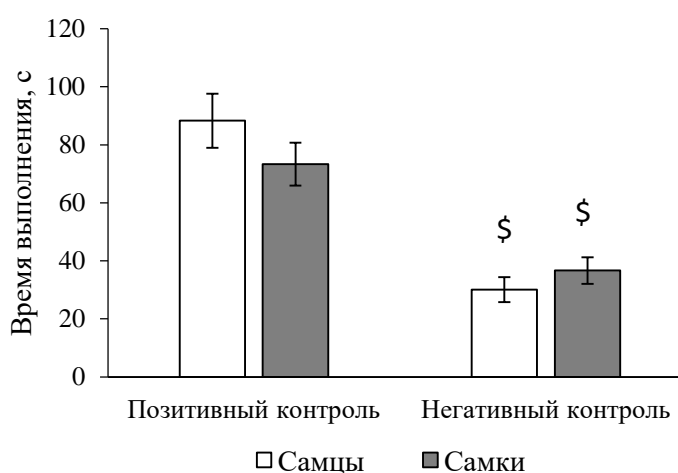


Рисунок 5 – Изменение мышечной силы в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).

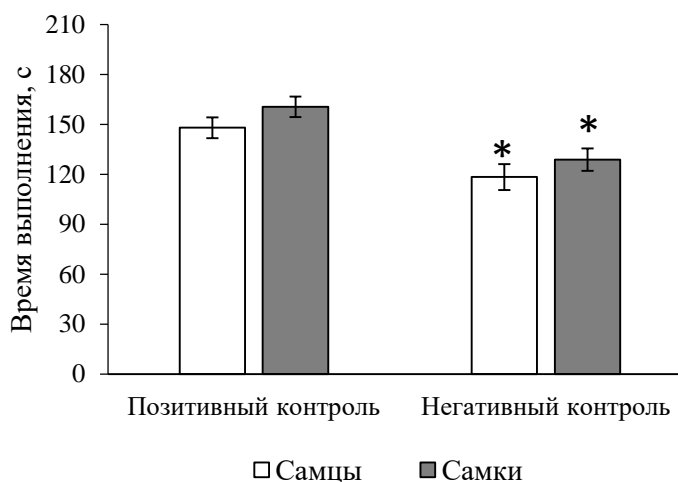


Рисунок 6 – Изменение аэробно-анаэробной выносливости в тесте «Вынужденное плавание с грузом» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

*Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).*

В возрасте 40 дней животные, рожденные крысами с ЭП, имели худшую по сравнению с крысами группы позитивного контроля способность удерживать равновесие и координации в тесте «Ротарод», о чем свидетельствуют показатели пройденного расстояния (в 1,4 и 4,8 раза меньше у самцов и самок, $p < 0,05$) и времени удержания на вращающемся валике (в 1,3 и 3,9 раза меньше у самцов и самок, $p < 0,05$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели поддержания равновесия и координации в тесте «Ротарод» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Пройденное расстояние, см	Время выполнения, с
Позитивный контроль	Самцы	20	103,09±11,22	32,89±3,51
	Самки	21	326,84±67,95	100,85±21,91
Негативный контроль	Самцы	20	75,42±9,16 *	25,87±3,30
	Самки	20	67,64±8,75 *	25,62±3,96 \$

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).

В результате проведенных исследований выявлено, что у 40-дневного потомства самок с ЭП были более низкие показатели мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости и координации по сравнению с группой позитивного контроля.

3.4. Состояние липидного и углеводного обменов, выделительной функции почек у потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией

ПЭ повышает вероятность возникновения эндокринных и метаболических расстройств у детей, рожденных матерями с этим осложнением беременности [Токбергенова С.М. и др., 2013; Wu C.S. et al., способствовать формированию у них гипертонии, ожирения, дислипидемий и сахарного диабета в более зрелом возрасте.

Поэтому было исследовано состояние липидного и углеводного обменов у потомства от самок с ЭП.

При проведении «ПГТТ» у 40-дневных самцов, рожденных крысами с ЭП, при сравнении с самцами от здоровых самок прирост уровня глюкозы был в 3 раза ($p < 0,05$) выше через 60 минут после ее введения, через 90 минут – в 4 раза ($p < 0,05$), а через 120 минут данный показатель в группе позитивного контроля носил отрицательный характер. В то же время у самок в возрасте 40 дней наблюдалась обратная тенденция (Рисунок 7).

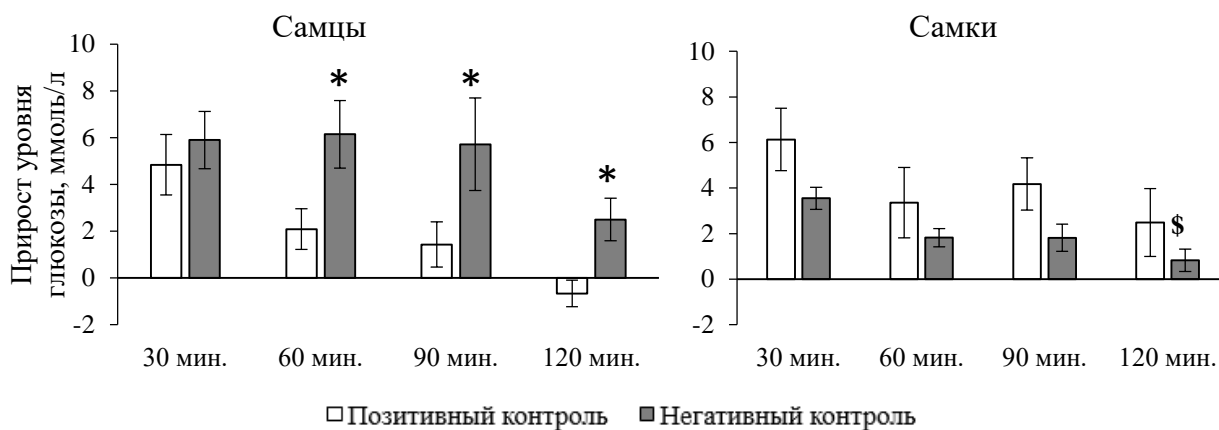


Рисунок 7 – Прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

*Изменения статистически значимы: \$ - U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).*

Существенных изменений показателей липидного обмена у потомства группы негативного контроля в возрасте 40 дней по сравнению с животными, рожденным крысами с физиологической беременностью, не было (Рисунок 8).

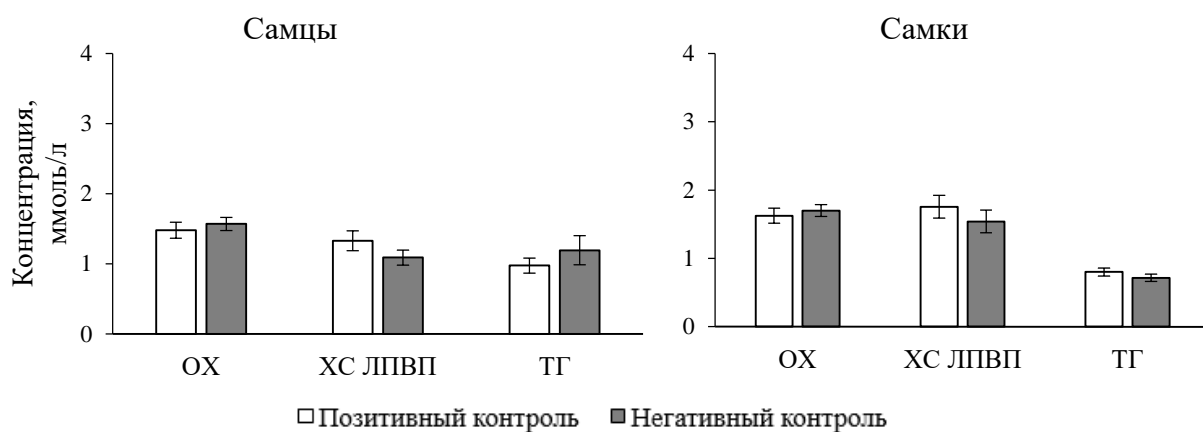


Рисунок 8 – Показатели липидного обмена у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

При исследовании выделительной функции почек в тесте «Водная нагрузка» было выявлено, что у потомства, рожденного здоровыми крысами, диурез начинался на 10 минуте теста, в то время как у самцов группы негативного контроля – на 60 минуте, у самок – на 20 минуте. Объем выделенной мочи у самцов от крыс с ЭП был в 12,6 раза ($p < 0,05$) меньше через 60 минут после введения воды по сравнению с группой позитивного контроля, а общий процент выведенной жидкости – в 6,3 раза ($p < 0,05$) меньше. У самок группы негативного контроля на 30, 60 и 90 минуте теста объем выведенной мочи был статистически значимо меньше, чем у животных, рожденных здоровыми самками, общий процент выведенной жидкости – в 2,7 раза ($p < 0,05$) меньше. Это может свидетельствовать о нарушении экскреторной функции почек у потомства крыс с ЭП (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели выделительной функции почек в тесте «Водная нагрузка» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП (n=10 для всех групп, $M \pm m$).

Группа	Пол	Объем введенной воды, мл	Объем выведенной мочи, мл						% выведенной жидкости
			10 мин.	20 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	
Позитивный контроль	Самцы	3,56±0,3	0,10±0,08	0	0,03±0,02	0,63±0,24	0,18±0,14	0,02±0,02	24,84±6,98
	Самки	3,37±0,36	0,02±0,02	0	0,38±0,23	0,70±0,22	0,25±0,09	0,13±0,10	39,87±8,33
Негативный контроль	Самцы	2,90±0,21	0	0	0	0,05±0,05*	0,06±0,03	0,03±0,03	3,95±1,69*
	Самки	2,81±0,11	0	0,01±0,01	0*	0,16±0,06*	0,04±0,04*	0,18±0,11	14,99±4,47*

*Изменения статистически значимы: * - U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).*

Таким образом, в возрасте 40 дней у самцов группы негативного контроля наблюдалось нарушение углеводного обмена, проявляющееся в большем по сравнению с позитивным контролем приросте уровня глюкозы при проведении «ПГТТ», и ухудшение мочевыделительной функции почек, что выражалось в уменьшении количества выведенной из организма жидкости и более поздним относительно группы позитивного контроля началом диуреза.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что ЭП у крыс, вызванная заменой питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия с 1-го по 21-й день беременности, приводит к увеличению АД и возрастанию концентрации белка в моче, повышению смертности среди родильниц и потомства.

У 40-дневных крысят от самок с этим осложнением беременности отмечается отставание психического развития, снижение кратковременной рабочей памяти, ухудшение физической работоспособности, состояния углеводного обмена и экскреторной функции почек.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ (С 40 по 70 ДЕНЬ ЖИЗНИ) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ГАМК НА ПОСЛЕДСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

4.1. Оценка действия сукцикарда, салифена и фенибутта на эмоциональное состояние и когнитивные функции потомства крыс с экспериментальной преэклампсией

Согласно литературным данным у детей, рожденных матерями с ПЭ, наблюдаются психоэмоциональные нарушения на разных этапах жизни. Клинически они могут проявляться в виде различных тревожных расстройств и расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, депрессивных состояний [Трухина С.И. и др., 2017; Walker С.К. et al., 2015; Maher G.M. et al., 2018; Maher G.M. et al., 2019; Jenabi E. et al., 2019]. Кроме того, наличие ПЭ у матери увеличивает вероятность развития когнитивных нарушений у потомства на ранних и поздних стадиях постнатального онтогенеза [Ehrenstein V. et al., 2009; Tuovinen S. et al., 2010, 2012a, 2013; van Wassenaeer A.G. et al., 2011; Whitehouse A.J.O. et al., 2012; Morsing E., Maršál K., 2014; Rätsep M.T. et al., 2016c; Wade M., Jenkins J.M., 2016].

В этой связи было исследовано влияние ранней фармакологической коррекции (с 40 по 70 день жизни) производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и препаратом сравнения пантогамом на эмоциональное состояние и когнитивные функции потомства крыс с ЭП.

4.1.1. Влияние ранней фармакологической коррекции исследуемыми производными ГАМК на тревожность потомства крыс с ЭП

При проведении теста «Открытое поле» в возрасте 70 дней самцы и самки группы негативного контроля делали в 1,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше стоек без опоры по сравнению с потомством крыс с неосложненной беременностью, стоек с опорой – в 1,1 и 1,2 раза ($p < 0,05$) больше, совершали в 1,1 и 1,7 раза ($p < 0,05$) больше актов дефекации. Число заглядываний в отверстия у самок, рожденных крысами с ЭП, было в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в группе позитивного контроля, а актов короткого груминга – в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше. Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне тревожности и снижении исследовательской активности среди потомства от крыс с ЭП по сравнению с животными, рожденными здоровыми самками.

Введение в пубертатном периоде потомству крыс с ЭП производных ГАМК нивелировало подобные последствия этого осложнения беременности. Количество стоек с опорой у 70-дневных самцов, получавших сукцикард, фенибут и препарат сравнения пантогам, а также у самок, которым вводили сукцикард и салифен, было в 1,1 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой негативного контроля. Самки, получавшие сукцикард, совершали в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше стоек с опорой, чем животные от крыс ЭП. Количество актов короткого груминга у самок, которым вводили сукцикард, было в 1,2 ($p < 0,05$) меньше, салифен и фенибут - в 1,7 раза ($p < 0,05$), пантогам - в 1,3 раза ($p < 0,05$), чем в группе негативного контроля. Число актов дефекации у самок, получавших сукцикард, было в 2 раза ($p < 0,05$) меньше относительно группы негативного контроля, в 1,7 раза ($p < 0,05$) - у получавших салифен, в 1,3 раза ($p < 0,05$) - фенибут и пантогам; у самцов, которым вводили салифен и фенибут - в 1,5 и 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше. Потомство, которому вводили исследуемые производные ГАМК, значительно чаще заглядывало в отверстия по сравнению

с группой негативного контроля (у самцов и самок, получавших сукцикард – в 1,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$) больше заглядываний; салифен – в 1,2 и 1,3 раза ($p < 0,05$); фенибут – в 1,3 и 1,4 раза ($p < 0,05$); пантогам – в 1,1 и 1,2 раза ($p < 0,05$)), что говорит об увеличении исследовательской активности животных опытных групп (Таблица 10).

Таблица 10 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 70 дней от крыс с ЭП (M ± m).

Группы	Пол	n	ГДА	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Груминг длительный	Дефекации	Уринации	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Выходы в ЦЗ
Позитивный контроль	Самцы	30	41,90±0,16	7,30±0,19	11,57±0,37	6,07±0,10	2,40±0,36	1,23±0,20	2,67±0,14	0,83±0,17	3,90±0,65	1,00±0,29	0,07±0,05	0,50±0,12
	Самки	29	46,45±3,04	8,41±0,09	10,48±0,09	10,14±0,12	1,72±0,08	1,59±0,28	1,31±0,09	0,48±0,16	3,97±0,72	4,34±0,77	0,14±0,07	1,45±0,20
Негативный контроль	Самцы	30	40,13±3,09	5,87±0,06*	12,06±0,12*	6,57±0,09	1,67±0,22	0,87±0,10	2,97±0,08*	0,30±0,11*	4,80±1,30	2,10±0,51	0,13±0,08	0,87±0,20
	Самки	31	50,52±2,47	6,03±0,06*	12,68±0,16*	6,68±0,11*	2,74±0,08*	0,94±0,21	2,19±0,07*	0,87±0,07	5,55±1,66	3,55±0,79	0,16±0,08	1,06±0,17
ЭП + сукцикард	Самцы	29	40,62±2,09	5,28±0,08	11,14±0,15#	8,10±0,10#	1,52±0,12	0,45±0,12	2,66±0,09	0,28±0,13	11,14±5,81	4,38±1,39	0,03±0,03	1,00±0,22
	Самки	30	49,70±2,23	7,57±0,09#	11,83±0,12#	9,67±0,12#	2,23±0,08#	0,43±0,13	1,10±0,06#	0,53±0,20	2,60±0,43	3,90±0,22	0,53±0,20	1,00±0,19
ЭП + салифен	Самцы	31	42,71±2,51	6,52±0,09+	11,97±0,14+	7,77±0,11#	1,58±0,09	1,16±0,22	2,00±0,07#+	0,35±0,16	4,23±0,79	2,55±0,67	0,26±0,15	0,94±0,16
	Самки	31	47,10±3,20	6,10±0,10+	11,48±0,09#	8,58±0,09#+	1,65±0,09#+	0,68±0,019	1,29±0,08#	0,16±0,13	4,16±0,75	4,68±1,49	0,29±0,09	1,35±0,20
ЭП + фенибут	Самцы	31	41,39±2,71	4,06±0,65<	10,74±0,12#<	8,55±0,11#<	1,81±0,07	0,71±0,15	2,52±0,09#<	0,35±0,11	2,68±0,34	2,26±0,57	0,19±0,10	0,71±0,12
	Самки	30	48,73±2,65	4,63±0,70+	12,43±0,11<	9,50±0,09#<	1,63±0,09#+	1,13±0,29	1,70±0,09#+	0,43±0,19	2,33±0,37	2,27±0,64	0,17±0,08	0,83±0,22
ЭП + пантогам	Самцы	31	42,61±2,41	4,45±0,69<	11,29±0,17#	7,52±0,09#%	2,23±0,08#<	1,03±0,23	2,90±0,05<	0,87±0,29	4,65±1,06	2,48±0,65	0,19±0,09	0,87±0,17
	Самки	29	53,07±2,35	6,24±0,82+	14,00±0,15#+<%	8,14±0,07#+%	2,07±0,05#	0,62±0,17	1,69±0,09#+	0,48±0,22	3,34±0,68	3,59±0,88	0,24±0,11	1,14±0,15

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут (p<0,05). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность, ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона.

В возрасте 6 месяцев самцы и самки, рожденные крысами с ЭП, делали в 2,9 и 1,8 раза ($p < 0,05$) меньше стоек без опоры по сравнению с группой позитивного контроля, заглядываний в отверстия – в 1,4 и 2,1 раза ($p < 0,05$) меньше, совершали в 3 и 1,4 раза ($p < 0,05$) больше актов короткого груминга. Число актов длительного груминга у самок негативного контроля было в 9 раз ($p < 0,05$) меньше, чем у животных от здоровых крыс. Самцы и самки от крыс с осложненной беременностью проводили в 4,4 и 2,6 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше времени в ЦЗ установки, а так же в 3,6 и 1,6 раза ($p < 0,05$) реже посещали ее. Количество стоек с опорой, актов урикации и дефекации у самцов группы негативного контроля было в 1,4; 1,6 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с показателями самцов того же возраста от крыс без ЭП.

Самцы и самки, которым вводили производные ГАМК, делали больше стоек без опоры, чем потомство крыс с осложненной беременностью: получавшие сукцикард - в 3,8 и 1,5 раза ($p < 0,05$), салифен - в 2,2 и 1,5 раза ($p < 0,05$), фенибут - в 2,6 и 1,4 раза ($p < 0,05$), пантогам - в 1,8 и 2 раза ($p < 0,05$). Число стоек с опорой было существенно меньше только у самок, которым вводили салифен (в 1,3 раза, $p < 0,05$). Самцы, получавшие сукцикард, делали в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше заглядываний в отверстия по сравнению с группой негативного контроля, салифен и пантогам – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Данный показатель у самок, получавших сукцикард, был в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше, салифен – в 1,3 раза ($p < 0,05$), фенибут и пантогам – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Количество актов короткого груминга у самцов, которым вводили сукцикард, фенибут и пантогам было в 3; 2,6 и 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше. Самцы, получавшие исследуемые производные ГАМК, имели в 1,4 раза ($p < 0,05$) меньшее количество актов дефекации, чем крысы группы негативного контроля. Самцы и самки, которым вводили препарат сравнения пантогам, в 4,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно чаще посещали ЦЗ установки (Таблица 11).

Таблица 11 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 6 месяцев от крыс с ЭП (M ± m).

Группы	Пол	n	ГДА	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Груминг длительный	Дефекации	Урикации	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Выходы в ЦЗ
Позитивный контроль	Самцы	30	27,43±2,59	3,93±0,05	2,70±0,11	5,50±0,12	0,33±0,09	0,27±0,10	1,87±0,06	0,53±0,09	8,90±2,35	4,80±1,45	0,13±0,08	1,10±0,13
	Самки	27	46,33±3,18	3,78±0,08	4,81±0,12	10,89±0,13	0,67±0,13	0,63±0,20	0,70±0,09	0,04±0,04	4,48±1,16	6,81±1,20	0,22±0,08	1,74±0,24
Негативный контроль	Самцы	30	26,83±2,94	1,37±0,09*	3,77±0,08*	3,80±0,12*	1,00±0,05*	0,33±0,10	2,70±0,09*	0,83±0,07*	17,50±7,34	1,10±0,45*	0,03±0,03	0,30±0,12*
	Самки	29	40,03±2,83	2,14±0,07*	4,55±0,11	5,07±0,11*	0,97±0,08*	0,07±0,05*	0,83±0,07	0,21±0,08	2,97±0,56	2,59±0,67*	0,03±0,03	1,10±0,26*
ЭП + сукцикард	Самцы	27	31,22±2,56	5,26±0,13#	3,33±0,13	6,15±0,07#	0,33±0,09#	0,30±0,10	1,89±0,06#	0,48±0,10	6,44±1,61	3,48±0,86	0,07±0,05	0,85±0,21
	Самки	29	41,03±3,19	3,24±0,08#	4,21±0,09	7,07±0,14#	0,66±0,09	0,76±0,16#	0,55±0,09	0,10±0,06	4,34±1,47	3,45±0,77	0	1,00±0,20
ЭП + салифен	Самцы	27	32,74±2,52	3,00±0,09#+	3,70±0,09	4,67±0,09#+	0,59±0,10	0,22±0,11	2,00±0,09#	0,63±0,09	8,41±2,97	4,11±1,26	0,26±0,17	0,78±0,20
	Самки	29	43,55±3,43	3,14±0,07#	3,62±0,13#	6,72±0,11#	0,90±0,06	0,45±0,16	0,59±0,09	0,17±0,09	4,45±1,01	5,66±1,52	0,24±0,11	1,24±0,22
ЭП + фенибут	Самцы	29	33,03±3,22	3,59±0,09#+	4,14±0,07+	4,17±0,07+	0,38±0,09#	0,21±0,08	2,00±0,09#	0,48±0,09	6,14±1,71	1,83±0,44	0,10±0,06	0,62±0,13
	Самки	29	44,17±3,59	2,93±0,08#	4,66±0,11<	8,34±0,12#+<	0,72±0,08	0,66±0,21	0,52±0,09	0,21±0,08	4,38±0,98	4,59±1,10	0	1,28±0,23
ЭП + пантогам	Самцы	31	33,03±2,62	2,42±0,09#+ %	3,48±0,14%	4,52±0,11#+	0,52±0,12#	0,61±0,17	2,00±0,10#	0,42±0,09#	5,29±1,38	3,90±1,24	0,19±0,12	1,32±0,13# <%
	Самки	28	51,75±2,86^	4,18±0,07#+ <%	4,75±0,10< %	8,04±0,13#+<	0,96±0,06	0,61±0,20	1,04±0,08+ %	0,50±0,36	4,29±1,51	5,07±0,92	0,21±0,09	1,86±0,22#

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут (p<0,05). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность, ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона.

В 12 месяцев тенденция сохранялась, и самцы и самки группы негативного контроля совершали в 6 и 3,5 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше стоек без опоры по сравнению с потомством здоровых крыс, в 2,3 и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно реже заглядывали в отверстия, и имели в 1,8 и 3,6 раза ($p < 0,05$) соответственно большее количество актов дефекации. Самцы, рожденные крысами с ЭП, делали в 1,5 раза ($p < 0,05$) больше стоек с опорой, совершали в 2,8 раза ($p < 0,05$) больше актов уринации, а самки этой группы в 1,5 раза ($p < 0,05$) реже выходили в ЦЗ.

Самцы и самки, получавшие сукцикард, делали в 8,6 и 2,8 раза ($p < 0,05$) соответственно больше стоек без опоры по сравнению с группой негативного контроля, получавшие салифен - в 3,3 и 1,9 раза ($p < 0,05$), фенибут - в 3,7 и 3,5 раза ($p < 0,05$), пантогам - в 6,5 и 2,7 раза ($p < 0,05$). Годовалые самцы, которым вводили сукцикард, салифен, фенибут и пантогам, совершали в 1,6; 1,8; 1,4 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше стоек с опорой по сравнению с группой негативного контроля; самки, получавшие салифен и пантогам - в 1,8 и 1,3 раза ($p < 0,05$) меньше. Самцы и самки, получавшие сукцикард, в 2,2 раза ($p < 0,05$) чаще заглядывали в отверстия, салифен и фенибут - в 2,3 раза ($p < 0,05$), пантогам - в 2 раза ($p < 0,05$). У самок, которым вводили сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, данный показатель был в 2,5; 1,6; 2,2 и 2 раза ($p < 0,05$) соответственно больше относительно группы негативного контроля. Количество актов дефекации у самцов, получавших сукцикард, было в 1,8 раза ($p < 0,05$) меньше, салифен - в 1,5 раза ($p < 0,05$), фенибут - в 1,6 раза ($p < 0,05$), пантогам - в 1,7 раза ($p < 0,05$). Самцы и самки, которым вводили сукцикард, проводили в 5,8 и 2,8 раза ($p < 0,05$) больше времени в ЦЗ, самцы, получавшие фенибут - в 15,9 раза ($p < 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 12 месяцев от крыс с ЭП (M ± m).

Группы	Пол	n	ГДА	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Грумминг короткий	Грумминг длительный	Дефекации	Урикации	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Выходы в ЦЗ
Позитивный контроль	Самцы	28	19,79±2,23	2,25±0,08	1,18±0,10	4,14±0,10	0,25±0,08	0,39±0,13	1,68±0,10	0,36±0,09	10,57±1,98	1,61±0,53	0	0,43±0,10
	Самки	26	36,54±3,53	3,42±0,15	3,00±0,18	5,19±0,14	1,08±0,09	0,62±0,18	0,19±0,08	0,19±0,0	3,35±0,38	2,35±0,55	0,04±0,04	0,77±0,08
Негативный контроль	Самцы	30	19,43±2,52	0,37±0,09*	1,77±0,08*	1,77±0,08*	0,33±0,09	0,37±0,11	3,07±0,10*	1,00±0,26*	15,23±3,23	0,50±0,13	0	0,27±0,08
	Самки	28	34,54±3,33	0,96±0,06*	3,21±0,09	2,86±0,11*	1,32±0,10	0,57±0,16	0,68±0,09*	0,32±0,10	4,21±0,69	2,04±0,48	0,07±0,05	0,50±0,12*
ЭП + сукцикард	Самцы	26	23,23±2,88	3,19±0,14#	1,12±0,13#	3,96±0,13#	0,54±0,10	0,35±0,11	1,69±0,09#	0,35±0,10	3,85±0,55#	2,88±0,21#	0,15±0,09	0,69±0,13
	Самки	28	40,93±3,55	2,68±0,09#	3,07±0,15	7,07±0,13#	1,00±0,10	0,93±0,23	0,32±0,09	0,29±0,09	2,79±0,41	5,79±0,38#	0	0,86±0,08
ЭП + салифен	Самцы	24	22,50±2,83	1,21±0,08+	0,96±0,07#	4,00±0,16#	0,79±0,08#	0,58±0,20	2,00±0,10#	0,58±0,10	10,38±3,36	0,75±0,18	0	0,25±0,09
	Самки	26	34,88±3,66	1,85±0,12#+	1,81±0,12#+	4,69±0,13#+	0,65±0,10#	0,88±0,21	0,42±0,10	0,04±0,04	2,42±0,48	2,35±0,62+	0,08±0,05	0,69±0,12
ЭП + фенибут	Самцы	27	21,22±2,49	1,37±0,09#+	1,26±0,11#	4,15±0,13#	0,67±0,11	0,59±0,19	1,93±0,11#	0,33±0,11	4,63±0,60	7,96±0,99#	0	0,63±0,09
	Самки	28	35,32±3,32	3,39±0,13#<	3,00±0,10<	6,29±0,14#<	0,93±0,10	0,96±0,18	0,21±0,08#	0,18±0,12	1,61±0,20#	1,93±0,22+	0,07±0,05	0,68±0,10
ЭП + пантогам	Самцы	27	22,93±2,14	2,41±0,12#<%	1,19±0,14#	3,52±0,13#	0,41±0,10	0,26±0,11	1,78±0,13#	0,37±0,09	3,96±0,47	2,15±0,51	0	0,44±0,12
	Самки	27	39,52±2,69	2,56±0,11#%	2,52±0,10#	5,81±0,12#+	0,96±0,08	1,04±0,26	0,44±0,10	0,22±0,08	2,07±0,26	2,19±0,35+	0,04±0,04	0,70±0,09

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала–Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; + - по критерию Крускала–Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала–Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала–Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут (p<0,05). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность, ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона.

В 18 месяцев у самцов и самок от крыс с ЭП количество стоек без опоры было в 6,3 и 2,2 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с потомством здоровых крыс. Число стоек с опорой у самок, рожденных животными с осложненной беременностью, также было меньше (в 1,9 раза, $p < 0,05$), что может быть связано с общим снижением вертикальной двигательной активности в группе негативного контроля. Самки этой группы делали в 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше заглядываний в отверстия по сравнению с группой позитивного контроля, а самцы совершали в 1,2 раза ($p < 0,05$) больше актов дефекации.

В 18 месяцев у самцов, получавших сукцикард, количество стоек без опоры было в 7,5 раза ($p < 0,05$) больше, чем животных от крыс с ЭП контрольной группы, у самцов и самок, получавших фенибут – в 5,6 и 2,4 раза ($p < 0,05$) соответственно больше, пантогам – в 4,2 и 3,2 раза ($p < 0,05$). Самцы, которым вводили сукцикард, совершали в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше стоек с опорой, актов дефекации – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Последний показатель у самок, получавших салифен, был в 4 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой негативного контроля (Таблица 13).

Таблица 13 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс с ЭП (M ± m).

Группы	Пол	n	ГДА	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Груминг длительный	Дефекации	Уринации	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Выходы в ЦЗ
Позитивный контроль	Самцы	26	20,92±2,85	1,58±0,21	1,85±0,17	3,08±0,57	0,19±0,08	0,31±0,12	1,65±0,13	0,50±0,13	11,19±6,82	2,00±1,57	0	0,23±0,08
	Самки	24	33,17±4,03	1,25±0,16	3,83±0,57	5,50±0,63	0,42±0,12	0,21±0,12	0,71±0,09	0,33±0,10	6,38±2,77	1,54±0,81	0	0,21±0,08
Негативный контроль	Самцы	28	20,57±2,76	0,25±0,12*	1,79±0,09	3,00±0,76	0,29±0,09	0,07±0,05	1,93±0,10*	0,68±0,17	16,11±8,03	0,29±0,15	0	0,14±0,07
	Самки	26	27,31±2,20	0,58±0,10*	2,00±0,37*	4,00±0,67*	0,65±0,10	0,15±0,07	0,92±0,05	0,31±0,09	4,08±1,76	1,54±0,74	0	0,38±0,14
ЭП + сукцикард	Самцы	24	21,54±2,57	1,88±0,10#	1,17±0,10#	3,46±0,70	0,29±0,09	0,21±0,10	1,42±0,10#	0,71±0,13	7,46±3,69	4,33±2,71	0	0,54±0,16
	Самки	27	31,19±2,94	0,93±0,09	3,30±0,63	3,85±0,45	0,70±0,09	0,44±0,17	0,63±0,09	0,07±0,05	1,37±0,14	0,67±0,23	0	0,33±0,11
ЭП + салифен	Самцы	20	19,60±2,76	0,75±0,10+	1,30±0,11	2,50±0,55	0,30±0,11	0,20±0,09	1,60±0,15	0,50±0,15	4,60±1,12	0,55±0,27	0	0,20±0,09
	Самки	22	32,18±3,64	1,09±0,06	2,86±0,68	4,95±0,83	0,64±0,10	0,45±0,14	0,23±0,09#	0,09±0,06	2,14±0,54	0,68±0,32	0	0,27±0,10
ЭП + фенибут	Самцы	25	22,36±3,65	1,40±0,10#<	1,60±0,10	3,68±0,56	0,48±0,10	0,32±0,11	1,52±0,10	0,36±0,10	4,40±1,93	0,96±0,53	0	0,16±0,07
	Самки	26	33,54±4,57	1,42±0,10#	2,35±0,14	6,15±1,11	0,69±0,09	0,50±0,14	0,96±0,28	0,15±0,07	2,88±0,77	1,65±0,49	0,04±0,04	0,50±0,18
ЭП + пантогам	Самцы	24	25,79±4,56	1,04±0,04#+	2,29±0,09+<%	3,42±0,66	0,42±0,10	0,46±0,18	1,58±0,13	0,50±0,13	12,04±7,52	1,42±0,44	0	0,46±0,13
	Самки	24	39,75±3,79	1,83±0,10#+<	2,25±0,24	6,25±0,91	0,63±0,10	0,50±0,15	0,63±0,10	0,25±0,09	1,92±0,41	1,83±0,79	0	0,67±0,24

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут (p<0,05). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность, ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона.

Таким образом, в тесте «Открытое поле» потомство разного возраста от крыс с ЭП делало меньше стоек без опоры и больше с опорой, реже заглядывало в отверстия, выходило в ЦЗ установки и проводило меньше времени в ней по сравнению с группой позитивного контроля. Кроме того, количество актов короткого груминга и дефекации у первых было значительно больше. Все это говорит о том, у потомства самок с ЭП повышен уровень тревожности и снижена исследовательская активность. Фармакологическая коррекция с 40 по 70 день жизни исследуемыми производными ГАМК способствовала ограничению подобных осложнений ЭП у потомства на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза.

В тесте «ПКЛ» самки группы негативного контроля в проводили в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше времени в ОР, чем потомство здоровых крыс, делали в 1,8 раза ($p < 0,05$) больше переходов из ЗР в ЗР. Число свешиваний в ОР у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, было в 1,7 и 1,3 раза ($p < 0,05$) меньше относительно группы позитивного контроля ($p < 0,05$), а количество заходов в ЗР – в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше.

Самцы, получавшие производные ГАМК сукцикард и салифен, проводили в 1,7 раза ($p < 0,05$) больше времени в ОР, чем животные группы негативного контроля, фенибут и пантогам – в 1,9 и 1,4 раза ($p < 0,05$). Время в ЗР у самцов, которым вводили сукцикард, салифен и фенибут было в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше, пантогам – в 1,1 раза ($p < 0,05$). Число свешиваний с ОР у самцов, получавших сукцикард и пантогам, было в 2 и 1,5 раза ($p < 0,05$) больше, салифен и фенибут – в 2,4 раза ($p < 0,05$), чем у потомства от крыс с ЭП. Количество заходов в ЗР у самок, которым вводили салифен, было в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, а сумма переходов у самок, получавших фенибут и пантогам – в 1,8 и 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше (Таблица 14).

Таблица 14 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 70 дней от крыс ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	ЛП выхода из ЦЗ	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Сवेशивания в ОР	Стойки в ОР	Стойки в ЗР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Количество заходов в ЦЗ	Время в ЦЗ, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль	Самцы	30	8,24±2,07	1,66±0,09	33,66±2,96	2,97±0,16	0,31±0,09	7,41±0,79	2,72±0,22	135,59±2,99	0,52±0,17	2,52±1,29	1,10±0,09	2,72±0,36
	Самки	29	4,97±0,92	2,28±0,17	49,76±3,62	4,93±0,23	0,48±0,09	8,14±0,67	3,28±0,32	123,21±3,71	0,59±0,17	2,07±0,51	1,03±0,14	3,79±0,50
Негативный контроль	Самцы	30	6,48±1,08	1,62±0,11	28,52±1,48	1,79±0,13*	0,52±0,09	7,90±0,81	3,59±0,30*	138,72±2,26	1,34±0,32*	6,28±1,57*	1,17±0,11	3,86±0,50
	Самки	30	4,14±0,66	2,17±0,29	41,45±2,81\$	3,90±0,14*	1,00±0,14*	8,14±0,77	4,38±0,29*	127,79±2,96	1,17±0,23	6,62±1,71	1,83±0,20*	3,86±0,38
ЭП + сукцикард	Самцы	29	7,14±1,66	1,69±0,10	48,00±4,51^	3,52±0,24#	1,21±0,11#	7,38±0,83	2,86±0,23	118,41±5,91^	0,72±0,15	6,45±3,20	1,10±0,10	3,34±0,39
	Самки	30	5,03±0,64	1,83±0,24	41,00±2,49	3,20±0,69	0,53±0,09	9,37±0,66	3,77±0,29	129,37±2,99	0,93±0,17	4,60±1,04	1,37±0,13	4,50±0,45
ЭП + салифен	Самцы	30	9,13±2,06	1,83±0,12	49,90±3,79^	4,33±0,21#	0,80±0,10	7,53±0,78	2,87±0,19	116,27±4,66^	0,90±0,21	4,70±1,47	0,93±0,13	2,77±0,36
	Самки	30	5,97±1,19	2,20±0,14	49,80±3,64	3,77±0,19	0,70±0,11	7,27±0,84	2,97±0,26#	120,90±4,25	0,93±0,20	3,33±0,80	1,53±0,15	3,43±0,42
ЭП + фенибут	Самцы	31	6,61±1,26	2,16±0,14#	54,19±3,40^	4,26±0,23#	0,65±0,09+	7,71±0,67	3,23±0,29	115,68±3,95^	0,61±0,12	3,52±0,85	0,90±0,10	3,45±0,48
	Самки	30	6,00±1,24	2,17±0,19	37,27±2,97>	3,13±0,55	0,63±0,10	7,27±0,69	3,40±0,26	132,30±3,93	0,87±0,21	4,43±1,29	1,03±0,09#	3,47±0,43
ЭП + пантогам	Самцы	31	10,26±2,05	2,00±0,11	38,84±2,05^ &>@	2,77±0,18#< %	0,97±0,12	7,19±0,65	3,03±0,25	127,29±2,59^	0,81±0,24	3,61±1,02	1,13±0,10	3,03±0,40
	Самки	29	5,00±0,93	2,00±0,11	40,69±3,83	2,86±0,56#	0,48±0,09	7,24±0,60	3,41±0,27	131,07±4,11	0,72±0,17	3,24±0,98	1,10±0,13#	3,55±0,49

Изменения статистически значимы: \$- по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$). ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона, ОР - открытый рукав, ЗР- закрытый рукав.

В возрасте 6 месяцев в тесте «ПКЛ» существенные отличия между группами позитивного и негативного контролей были выявлены только у самцов – потомство от крыс с ЭП делало в 2,3 раза ($p < 0,05$) больше переходов из ЗР в ЗР и в 1,5 раза ($p < 0,05$) чаще выглядывало из него.

Самцы, получавшие сукцикард, совершали в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше заходов в ОР по сравнению с животными от самок с ЭП контрольной группы, а время, проведенное в нем, было в 1,2 раза ($p < 0,05$) больше у самцов, которым вводили сукцикард и фенибут. Самцы, получавшие сукцикард, и самки, которым вводили салифен, в 1,3 раза ($p < 0,05$) чаще свешивались с ОР, чем потомство группы позитивного контроля (Таблица 15).

Таблица 15 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 6 месяцев от крыс ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	ЛП выхода из ЦЗ	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Свешивания в ОР	Стойки в ОР	Стойки в ЗР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Количество заходов в ЦЗ	Время в ЦЗ, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль	Самцы	30	12,10±2,00	1,50±0,09	38,07±2,59	1,70±0,18	0,63±0,09	5,43±0,72	2,60±0,28	125,03±3,71	0,63±0,15	4,80±1,30	0,57±0,18	2,70±0,32
	Самки	27	8,04±1,44	2,48±0,14	42,56±2,61	3,26±0,10	0,70±0,09	8,19±0,84	4,30±0,39	124,11±3,63	1,00±0,20	5,30±1,17	1,30±0,25	4,30±0,35
Негативный контроль	Самцы	30	15,17±5,98	1,40±0,10	33,98±1,91	2,10±0,11	0,63±0,09	4,90±0,53	3,23±0,37	126,32±6,64	0,50±0,17	3,93±1,59	1,30±0,29*	3,97±0,45\$
	Самки	29	7,41±1,57	2,83±0,14	46,72±2,06	3,41±0,12	0,90±0,06	7,21±0,62	4,90±0,46	120,10±3,00	1,34±0,23	5,76±1,73	1,86±0,31	4,45±0,36
ЭП + сукцикард	Самцы	27	10,74±2,27	1,85±0,06#	40,52±2,08^	2,67±0,09#	1,04±0,11	5,59±0,86	2,93±0,29	120,19±3,68	1,04±0,26	8,56±2,72	0,78±0,22	2,96±0,42
	Самки	29	8,03±1,53	2,41±0,19	36,17±2,25	2,62±0,08#	0,90±0,09	10,34±1,45^	4,83±0,35	131,21±2,83	0,76±0,18	4,59±1,39	1,72±0,28	4,21±0,35
ЭП + салифен	Самцы	26	10,31±2,90	1,23±0,08+	31,15±2,01&	2,15±0,15	0,69±0,09	6,27±0,64	3,00±0,29	131,92±3,92	0,88±0,23	6,62±2,43	0,85±0,20	3,35±0,38
	Самки	29	8,62±1,51	2,28±0,11	38,48±2,28	2,66±0,12#	0,93±0,05	6,79±0,79&	4,21±0,43	129,10±3,16	0,97±0,20	3,79±1,14	1,59±0,27	4,21±0,43
ЭП + фенибут	Самцы	29	10,79±2,83	1,34±0,08+	40,14±2,52^>	2,21±0,09+	0,66±0,09	4,72±0,63	2,55±0,34	123,28±4,09	0,69±0,16	5,79±2,35	0,59±0,14	2,52±0,36
	Самки	29	5,00±0,74	2,72±0,12	42,00±2,55	3,79±0,17+<	1,10±0,05	8,10±0,71	5,24±0,40	127,10±3,23	1,24±0,23	5,90±1,36	1,72±0,25	4,62±0,38
ЭП + пантогам	Самцы	30	8,33±1,51	1,47±0,09	28,60±1,61&@	1,97±0,09+	0,97±0,09	6,90±0,71	3,30±0,29	133,53±4,71+	0,73±0,19	9,53±3,42	0,93±0,19	3,23±0,38
	Самки	28	5,57±0,84	2,39±0,14	41,11±2,25	3,39±0,10+<	1,11±0,06	7,18±0,64	4,54±0,34	128,86±2,63	1,14±0,21	4,46±0,84	1,71±0,26	4,18±0,34

Изменения статистически значимы: \$- по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля, + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$). ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона, ОР - открытый рукав, ЗР- закрытый рукав.

В возрасте 12 месяцев самцы и самки группы негативного контроля проводили в ОР, а также делали в 1,5 и 2,3 раза ($p < 0,05$) меньше свешиваний с него по сравнению с потомством, рожденным здоровыми животным. У самцов и самок от крыс с осложненной беременностью число стоек в ОР было в 1,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше, число заходов в ЗР – в 1,1 и 1,2 раза ($p < 0,05$) больше. У самцов группы негативного контроля время, проведенное в ЗР, было 1,2 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с группой позитивного контроля.

У потомства, получавшего исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, время, проведенное в ОР, было значительно больше, чем у крыс от самок с ЭП: в 1,2 и 1,5 раза ($p < 0,05$) – у самцов и самок, которым вводили сукцикард, в 1,7 и 1,5 раза ($p < 0,05$) – у самцов и самок, получавших салифен, в 1,3 раза ($p < 0,05$) – у самцов, которым вводили фенибут и пантогам, в 1,4 раза ($p < 0,05$) у самок, получавших фенибут и препарат сравнения. Самцы опытных групп, которым вводили сукцикард, салифен, фенибут и пантогам, делали в 1,5; 1,6; 1,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно больше свешиваний в ОР, самки, получавшие сукцикард, фенибут и пантогам - в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, салифен – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Количество стоек в ОР у самцов, получавших сукцикард, было в 4,2 раза ($p < 0,05$) больше, салифен и фенибут - 3,2 раза ($p < 0,05$), пантогам - в 3,1 раза ($p < 0,05$); у самок, которым вводили салифен - в 2,1 раза ($p < 0,05$) больше, фенибут - в 1,8 раза ($p < 0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 12 месяцев от крыс ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	ЛП выхода из ЦЗ	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Сवेशивания в ОР	Стойки в ОР	Стойки в ЗР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Количество заходов в ЦЗ	Время в ЦЗ, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль	Самцы	28	11,04±1,85	1,11±0,06	39,54±2,01	1,50±0,15	0,50±0,10	5,21±0,71	2,46±0,26	124,32±2,73	0,50±0,12	5,11±1,58	0,82±0,18	2,18±0,27
	Самки	26	6,58±1,13	2,27±0,33	48,62±2,78	3,54±0,17	0,88±0,09	7,96±0,76	3,65±0,40	120,38±3,43	0,50±0,13	4,42±1,46	1,64±0,28	2,58±0,34
Негативный контроль	Самцы	30	16,90±5,98	1,30±0,10*	23,80±1,53*	1,00±0,10*	0,30±0,09*	5,23±0,67	2,77±0,33*	134,73±6,09	0,37±0,12	4,47±2,02	1,10±0,27	2,57±0,31
	Самки	28	6,43±0,88	2,04±0,12	24,32±1,51\$	1,54±0,11*	0,61±0,09*	6,61±0,62	4,54±0,33\$	143,86±2,48*	0,61±0,18	5,39±1,59	2,11±0,32	3,54±0,37\$
ЭП + сукцикард	Самцы	26	16,00±3,39	1,54±0,14	29,00±1,52^	1,54±0,09#	1,27±0,12#	5,96±0,73	2,81±0,36	128,42±4,98	0,50±0,14	5,58±2,60	0,81±0,21	2,23±0,27
	Самки	28	5,96±0,93	2,07±0,09	37,39±3,09^	2,50±0,14#	1,00±0,10	8,96±0,91	4,57±0,35	135,32±3,16	0,25±0,10	1,32±0,55	2,32±0,43	4,04±0,51
ЭП + салифен	Самцы	24	10,71±2,46	1,46±0,10	40,33±3,02^&	1,63±0,10#	0,96±0,09#	4,75±0,56	2,71±0,21	120,46±5,49#	0,67±0,20	8,50±3,82	0,71±0,19	2,54±0,36
	Самки	26	6,96±1,37	2,19±0,12	35,96±2,45^	2,27±0,10#	1,31±0,09#	7,54±0,73	4,27±0,42	132,85±3,52	0,65±0,21	4,23±1,72	1,73±0,35	3,04±0,33
ЭП + фенибут	Самцы	27	18,22±3,52	1,48±0,10	30,26±1,72^>	1,41±0,08	0,96±0,10#	5,93±0,74	2,74±0,31	126,56±4,21	0,70±0,15	4,96±1,49	0,70±0,16	1,85±0,27
	Самки	26	7,50±1,44	2,27±0,09	34,85±2,54^	2,54±0,10#	1,12±0,06#	7,81±0,72	4,46±0,42	132,46±4,95	0,23±0,08	5,19±3,59	2,15±0,32	2,73±0,31
ЭП + пантогам	Самцы	27	13,59±2,73	1,59±0,08	31,89±1,52^>	1,67±0,10#	0,93±0,07#	5,59±0,73	2,93±0,29	128,15±4,99	0,63±0,18	6,37±2,39	1,00±0,23	2,22±0,34
	Самки	27	6,78±1,20	2,37±0,16	33,26±1,62^	2,44±1,10#	0,63±0,09	7,85±0,56	4,44±0,44	138,44±2,26	0,19±0,09	1,52±0,99	1,81±0,32	3,44±0,29

Изменения статистически значимы: \$- по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$). ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона, ОР - открытый рукав, ЗР- закрытый рукав.

В возрасте 18 месяцев самки группы негативного контроля проводили в 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше времени в ОР и в 1,1 раза ($p < 0,05$) больше в ЗР, чем потомство здоровых крыс, а количество свешиваний в ОР у самок от крыс с осложненной беременностью было в 1,9 раза ($p < 0,05$) меньше. У самцов, рожденных крысами с ЭП, количество заходов в ЗР было в 1,2 раза ($p < 0,05$) больше. Самцы и самки группы негативного контроля совершали в 1,3 и 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно больше переходов из ЗР в ЗР по сравнению с потомством группы позитивного контроля.

Время проведенное в ОР у самок, получавших сукцикард и фенибут, было в 1,4 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с потомством самок с ЭП. Количество свешиваний в ОР у самок, которым вводили сукцикард и фенибут, было в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, у получавших пантогам – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Самки, которым вводили салифен, делали в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше переходов из ЗР в ЗР относительно группы негативного контроля (Таблица 17).

Таблица 17 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс ЭП (M ± m).

Группы	Пол	n	ЛП выхода из ЦЗ	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Свешивания в ОР	Стойки в ОР	Стойки в ЗР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР	Количество заходов в ЦЗ	Время в ЦЗ, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль	Самцы	25	9,84±2,18	1,08±0,15	36,80±3,04	2,04±0,17	0,44±0,16	3,24±0,65	2,64±0,16	131,04±4,00	0,28±0,12	2,32±1,09	1,04±0,07	2,20±0,32
	Самки	24	6,04±0,82	2,13±0,34	41,63±4,08	3,08±0,22	0,50±0,16	4,58±0,54	3,92±0,29	129,38±4,18	0,46±0,13	2,96±0,98	1,21±0,10	3,21±0,50
Негативный контроль	Самцы	27	8,89±1,39	1,19±0,22	33,85±2,35	1,81±0,16	0,11±0,06	3,15±0,45	3,22±0,23*	135,00±8,44	0,33±0,10	2,26±0,73	1,30±0,10*	2,70±0,34
	Самки	25	8,48±2,22	1,44±0,25	24,64±2,31\$	1,64±0,16*	0,32±0,13	4,60±0,45	4,48±0,27	143,72±3,00\$	0,52±0,17	3,16±1,34	2,24±0,14*	3,28±0,33
ЭП + сукцикард	Самцы	24	8,79±1,61	1,50±0,23	39,58±3,27	2,04±0,14	0,42±0,18	4,25±0,62	2,92±0,17	129,25±3,91	0,33±0,12	2,38±0,87	0,88±0,07	2,38±0,36
	Самки	27	4,33±0,62	2,04±0,25	34,70±2,55^	2,67±0,26#	0,78±0,25	7,07±0,92	4,93±0,26	138,93±2,88	0,44±0,11	2,04±0,51	2,07±0,18	4,15±0,40
ЭП + салифен	Самцы	20	5,00±1,37	1,65±0,29	27,70±3,00	1,65±0,18	0,40±0,15	3,55±0,41	3,00±0,16	145,90±3,34	0,25±0,10	1,40±0,58	0,90±0,12	2,55±0,38
	Самки	21	7,19±1,75	2,00±0,24	30,71±2,25	2,19±0,25	0,48±0,19	5,71±0,71	4,19±0,27	139,95±2,76	0,48±0,15	2,14±0,76	1,43±0,13#	3,67±0,40
ЭП + фенибут	Самцы	23	9,96±3,27	1,26±0,24	33,22±2,23	1,87±0,17	0,26±0,13	4,09±0,63	3,04±0,38	135,17±3,74	0,30±0,13	1,65±0,76	1,04±0,12	2,30±0,43
	Самки	24	8,83±1,92	1,92±0,33	35,92±2,53^	2,58±0,17#	0,42±0,17	4,92±0,61	4,29±0,29	131,38±2,98^	0,63±0,15	3,88±0,96	1,67±0,17	2,79±0,37
ЭП + пантогам	Самцы	24	8,08±1,54	1,54±0,32	30,54±2,42	2,13±0,12	0,29±0,14	4,33±0,55	3,42±0,35	139,50±0,13	0,38±0,13	1,88±0,72	1,33±0,11	2,33±0,30
	Самки	24	5,83±0,78	1,96±0,29	26,29±2,35&@	2,50±0,17#	0,25±0,09	5,17±0,54	4,58±0,23	144,67±2,28@	0,63±0,13	3,21±0,78	1,96±0,16	3,42±0,39

Изменения статистически значимы: \$- по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей фенибут (p<0,05). ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона, ОР - открытый рукав, ЗР- закрытый рукав.

Таким образом, результаты теста «ПКЛ» свидетельствуют о повышенном уровне тревожности у потомства группы негативного контроля в возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев и согласуются с данными, полученными в тесте «Открытое поле». Сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, которые вводили потомству крыс с ЭП в подростковом периоде, оказывали анксиолитическое действие.

4.1.2. Влияние сукцикарда, салифена и фенибута на компульсивное и депрессивное поведение потомства крыс с экспериментальной преэклампсией

В тесте «Закапывание шариков» 70-дневные самцы и самки группы негативного контроля закопали в 3 и в 2,7 раза ($p < 0,05$) соответственно больше шариков по сравнению с крысятами, рожденными здоровыми самками. Доля особей, выполнивших тест, была в 1,7 раза больше у самцов от крыс с ЭП и в 2,3 раза ($\varphi > 2,31$) – у самок, чем в группе позитивного контроля, что говорит о наличии обсессивно-компульсивного расстройства у потомства крыс с ЭП контрольной группы.

Среди животных, которым вводили исследуемые производные ГАМК, достоверные отличия от группы негативного контроля были только у самцов и самок, получавших салифен – они закопали в 2,5 и 3,3 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше шариков (Таблица 18).

Таблица 18 – Влияние производных ГАМК на показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 70 дней от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Количество зарытых шариков	Доля крыс, закопавших шарики
Позитивный контроль	Самцы	30	0,93±0,22	14/ 47%
	Самки	29	1,00±0,36	11/ 38%
Негативный контроль	Самцы	30	2,77±0,46 *	24/ 80% ^
	Самки	30	2,73±0,44 *	26/ 87% ^
ЭП + сукцикард	Самцы	29	1,93±0,44	20/ 69%
	Самки	30	2,70±0,42	24/ 83%
ЭП + салифен	Самцы	30	1,10±0,24 #	19/ 63%
	Самки	30	0,83±0,30 #	10/ 33% ^^
ЭП + фенибут	Самцы	31	1,65±0,32	23/ 74%
	Самки	30	2,73±0,45	23/ 77%
ЭП + пантогам	Самцы	31	1,65±0,35	20/ 65%
	Самки	29	1,66±0,31	21/ 72%

Изменения статистически значимы: * по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; ^- по F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; ^^ - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля, n – количество обучившихся животных ($\varphi > 2,31$).

В возрасте 6 месяцев самцы и самки от крыс с ЭП закопали в 1,7 и 3,3 раза ($p < 0,05$) соответственно больше шариков, а доля особей, выполнивших тест, была в 2,3 и 1,7 раза ($\varphi > 2,31$) больше, чем в группе позитивного контроля.

Самцы, которым вводили сукцикард и фенибут, закопали в 2,9 и 7,4 раза ($p < 0,05$) меньше шариков по сравнению с потомством крыс с осложненной беременностью. У самцов, которым вводили, сукцикард, салифен и фенибут, доля особей, закопавших шарики, была в 3; 2,3 и 3,7 раза ($\varphi > 2,31$) соответственно меньше (Таблица 19).

Таблица 19 – Влияние производных ГАМК на показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 6 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Количество зарытых шариков	Доля крыс, закопавших шарики
Позитивный контроль	Самцы	30	1,37±0,47	10/ 33%
	Самки	27	1,11±0,41	12/ 44%
Негативный контроль	Самцы	30	2,30±0,37 *	23/ 77% ^
	Самки	29	3,66±0,64 *	22/ 76% ^
ЭП + сукцикард	Самцы	27	0,78±0,28 #	7/26% ^^
	Самки	29	1,86±0,52	16/ 55%
ЭП + салифен	Самцы	27	1,04±0,32	9/ 33% ^^
	Самки	29	1,76±0,50	18/ 62%
ЭП + фенибут	Самцы	29	0,31±0,12 #	6/ 21% ^^
	Самки	29	1,76±0,41	17/ 59%
ЭП + пантогам	Самцы	31	1,87±0,48	19/ 61%
	Самки	28	2,39±0,60	19/ 68%

Изменения статистически значимы: * по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; ^- по F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; ^^ - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля, n – количество обучившихся животных ($\varphi > 2,31$).

В возрасте 12 месяцев самцы и самки, рожденные крысами с ЭП, закопали в 2,1 и 3,8 раза ($p < 0,05$) соответственно больше шариков по сравнению с группой позитивного контроля. Доля особей, выполнивших тест, у самцов и самок от крыс с осложненной беременностью была в 1,5 и 3,2 раза ($\varphi > 2,31$) больше.

Достоверные отличия от группы негативного контроля были выявлены только у самцов, получавших пантогам. Исследуемые показатели у них были в 2 ($p < 0,05$) и 1,8 раза ($\varphi > 2,31$) меньше по сравнению с аналогичными у потомства самок с ЭП (Таблица 20).

Таблица 20 – Влияние производных ГАМК на показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 12 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Количество зарытых шариков	Доля крыс, закопавших шарики
Позитивный контроль	Самцы	28	1,68±0,38	15/ 54%
	Самки	26	1,42±0,70	7/ 27%
Негативный контроль	Самцы	30	3,47±0,52 *	24/ 80%
	Самки	28	5,39±0,86 *	24/ 86% ^
ЭП + сукцикард	Самцы	26	2,58±0,52	17/ 65%
	Самки	28	2,86±0,55	18/ 64%
ЭП + салифен	Самцы	24	2,67±0,74	15/ 63%
	Самки	26	3,27±0,68	17/65%
ЭП + фенибут	Самцы	27	1,93±0,56	15/ 56%
	Самки	28	3,78±0,73	20/ 74%
ЭП + пантогам	Самцы	27	1,70±0,46 #	12/ 44% ^^
	Самки	27	3,41±0,64	19/ 70%

Изменения статистически значимы: * по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала–Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; ^- по F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; ^^ - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля, n – количество обучившихся животных ($\varphi > 2,31$).

Самцы и самки группы негативного контроля в возрасте 18 месяцев закопали в 2,7 и 4 раза ($p < 0,05$) соответственно больше шариков, чем потомство, рожденное здоровыми крысами, а доля самцов и самок, выполнивших тест, в контрольной группе животных от крыс с ЭП была в 1,9 и 2,2 раза ($p < 0,05$) больше.

Самки, которым в пубертатном периоде вводили сукцикард и салифен, закопали в 2,1 и 2 раза ($p < 0,05$) меньше шариков по сравнению с группой негативного контроля (Таблица 21).

Таблица 21 – Влияние производных ГАМК на показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Количество зарытых шариков	Доля крыс, закопавших шарики
Позитивный контроль	Самцы	26	1,65±0,45	12/ 46%
	Самки	24	1,79±0,51	11/ 46%
Негативный контроль	Самцы	28	4,39±0,87*	24/ 86% ^
	Самки	25	7,08±0,91*	25/ 100%
ЭП + сукцикард	Самцы	24	3,33±0,70	18/ 79%
	Самки	27	3,30±0,60#	21/ 71%
ЭП + салифен	Самцы	20	1,75±0,44	13/ 57%
	Самки	21	3,57±0,77#	16/ 83%
ЭП + фенибут	Самцы	24	3,50±0,82	19/ 75%
	Самки	24	4,46±0,99	17/ 78%
ЭП + пантогам	Самцы	23	2,35±0,63	13/ 65% ^^
	Самки	24	5,38±1,08	20/ 76%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; ^ - по F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; ^^ - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля, n – количество обучившихся животных ($\varphi > 2,31$).

Таким образом, у потомства в возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев, рожденного самками с ЭП, наблюдается обсессивно-компульсивное расстройство, о чем свидетельствуют большее по сравнению с группой позитивного контроля число закопанных шариков и увеличение доли особей, выполнивших тест. У животных, с 40 по 70 день жизни получавших сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, была выявлена тенденция к снижению измеряемых показателей, что говорит об антикомпульсивном действии исследуемых производных ГАМК. Уменьшение проявлений обсессивно-компульсивного расстройства у потомства при фармакологической коррекции в пубертатном периоде наблюдалось в большей степени у 70-дневных и 18-месячных животных, получавших салифен, у 6-месячных крыс, которым вводили сукцикард и фенибут, и у 12-месячных самцов, получавших пантогам.

В тесте «Порсолта» у 18-месячных самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, был в 1,4 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно меньший латентный период иммобилизации, время иммобилизации было 1,5 и 2 раза ($p < 0,05$) больше, количество замираний – в 1,9 и 1,8 раза ($p < 0,05$) больше.

У потомства, получавшего исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, уровень депрессии был ниже по сравнению с крысами группы негативного контроля. Латентный период иммобилизации у самцов и самок, которым вводили сукцикард, был в 1,5 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно больше, салифен – в 1,3 и 1,6 раза ($p < 0,05$), фенибут – в 1,6 и 1,4 раза ($p < 0,05$), пантогам – в 1,5 и 1,3 раза ($p < 0,05$). Время иммобилизации у самцов и самок, получавших с 40 по 70 день жизни сукцикард, было в 1,6 и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с контрольной группой животных от крыс с ЭП, фенибут – в 1,8 и 1,5 раза ($p < 0,05$), пантогам – в 2,2 и 1,3 раза ($p < 0,05$), у самок, которым вводили салифен – в 1,8 раза ($p < 0,05$). Количество замираний у самцов и самок, получавших сукцикард, было в 1,6 и 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше, салифен – в 1,6 и 1,9 раза ($p < 0,05$), фенибут – в 1,6 и 1,3 раза ($p < 0,05$), пантогам – в 2,1 и 1,3 раза (Таблица 22).

Таблица 22 – Влияние производных ГАМК на показатели депрессивного поведения в тесте «Порсолта» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Латентный период иммобилизации, с	Время иммобилизации, с	Количество замираний
Позитивный контроль	Самцы	25	91,36±5,65	12,48±0,99	3,48±0,25
	Самки	23	84,65±5,67	9,87±0,52	3,35±0,16
Негативный контроль	Самцы	28	64,29±5,98\$	18,85±1,07*	6,68±0,43*
	Самки	24	56,88±4,11\$	19,33±1,48\$	6,00±0,38\$
ЭП + сукцикард	Самцы	24	99,58±6,83^	11,83±1,14#	4,17±0,35#
	Самки	27	80,19±6,49^	10,67±0,97^	4,30±0,30^
ЭП + салифен	Самцы	20	84,65±7,24^	16,55±1,23	4,15±0,25#
	Самки	21	92,10±6,21^	9,78±1,05^	3,14±0,19^&
ЭП + фенибут	Самцы	23	104,13±5,92^	10,61±1,62#	4,17±0,88#
	Самки	23	77,22±4,64^	13,17±0,59^	4,57±0,37^<
ЭП + пантогам	Самцы	24	93,71±5,96^	8,38±0,90#<	3,25±0,29#
	Самки	24	72,04±5,80^	14,42±0,83^&>	4,71±0,37^<

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; \$ - по t-критерию Стьюдент по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$).

Таким образом, у потомства в возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев, рожденного крысами с ЭП, наблюдается компульсивное и депрессивное поведение в 18 месяцев, о чем свидетельствуют результаты тестов «Закапывание шариков» и «Порсолта».

Производные ГАМК сукцикард, салифен, фенибут оказывают антикомпульсивное и антидепрессивное действие.

4.1.3. Исследование когнитивных функций потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, которому вводили производные ГАМК

При проведении теста «Распознавание нового объекта» в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев животные всех групп в фазе «Ознакомления» не отдавали предпочтение какому-либо одному объекту, и достоверных отличий между группами выявлено не было (Таблицы 22, 23, 24, 25).

В «Тестовой» фазе у 3-месячных самцов, рожденных крысами с осложненной беременностью, Кд был в 7,9 раза ($p < 0,05$) ниже по сравнению с группой позитивного контроля, а у самок группы негативного контроля показатель носил отрицательный характер и был равен $-0,14 \pm 0,07$. Это свидетельствует худшей кратковременной рабочей памяти у потомства крыс с ЭП.

У самок, которым с 40 по 70 день жизни вводили производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, Кд был статистически значимо больше по сравнению с потомством крыс с ЭП контрольной группы. У самцов, которым вводили салифен, данный показатель был в 7,1 раза ($p < 0,05$) ниже (Таблица 23). Это говорит о том, что рабочая память у животных, которым вводили сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, была выше, чем у крыс группы негативного контроля.

Таблица 23 – Влияние производных ГАМК на рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства в возрасте 3 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Фаза «Ознакомления»	«Тестовая» фаза	
			Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Доля особей с отсутствием исследовательской активности
Позитивный контроль	Самцы	30	-0,06±0,09	0,55±0,06	1/ 3%
	Самки	29	0,09±0,07	0,39±0,07	1/ 3%
Негативный контроль	Самцы	30	-0,01±0,10	0,07±0,10\$	3/ 10%
	Самки	30	-0,12±0,08	-0,14±0,07\$	0%
ЭП + сукцикард	Самцы	29	-0,22±0,08	0,28±0,07	1/ 3%
	Самки	30	-0,16±0,07	0,35±0,06^	0%
ЭП + салифен	Самцы	31	0,10±0,09	0,50±0,04^	0%
	Самки	31	-0,04±0,05	0,54±0,06^	1/ 3%
ЭП + фенибут	Самцы	31	-0,01±0,06	0,33±0,09	0%
	Самки	30	-0,13±0,08	0,33±0,09^	1/ 3%
ЭП + пантогам	Самцы	31	-0,04±0,08	0,24±0,07	3/ 10%
	Самки	29	-0,05±0,08	0,40±0,08^	0%

Изменения статистически значимы: \$ - по t-критерию Стьюдент по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 6 месяцев тенденция сохранялась, и Кд у потомства группы негативного контроля был существенно ниже относительно показателей в группе позитивного контроля, и был равен $-0,07 \pm 0,08$ и $-0,05 \pm 0,05$ у самцов и самок соответственно. Самцы и самки, получавшие в подростковом периоде сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, имели достоверно больший Кд по сравнению с потомством от крыс ЭП (Таблица 24).

Таблица 24 – Влияние производных ГАМК на рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства в возрасте 6 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Фаза «Ознакомления»	«Тестовая» фаза	
			Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Доля особей с отсутствием исследовательской активности (%)
Позитивный контроль	Самцы	30	-0,02±0,08	0,58±0,04	0%
	Самки	27	0,23±0,07	0,50±0,06	0%
Негативный контроль	Самцы	30	-0,04±0,09	-0,07±0,08*	2/ 7%
	Самки	29	0,05±0,07	-0,05±0,05\$	0%
ЭП + сукцикард	Самцы	27	0,20±0,07	0,41±0,07#	1/ 4%
	Самки	29	0,10±0,06	0,42±0,07^	0%
ЭП + салифен	Самцы	26	0,13±0,09	0,42±0,06#	0%
	Самки	29	0,05±0,07	0,44±0,05^	0%
ЭП + фенибут	Самцы	29	0,10±0,08	0,50±0,07#	0%
	Самки	29	0,04±0,07	0,43±0,08^	0%
ЭП + пантогам	Самцы	31	0,05±0,07	0,55±0,07#	0%
	Самки	28	0,11±0,08	0,45±0,05^	0%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; \$ - по t-критерию Стьюдент по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала–Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 12 месяцев у самок от крыс с ЭП Кд был в 39 раз ($p < 0,05$) ниже по сравнению с потомством группы позитивного контроля. Самки, получавшие исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, имели в 50, 56, 53 и 52 раза ($p < 0,05$) больший Кд, чем в группе негативного контроля (Таблица 25).

Таблица 25 – Влияние производных ГАМК на рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства в возрасте 12 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Фаза «Ознакомления»	«Тестовая» фаза	
			Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Доля особей с отсутствием исследовательской активности (%)
Позитивный контроль	Самцы	28	0,28±0,10	0,32±0,12	0%
	Самки	26	0,01±0,09	0,39±0,07	0%
Негативный контроль	Самцы	30	0,18±0,11	0,24±0,10	4/ 13%
	Самки	28	-0,06±0,08	0,01±0,07\$	0%
ЭП + сукцикард	Самцы	26	-0,15±0,12	0,34±0,10	1/ 4%
	Самки	28	0,11±0,08	0,50±0,06^	0%
ЭП + салифен	Самцы	24	0,18±0,11	0,51±0,12	1/ 4%
	Самки	25	0,03±0,10	0,56±0,08^	0%
ЭП + фенибут	Самцы	27	0,17±0,12	0,29±0,13	1/ 4%
	Самки	27	0,04±0,10	0,53±0,06^	0%
ЭП + пантогам	Самцы	27	0,29±0,10	0,57±0,09	1/ 4%
	Самки	27	-0,05±0,09	0,52±0,06^	0%

Изменения статистически значимы: \$ - по t-критерию Стьюдент по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В 18 месяцев самцы, рожденные крысами с осложненной беременностью, имели в 2,2 раза ($p < 0,05$) меньший Кд по сравнению с потомством крыс без ЭП. Достоверные отличия от группы негативного контроля отмечались только у самок, получавших в пубертатном периоде сукцикард – у них Кд был в 2,8 раза ($p < 0,05$) выше (Таблица 26).

Таблица 26 – Влияние производных ГАМК на рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Фаза «Ознакомления»	«Тестовая» фаза	
			Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Доля особей с отсутствием исследовательской активности (%)
Позитивный контроль	Самцы	26	0,11±0,12	0,56±0,11	0%
	Самки	24	0,03±0,12	0,40±0,09	0%
Негативный контроль	Самцы	28	0,16±0,10	0,25±0,12*	1/ 4%
	Самки	26	0,14±0,09	0,28±0,09	1/ 4%
ЭП + сукцикард	Самцы	24	0,27±0,12	0,45±0,08	0%
	Самки	27	0,07±0,09	0,78±0,13^	0%
ЭП + салифен	Самцы	19	0,20±0,14	0,37±0,13	1/ 5%
	Самки	22	0,30±0,13	0,44±0,09	0%
ЭП + фенибут	Самцы	24	0,21±0,13	0,34±0,13	1/ 4%
	Самки	24	0,01±0,12	0,39±0,10	0%
ЭП + пантогам	Самцы	24	0,07±0,08	0,46±0,10	1/ 4%
	Самки	24	0,12±0,10	0,43±0,09	0%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, у потомства крыс с ЭП наблюдалось ухудшение кратковременной рабочей памяти в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев, что выражалось в меньшем по сравнению с группой позитивного контроля Кд при проведении теста «Распознавание нового объекта». Ранняя фармакологическая коррекция производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и препаратом сравнения пантогамом была эффективна в 3, 6 и 12 месяцев – Кд у животных, получавших эти вещества, был статистически значимо выше по сравнению с группой негативного контроля. В возрасте 18 месяцев подобный положительный эффект сохранялся только у самок, которым вводили сукцикард.

При проведении теста «УРПИ» 3-месячные крысята группы негативного контроля в 1,1 раза ($p < 0,05$) быстрее заходили в ТК по сравнению с животными от самок без ЭП на 7-й день после обучения, на 14-е и 21-е сутки воспроизведения навыка ЛП захода в ТК у первых был в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше. Животные от крыс с ЭП контрольной группы на 7-е, 14-е и 21-е сутки теста в 2,5; 1,1 и 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно дольше находились в ТК, чем потомство группы позитивного контроля, а количество заходов в ТК у крыс от самок с осложненной беременностью в эти дни было в 4,4; 4,7 и 2,4 раза ($p < 0,05$) больше. Процент крысят группы негативного контроля, посетивших ТК на 14-е и 21-е сутки воспроизведения УРПИ, был в 3,2 и 3,4 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с потомством здоровых самок. Полученные результаты говорят о нарушении долговременной памяти у потомства крыс с ЭП.

У животных, которым в подростковом периоде (с 40 по 70 день жизни) вводили исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, лучше формировался и сохранялся памятный след. Так, у потомства, получавшего сукцикард, ЛП захода в ТК на 14-й день теста был в 1,2 раза ($p < 0,05$) больше, а процент зашедших в ТК на 14-е и 21-е сутки воспроизведения навыка был в 2,9 и 1,2 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с группой негативного контроля. Потомство, которому вводили салифен, на 21-й день теста имело в 1,2 раза ($p < 0,05$) больший ЛП захода в ТК, проводило в 3,1 раза ($p < 0,05$) меньше времени в ней и количество заходов в ТК у крыс этой группы было в 2,6 раза ($p < 0,05$) меньше. Животные, получавшие пантогам, начали заходить в ТК только на 3-и сутки воспроизведения УРПИ и имели в 1,1 раза ($p < 0,05$) больший ЛП захода в ТК на 7-е сутки теста по сравнению с потомством крыс с ЭП контрольной группы, первые проводили в 54,7 раза ($p < 0,05$) меньше времени в ТК и в 6,7 раза ($p < 0,05$) реже заходили в нее (Таблица 27).

Таблица 27 – Влияние производных ГАМК на динамику обучаемости и памяти в тесте «УРПИ» у потомства возрасте 3 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Исследуемые показатели		Группы					
		Позитивный контроль	Негативный контроль	ЭП + сукцикард	ЭП + салифен	ЭП + фенибут	ЭП + пантогам
Количество обучившихся		n=35 (из 38)	n=35 (из 41)	n=31 (из 36)	n=31 (из 37)	n=34 (из 38)	n=32 (из 40)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	42,43 ±6,89	35,06±6,74	37,13±6,52	48,29±8,32	37,29±5,66	33,69±6,49
1-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	175,60 ±4,40	170,00 ±6,97	174,55±5,45	172,03±5,96	168,79±6,95	180
	Время в ТК, с	4,40 ±4,40	5,00±4,94	5,13±5,13	4,87±4,74	4,03±3,02	0
	Количество заходов	0,03 ±0,03	0,06±0,04	0,06±0,06	0,13±0,10	0,32±0,22	0
	Количество зашедших	1/ 3%	2/ 6%	1/ 3%	2/ 6%	3/ 9%	0%
3-и сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	175,06±4,94	159,86±8,54	169,19±7,52	170,16±6,90	164,50±7,72	174,06±4,52
	Время в ТК, с	4,94±4,94	7,14±5,14	4,58±4,42	3,39±3,10	2,59±1,75	0,22±0,15
	Количество заходов	0,03±0,03	0,23±0,10	0,13±0,10	0,16±0,13	0,35±0,22	0,06±0,04
	Количество зашедших	1/ 3%	5/ 14%	2/ 6%	2/ 6%	4/ 12%	2/ 6%
7-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	172,03±5,76	152,29±9,59*	169,36±7,41	168,77±7,80	161,21±9,02	173,75±5,04#
	Время в ТК, с	4,89±4,80	12,03±6,68*	3,26±2,75	3,52±2,80	4,62±3,38	0,22±0,17#
	Количество заходов	0,09±0,06	0,40±0,14*	0,35±0,30	0,35±0,26	0,41±0,22	0,06±0,04#
	Количество зашедших	2/ 6%	7/ 20%	2/ 6%	2/ 6%	4/ 12%	2/ 6%
14-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	169,26±6,51	139,97±11,36*	168,19±6,91 #	166,87±7,32	163,59±8,19	163,66±7,26
	Время в ТК, с	9,37±5,97	10,17±5,67*	5,45±4,46	4,32±3,07	5,56±3,1	3,75±1,75
	Количество заходов	0,14±0,09	0,66±0,23*	0,29±0,18	0,45±0,24	0,41±0,20	0,59±0,25
	Количество зашедших	3/ 9%	10/ 29% ^	3/ 10% &	3/ 10%	4/ 12%	6/ 19%
21-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	167,03±7,39	139,49±11,40*	145,97±10,81	167,29±7,29#	157,00±9,65	148,25±10,54
	Время в ТК, с	8,63±5,46	14,23±5,88*	7,84±5,23	4,65±3,51#	12,85±6,47	5,47±2,53
	Количество заходов	0,34±0,21	0,83±0,25*	0,48±0,17	0,32±0,19#	0,53±0,22	0,75±0,27
	Количество зашедших	3/ 9%	11/ 31% ^	8/ 26% &	3/ 10%	6/ 18%	8/ 25%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$); ^ - по критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; & - по критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля ($\varphi > 2,31$).

В 6 месяцев животные группы позитивного контроля не посещали ТК на всем протяжении воспроизведения теста «УРПИ», а потомство крыс с ЭП контрольной группы начало заходить в ТК на 3-и сутки после обучения, что свидетельствует об ухудшении долговременной памяти у последних. Следует отметить, что среди потомства здоровых крыс обучилось всего 4 животных из 36, в то время как у потомства группы негативного контроля – 11 крыс из 38. Подобное снижение обучаемости можно объяснить тем, что большее количество крыс группы позитивного контроля помнило о болевом раздражении, нанесенном им в ТК в возрасте 3 месяцев, по сравнению с потомством самок с ЭП.

ЛП захода в ТК, время, проведенное в ней, количество заходов в ТК и процент зашедших в нее у животных, которым вводили сукцикард, салифен и фенибут, статистически значимо не отличались от показателей крыс группы негативного контроля, в то время как животные, получавшие пантогам, начали заходить в ТК только на 21-е сутки воспроизведения навыка и на 3-и, 7-е и 14-е сутки тестирования сохранности УРПИ имели в 2,3; 1,2 и 1,3 раза ($p < 0,05$) больший ЛП захода в ТК, чем потомство самок с ЭП, которому вводили дистиллированную воду (Таблица 28).

Таблица 28 – Влияние производных ГАМК на динамику обучаемости и памяти в тесте «УРПИ» у потомства возрасте 6 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Исследуемые показатели		Группы					
		Позитивный контроль	Негативный контроль	ЭП + сукцикард	ЭП + салифен	ЭП + фенибут	ЭП + пантогам
Количество обучившихся		n=4 (из 36)	n=11 (из 38)	n=10 (из 35)	n=6 (из 33)	n=7 (из 36)	n=10 (из 38)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	62,25±25,63	51,73±15,41	77,20±18,37	38,17±19,44	94,71 ±21,6	85,70±16,13
1-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	180	180	166,00±14,00	160,67±19,33	173,86±6,14	180
	Время в ТК, с	0	0	10,50±10,50	18,17±18,17	0,29±0,29	0
	Количество заходов	0	0	0,20±0,20	0,33±0,33	0,14±0,14	0
	Количество зашедших	0%	0%	1/ 10%	1/ 17%	1/ 14%	0%
3-и сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	180	162,45±12,06*	153,50±18,67	156,83±23,17	141,00±25,32	180#
	Время в ТК, с	0	6,36±6,07*	19,80±17,20	21,83±21,83	10,43±6,80	0#
	Количество заходов	0	0,28±0,19*	0,40±0,31	0,33±0,33	0,86±0,55	0#
	Количество зашедших	0%	2/ 18 %	2/ 20%	1/ 17%	2/ 29%	0%
7-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	180	152,91±18,23*	146,70±22,25	123,67±35,64	148,00±24,69	180#
	Время в ТК, с	0	20,36±14,07*	22,00±17,20	54,17±34,26	2,86±2,39	0#
	Количество заходов	0	0,73±0,56*	0,70±0,52	0,67±0,42	0,57±0,43	0#
	Количество зашедших	0%	2/ 18%	2/ 20%	2/ 33%	2/ 29%	0%
14-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	180	153,64±17,7*	145,40±23,07	135,50±30,02	137,14±28,16	180#
	Время в ТК, с	0	21,91±15,23*	21,90±15,29	20,17±19,18	20,29±17,18	0#
	Количество заходов	0	0,64±0,47*	0,70±0,52	1,00±0,81	0,71±0,47	0#
	Количество зашедших	0%	2/ 18%	2/ 20%	2/ 33%	2/ 29%	0%
21-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	180	150,45±19,85*	149,20±20,79	97,67±36,98	131,57±31,28	153,30±18,89
	Время в ТК, с	0	25,00±17,07*	26,30±17,53	49,00±30,85	8,00±6,90	1,80±1,21
	Количество заходов	0	0,55±0,39*	0,70±0,52	1,33±0,80	0,57±0,37	0,30±0,21
	Количество зашедших	0%	2/ 18%	2/ 20%	3/ 50%	2/ 29%	2/ 20%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 12 месяцев на 21-е сутки воспроизведения УРПИ ЛП захода в ТК у потомства самок с ЭП контрольной группы был в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой позитивного контроля, а время, проведенное в ТК, и количество заходов в нее – в 9,1 и 5,6 раза ($p < 0,05$) соответственно больше. Количество обучившихся животных в группах позитивного и негативного контролей статистически значимо не различалось, и крысы обеих групп начали заходить в ТК на 7-е сутки воспроизведения навыка.

Показатели потомства, получавшего сукцикард, салифен и пантогам, не имели достоверных отличий от группы крыс, рожденных самками с ЭП и получавших дистиллированную воду. Животные, которым вводили фенибут, не заходили в ТК во все дни воспроизведения навыка, статистически значимые различия с показателями группы негативного контроля отмечались на 21-е сутки тестирования сохранности рефлекса – ЛП захода у них был в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше (Таблица 29).

Таблица 29 – Влияние производных ГАМК на динамику обучаемости и памяти в тесте «УРПИ» у потомства возрасте 12 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Исследуемые показатели		Группы					
		Позитивный контроль	Негативный контроль	ЭП + сукцикард	ЭП + салифен	ЭП + фенибут	ЭП + пантогам
Количество обучившихся		n=11 (из 33)	n=12 (из 37)	n=16 (из 33)	n=8 (из 28)	n=7 (из 32)	n=6 (из 33)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	66,18±12,48	47,58±10,03	64,38±12,95	66,13±18,68	66,57±17,07	68,17±31,74
1-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	180	180	180	167,5±12,5	180	180
	Время в ТК, с	0	0	0	3,88±3,88	0	0
	Количество заходов	0	0	0	0,13±0,13	0	0
	Количество зашедших	0%	0%	0%	1/ 13%	0%	0%
3-и сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	180	180	153,75±14,25	138,38±24,17	180	180
	Время в ТК, с	0	0	13,75±8,62	25,5±20,61	0	0
	Количество заходов	0	0	0,44±0,24	0,5±0,33	0	0
	Количество зашедших	0%	0%	3/ 19%	2/ 25%	0%	0%
7-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	170,36±9,64	155,92±16,43	159,50±11,57	135,88±24,17	180	160,33±19,67
	Время в ТК, с	9,64±9,64	3±2,58	1,44±0,85	29,88±20,47	0	3,50±3,50
	Количество заходов	0,09±0,09	0,25±0,18	0,25±0,14	0,88±0,44	0	0,17±0,17
	Количество зашедших	1/ 9%	2/ 17%	3/ 19%	3/ 38%	0%	1/ 17%
14-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	166,55±13,45	159,58±12,42	140,13±18,00	106,88±28,32	180	160,50±19,50
	Время в ТК, с	12,00±12,00	6,67±6,04	14,19±8,40	34,88±19,24	0	17,83±17,83
	Количество заходов	0,09±0,09	0,25±0,13	0,50±0,24	1±0,5	0	0,33±0,33
	Количество зашедших	1/ 9%	3/ 25%	4/ 25%	4/ 50%	0	1/ 17%
21-е сутки воспроизведения	ЛП захода в ТК, с	165,00±15,00	134,33±17,22	138,13±16,66	83,50±28,52	180#	153,67±26,33
	Время в ТК, с	3,18±3,18	28,92±15,6*	20,00±9,55	70,25±28,07	0#	17,50±17,50
	Количество заходов	0,09±0,09	0,50±0,19*	0,81±0,33	0,63±0,18	0#	0,33±0,33
	Количество зашедших	1/ 9%	5/ 42%	6/ 38%	5/ 63%	0	1/ 17%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты теста «УРПИ» свидетельствуют о том, что потомство в возрасте 3, 6 и 12 месяцев от самок с ЭП имеет нарушения долговременной памяти, на что указывают более короткий ЛП захода в ТК, время в ТК, количество заходов в нее и число посетивших ТК крыс по сравнению с показателями животных, рожденных здоровыми самками.

В возрасте 3 месяцев крысы, получавшие сукцикард, салифен и препарат сравнения пантогам, дольше помнили о болевом раздражении, чем животные контрольной группы, рожденные самками с ЭП. В возрасте 6 месяцев раннее введение сукцикарда, салифена и фенибута не способствовало улучшению формирования и сохранения памятного следа, в отличие от препарата сравнения пантогама. В возрасте 12 месяцев животные, получавшие фенибут, дольше помнили о болевом воздействии в ТК. ЛП, количество заходов и время в ТК у крыс, которым вводили сукцикард, салифен и препарат сравнения пантогам, достоверно не отличались от показателей группы негативного контроля.

В возрасте 18 месяцев исследование кратковременной и долговременной памяти потомства проводили в тесте «Лабиринт Барнс», поскольку стало очевидно, что животные как через 3, так и через 6 месяцев помнят о ранее нанесенном им в ТК электро-болевом раздражении при проведении теста «УРПИ», что значительно снижало объем выборки.

В тесте «Лабиринт Барнс» 18-месячные самки группы негативного контроля в 3 и 4 день тренировки имели в 1,8 и 1,7 раза ($p < 0,05$) больший ЛП нахождения истинной норки по сравнению с потомством здоровых крыс и совершали в 8,7 и 4,6 раза ($p < 0,05$) больше ошибок. В 5 день теста ЛП нахождения норки у самок от крыс с ЭП был в 2,6 раза ($p < 0,05$) больше, чем у животных группы позитивного контроля. К 12 дню эксперимента самцы и самки, рожденные крысами с осложненной беременностью, имели в 2,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно больше ошибок. Полученные данные свидетельствуют о снижении способности к обучению, ухудшении

кратковременной и долговременной памяти у 18-месячного потомства крыс с ЭП.

В 5 день теста «Лабиринт Барнс» ЛП период нахождения убежища у самцов, получавших в подростковом периоде сукцикард, был в 3,5 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой негативного контроля, что говорит об улучшении кратковременной памяти у первых. Это согласуется с ранее полученными в тесте «Распознавание нового объекта» данными, согласно которым потомство крыс с ЭП, которому вводили сукцикард, имело больший Кд, чем животные группы негативного контроля. У самок, получавших препарат сравнения пантогам, на 12 день теста (исследование долговременной памяти) количество совершенных ошибок было в 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством, рожденным крысами с осложненной беременностью (Таблица 30).

Таблица 30 – Влияние производных ГАМК на динамику обучаемости и памяти в тесте «Лабиринт Барнс» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс с ЭП (М ± m).

Показатели		Группы											
		Позитивный контроль		Негативный контроль		ЭП+сукцикард		ЭП+салифен		ЭП+фенибут		ЭП+пантогам	
		Самцы (n=20)	Самки (n=22)	Самцы (n=26)	Самки (n=23)	Самцы (n=23)	Самки (n=25)	Самцы (n=18)	Самки (n=21)	Самцы (n=22)	Самки (n=23)	Самцы (n=22)	Самки (n=22)
1 день (Тренировка)	Латентный период, с	113,35± 8,94	91,84± 9,23	100,02± 9,01	87,60± 8,96	87,85± 8,26	70,28± 9,06	80,21± 8,07	83,99± 11,11	89,53± 9,47	92,89± 14,56	91,55± 8,26	80,69± 7,58
	Ошибки	6,04±0,99	6,66±0,78	6,06±0,72	7,13±,82	6,65±0,61	5,83±0,71	5,61±0,77	6,65±1,18	5,89±0,73	5,53±0,61	6,38±0,70	7,97±0,79
2 день (Тренировка)	Латентный период, с	54,15± 9,91	35,20± 6,71	55,16± 10,31	33,98± 7,24	33,90± 8,78	36,74± 8,38	35,06± 7,67	48,96± 11,83	36,64± 8,17	43,49± 7,23	70,28± 20,79	30,58± 5,28
	Ошибки	4,35±0,74	4,39±0,63	4,53±0,59	4,72±0,68	3,07±0,48	4,42±0,51	4,06±0,64	4,10±0,71	4,00±0,43	4,41±0,44	4,98±0,81	3,53±0,43
3 день (Тренировка)	Латентный период, с	40,68± 10,31	11,45± 1,62	27,53± 6,74	21,10± 5,91*	23,82± 6,95	22,69± 6,00	25,49± 9,34	29,31± 9,16	24,33± 5,07	22,41± 4,26	29,99± 7,19	22,85± 5,82
	Ошибки	3,10±0,73	1,92±0,38	3,24±0,45	4,54±0,78*	2,20±0,43	3,33±0,46	2,47±0,57	3,21±0,45	3,39±0,56	3,24±0,55	2,70±0,48	3,34±0,62
4 день (Тренировка)	Латентный период, с	29,69± 6,79	8,34± 1,51	13,61± 2,21	14,18± 2,29*	12,18± 3,08	17,16± 6,91	19,31± 9,58	17,20± 8,25	17,03± 5,63	19,33± 4,10	20,72± 5,81	15,27± 3,36
	Ошибки	3,41±1,32	1,48±0,38	3,05±0,68	3,14±0,66*	1,63±0,38	2,24±0,48	1,67±0,46	2,07±0,34	2,44±0,63	2,70±0,49	2,58±0,56	2,38±0,45
5 день (Исследование кратковременной памяти)	Латентный период, с	28,50± 5,52	10,50± 3,95	24,50± 6,95	27,43± 8,19*	14,26± 6,43	27,60± 9,09	20,44± 9,66	26,48± 8,77	12,64± 2,33	26,26± 8,50	18,59± 7,96	19,64± 4,56
	Ошибки	3,55±0,95	1,82±0,70	4,08±0,80	3,39±0,87	1,39±0,78#	4,04±1,21	1,50±0,78	3,38±0,95	2,59±0,71	2,87±0,84	2,27±0,91	3,32±0,67
12 день (Исследование долговременной памяти)	Латентный период, с	47,60± 11,45	48,09± 11,5	45,23± 10,24	44,87± 10,18	51,13± 10,60	33,60± 8,63	31,44± 9,57	70,71± 13,38	45,64± 9,25	52,22± 12,28	66,64± 12,14	43,59± 11,36
	Ошибки	3,20±0,79	5,73±1,15	7,15±1,78*	8,22±1,74*	4,87±1,08	7,04±1,51	3,17±0,77	11,38±2,54	5,86±1,22	8,04±1,76	6,09±1,24	4,73±1,20#

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля (p < 0,05).

Таким образом, в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев у животных, рожденных крысами с ЭП, отмечались снижение обучаемости, кратковременной и долговременной памяти при проведении тестов «Распознавание нового объекта», «УРПИ» и «Лабиринт Барнс».

Раннее введение (с 40 по 70 день жизни) потомству крыс с осложненной беременностью производных ГАМК сукцикарда, салифена и фенибута, в разные периоды жизни ограничивало негативное влияние ЭП на когнитивные функции. Положительное влияние на кратковременную память потомства оказывали все исследуемые вещества в возрасте 3, 6 и 12 месяцев, в 18 месяцев – только сукцикард. Улучшение долговременной памяти у потомства, которому в подростковом периоде вводили сукцикард, салифен и препарат сравнения пантогам наблюдалось в возрасте 3 месяцев, к 18-ти месяцам высокие показатели сохранялись у животных, получавших пантогам.

4.2. Оценка влияния сукцикарда, салифена и фенибута на физическую работоспособность потомства крыс с экспериментальной преэклампсией

Вследствие недостаточного поступления питательных веществ и кислорода к формирующемуся плоду при ПЭ, возникает задержка его роста и развития, повышается вероятность рождения недоношенных детей, внутриутробной гибели и смертности в младенчестве. После рождения каждый пятый ребенок от матери с этим осложнением беременности отстает в физическом развитии, у таких детей часто снижена работоспособность на разных этапах постнатального онтогенеза [Тулякова О.В., 2012; Крамарский В.А. и др., 2016; Кузнецов П.А., Козлов П.В., 2017].

В этой связи было исследовано влияние ранней фармакологической коррекции (с 40 по 70 день жизни) производными ГАМК на физическую работоспособность потомства крыс с ЭП.

При проведении теста «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» в возрасте 3 месяцев было выявлено, что самцы и самки группы негативного контроля в 1,9 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше висели на веревочном канате по сравнению с потомством здоровых крыс, что говорит о снижении мышечной силы и выносливости крыс от самок с ЭП к статическим нагрузкам.

Самцы, получавшие сукцикард и фенибут, в 1,6 раза ($p < 0,05$) дольше висели на веревочном канате по сравнению с крысами группы негативного контроля, салифен и препарат сравнения пантогам – в 1,5 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно. Время выполнения теста у самок, которым вводили сукцикард и салифен, было в 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$) больше, фенибут и пантогам – в 1,4 раза ($p < 0,05$). При этом по эффективности действия сукцикард, салифен и фенибут превосходили препарат сравнения пантогам (Рисунок 9).

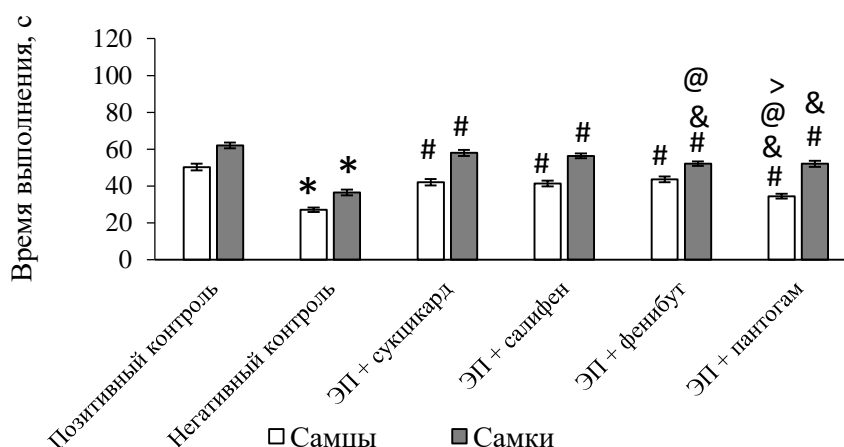


Рисунок 9 – Влияние производных ГАМК на мышечную силу в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» в возрасте 3 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$).

У самцов и самок в возрасте 6 месяцев, рожденных крысами с ЭП, время удержания на горизонтальном веревочном канате было в 1,4 и 2,4 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой позитивного контроля.

У самцов, которым вводили сукцикард, время выполнения теста было в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше относительно аналогичного показателя у самцов от крыс с ЭП контрольной группы. Показатели самцов, которым вводили салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, существенно не отличались от таковых в группе негативного контроля. В возрасте 6 месяцев достоверные отличия от самок, рожденных крысами с ЭП и получавших дистиллированную воду, были выявлены только у крыс, которым вводили салифен – они удерживались на веревочном канате в 1,8 раза ($p < 0,05$) дольше (Рисунок 10).

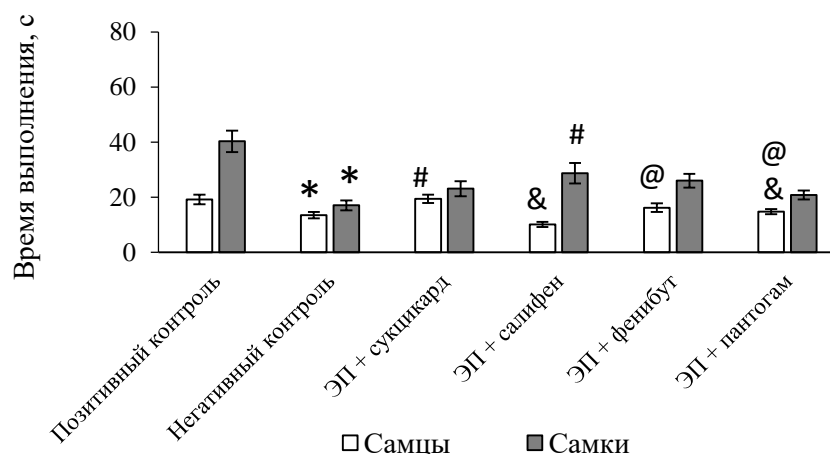


Рисунок 10 – Влияние производных ГАМК на мышечную силу в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» в возрасте 6 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

*Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$).*

В возрасте 12 месяцев самцы и самки группы негативного контроля в 1,5 и 2,1 раза ($p < 0,05$) соответственно быстрее выполняли тест «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» по сравнению с животными, рожденными здоровыми крысами.

Самки, которым вводили салифен и фенибут, в 2 и 1,9 раза ($p < 0,05$) дольше времени висели на веревочном канате, чем крысы группы негативного контроля. По эффективности действия данные вещества превосходили препарат сравнения пантогам. У самцов имелась тенденция к увеличению времени удержания относительно потомства крыс с ЭП, однако достоверных отличий от группы негативного контроля выявлено не было (Рисунок 11).

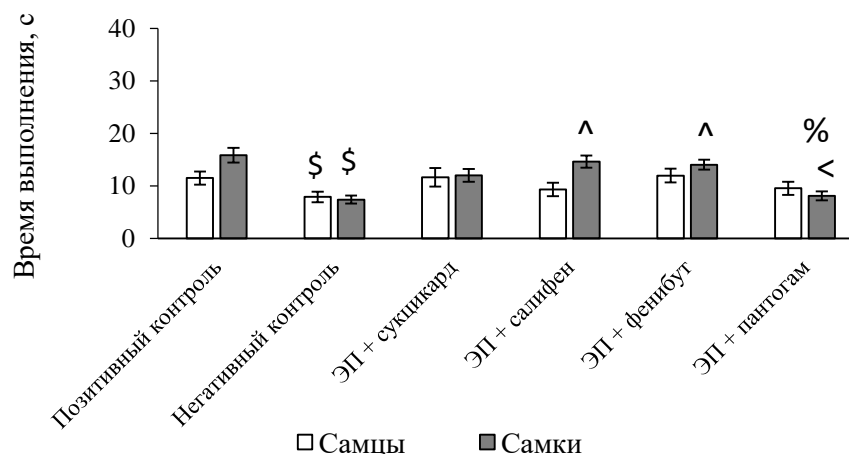


Рисунок 11 – Влияние производных ГАМК на мышечную силу в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» в возрасте 12 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$).

У самцов группы негативного контроля в возрасте 18 месяцев время удержания тела на горизонтальном веревочном канате было в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством здоровых самок.

Время выполнения теста было в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше у самцов, которым вводили сукцикард и пантогам, чем у крыс группы негативного контроля, и в 1,8 и 1,5 раза ($p < 0,05$) – у самок, получавших салифен и фенибут (Рисунок 12).

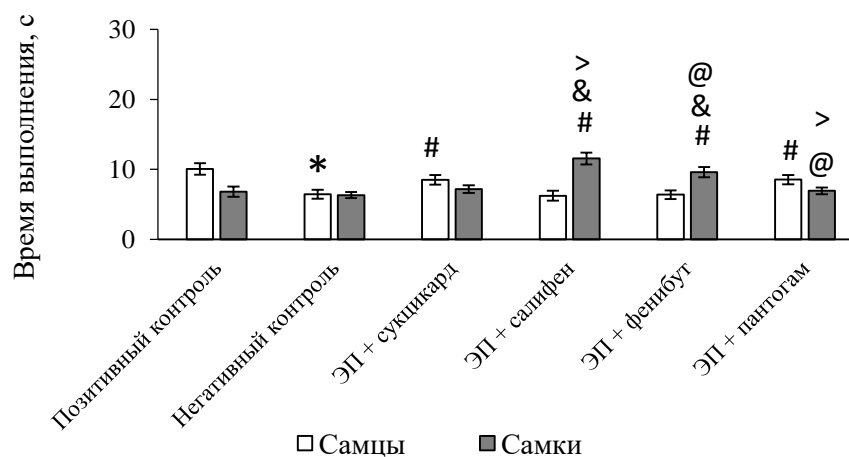


Рисунок 12 – Влияние производных ГАМК на мышечную силу в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» в возрасте 18 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$).

В тесте «Вынужденное плавание с грузом» потомство группы негативного контроля имело более низкую физическую работоспособность при выполнении смешанной аэробно-анаэробной нагрузки по сравнению с группой позитивного контроля. В возрасте 3 месяцев у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, время плавания было в 1,4 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше.

Самцы, получавшие салифен, плавали в 1,4 раза ($p < 0,05$) дольше по сравнению с крысами от самок с ЭП, сукцикард и пантогам – в 1,2 раза ($p < 0,05$). У самок, которым вводили сукцикард, салифен и фенибут, данный показатель был в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше, чем у животных группы негативного контроля. Препарат сравнения пантогам не оказывал существенного влияния на продолжительность плавания самок этого возраста и по эффективности действия был ниже, чем исследуемые производные ГАМК (Рисунок 13).

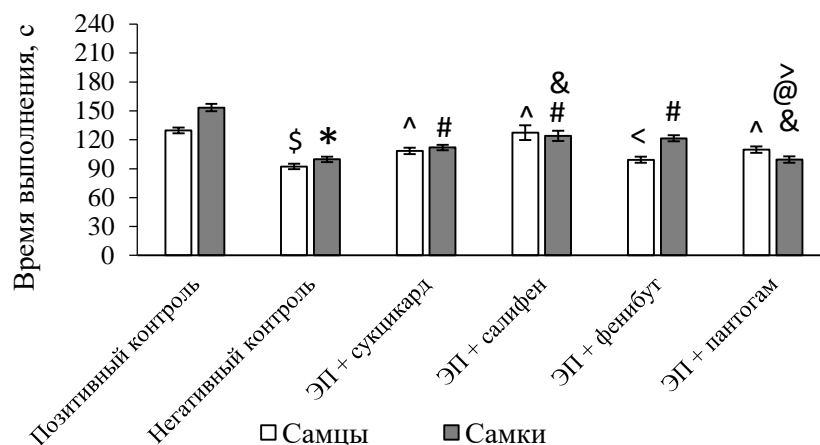


Рисунок 13 – Влияние производных ГАМК на аэробно-анаэробную выносливость в тесте «Вынужденное плавание с грузом» в возрасте 3 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей фенибут; ^ - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$).

У самцов и самок группы негативного контроля в возрасте 6 месяцев продолжительность плавания была в 1,3 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством здоровых крыс.

Потомство, которому вводили сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, имело тенденцию к увеличению изучаемого показателя по сравнению с группой негативного контроля, однако достоверные отличия были выявлены только у самок, получавших сукцикард – они плавали в 1,4 раза ($p < 0,05$) дольше (Рисунок 14).

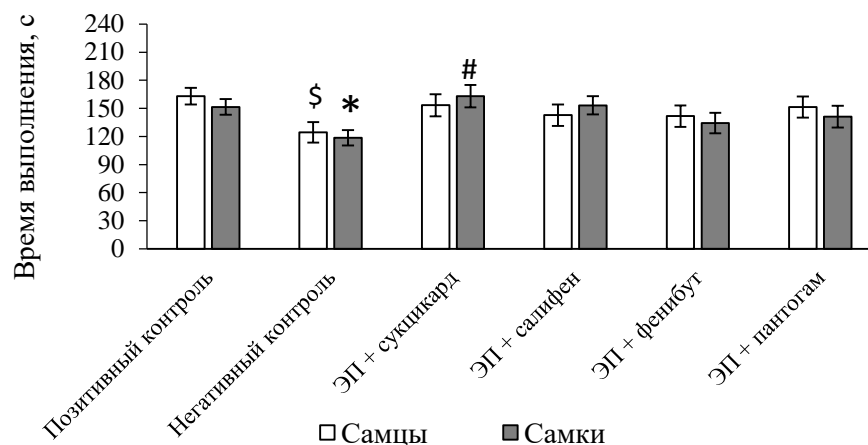


Рисунок 14 – Влияние производных ГАМК на аэробно-анаэробную выносливость в тесте «Вынужденное плавание с грузом» в возрасте 6 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 12 месяцев животные контрольной группы, рожденные крысами с ЭП, имели в 1,4 раза ($p < 0,05$) меньшее время плавания, чем потомство от крыс без ЭП.

У самцов, получавших сукцикард и салифен, время плавания было в 1,2 раза ($p < 0,05$) больше, чем у самцов группы негативного контроля, у получавших фенибут и пантогам – в 1,3 раза ($p < 0,05$). У самок существенные отличия от группы негативного контроля были только у животных, которым вводили фенибут и пантогам (время плавания было в 1,1 раза больше, $p < 0,05$) (Рисунок 15).

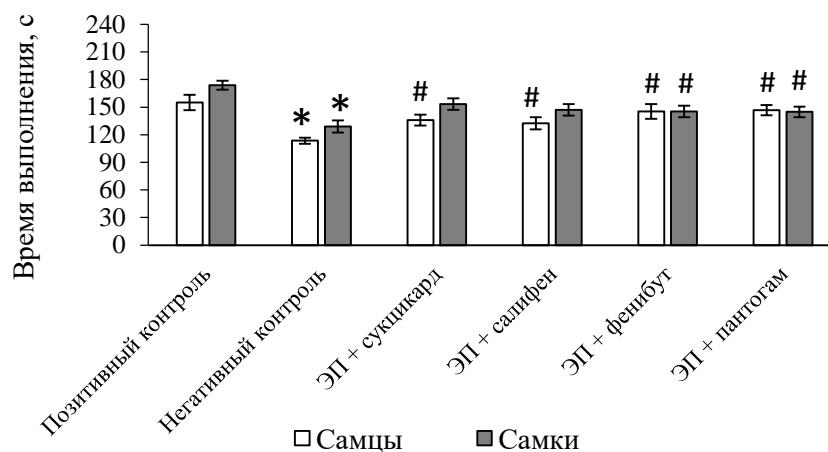


Рисунок 15 – Влияние производных ГАМК на аэробно-анаэробную выносливость в тесте «Вынужденное плавание с грузом» в возрасте 12 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

У 18-месячных самцов и самок группы негативного контроля время плавания было в 1,2 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше, чем у животных, рожденных крысами без ЭП.

Самцы, получавшие сукцикард и салифен плавали в 1,2 раза ($p < 0,05$) дольше по сравнению с группой негативного контроля, фенибут и препарат сравнения пантогам – в 1,3 и 1,1 раза ($p < 0,05$), а самки, которым вводили салифен – в 1,2 раза ($p < 0,05$) (Рисунок 16).

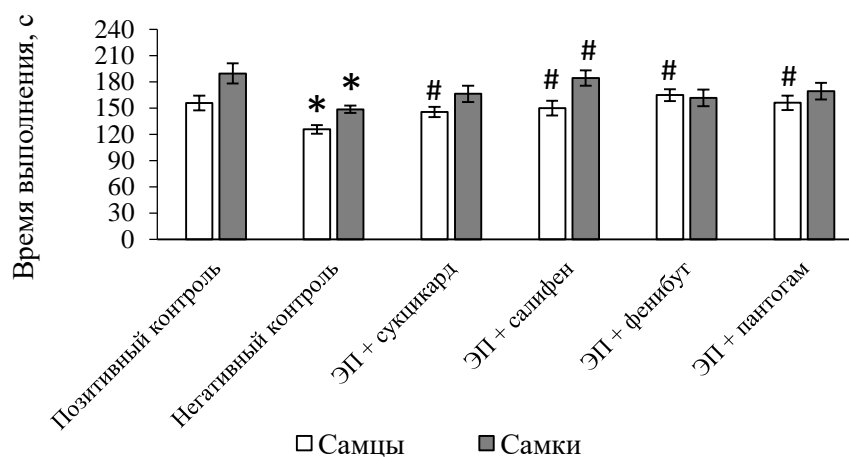


Рисунок 16 – Влияние производных ГАМК на аэробно-анаэробную выносливость в тесте «Вынужденное плавание с грузом» в возрасте 18 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; #- по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

При проведении теста «Ротарод» было установлено, что в возрасте 3 месяцев у потомства группы негативного контроля время выполнения было существенно меньше по сравнению с группой позитивного контроля: у самцов – в 1,7 раза ($p < 0,05$), у самок – в 2,8 раза ($p < 0,05$).

Самцы, получавшие фенибут, прошли значительно большее расстояние в течение более длительного времени (в 5,2 и 5,1 раза ($p < 0,05$) соответственно) по сравнению с группой негативного контроля (Таблица 31).

Таблица 31 – Влияние производных ГАМК на поддержание равновесия и координации в тесте «Ротарод» у потомства в возрасте 3 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Пройденное расстояние, см	Время выполнения, с
Позитивный контроль	Самцы	30	134,89±13,54	29,49±3,16
	Самки	29	575,93±97,61	126,72±21,26
Негативный контроль	Самцы	30	79,01±6,82 *	17,41±1,47 *
	Самки	30	205,13±32,07 *	45,67±7,12 *
ЭП+сукцикард	Самцы	29	119,04±11,95	34,16±5,71 ^
	Самки	30	374,67±87,29	81,51±18,98
ЭП+салифен	Самцы	30	100,52±8,36	21,94±1,81
	Самки	30	173,33±26,27	41,87±8,52
ЭП+фенибут	Самцы	30	411,36±88,15 ^	88,85±19,05 ^
	Самки	30	196,19±30,42	43,61±6,86
ЭП+пантогам	Самцы	31	123,54±16,56	27,92±4,08
	Самки	29	116,21±11,47	27,09±2,91

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна - Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Крускала–Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 6 месяцев пройденное расстояние у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, было в 2,1 и 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше, а время удержания на вращающемся валике – в 2,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$).

Достоверные отличия от животных, рожденных крысами с ЭП и получавших дистиллированную воду, были выявлены у самцов, которым вводили салифен и фенибут – они прошли в 2 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно большее расстояние, и потратили на это в 2,2 и 1,7 раза ($p < 0,05$) больше времени (Таблица 32).

Таблица 32 – Влияние производных ГАМК на поддержание равновесия и координации в тесте «Ротарод» у потомства в возрасте 6 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Пройденное расстояние, см	Время выполнения, с
Позитивный контроль	Самцы	30	94,33±12,52	22,55±3,00
	Самки	27	97,77±11,34	22,08±2,58
Негативный контроль	Самцы	30	44,00±6,08 *	10,05±1,41 *
	Самки	29	70,04±10,93 *	16,24±2,63 *
ЭП+сукцикард	Самцы	27	65,50±7,39	15,25±1,75
	Самки	29	91,61±12,66	37,11±15,92
ЭП+салифен	Самцы	26	87,59±11,80 ^	22,43±3,10 ^
	Самки	29	103,19±18,31	23,43±4,13
ЭП+фенибут	Самцы	29	76,09±10,54 ^	17,22±2,33 ^
	Самки	29	75,26±10,02	20,27±3,78
ЭП+пантогам	Самцы	30	72,53±10,80	16,69±2,50
	Самки	28	77,76±10,60	17,98±2,41

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна - Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Крускала–Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 12 месяцев пройденное расстояние и время выполнения теста «Ротарод» у самок группы негативного контроля были в 1,8 и 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с потомством крыс без ЭП.

У потомства обоего пола, получавшего исследуемые производные ГАМК, имелась тенденция к увеличению изучаемых показателей по сравнению с крысами, рожденными самками с осложненной беременностью, однако статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 33).

Таблица 33 – Влияние производных ГАМК на поддержание равновесия и координации в тесте «Ротарод» у потомства возрасте 12 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Пройденное расстояние, см	Время выполнения, с
Позитивный контроль	Самцы	28	45,81±8,52	10,05±1,87
	Самки	26	92,90±16,44	21,26±3,70
Негативный контроль	Самцы	30	31,85±7,55	6,88±1,62
	Самки	28	50,53±11,73 *	11,19±2,65 *
ЭП+сукцикард	Самцы	26	41,21±7,35	8,92±1,59
	Самки	28	76,76±14,01	16,59±3,04
ЭП+салифен	Самцы	24	61,15±13,75	13,21±2,98
	Самки	26	88,82±15,84	20,93±3,83
ЭП+фенибут	Самцы	27	52,97±13,70	11,63±2,92
	Самки	25	33,32±5,16 <	7,32±1,15<
ЭП+пантогам	Самцы	27	50,50±9,10	10,89±1,96
	Самки	28	45,81±8,52	10,05±1,87

*Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна - Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; <- по критерию Крускала–Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$).*

В 18 месяцев пройденное расстояние у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, было в 1,3 и 2,2 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой позитивного контроля, а время выполнения теста – в 1,4 и 2,2 раза ($p < 0,05$).

У самцов, получавших сукцикард, салифен и пантогам, пройденное расстояние и время удержания на вращающемся валике было в 1,4; 3,9 и 2,1 раза ($p < 0,05$) больше для двух показателей, у самок, которым вводили пантогам – в 1,8 раза ($p < 0,05$) (Таблица 34).

Таблица 34 – Влияние производных ГАМК на поддержание равновесия и координации в тесте «Ротарод» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Пройденное расстояние, см	Время выполнения, с
Позитивный контроль	Самцы	25	39,44±5,46	9,10±1,24
	Самки	23	71,66±16,97	16,48±3,95
Негативный контроль	Самцы	28	29,45±9,29*	6,74±2,10*
	Самки	25	32,02±8,05*	7,43±1,87*
ЭП+сукцикард	Самцы	24	40,10±7,60^	9,26±1,74^
	Самки	27	43,34±11,95	9,99±2,74
ЭП+салифен	Самцы	20	115,87±51,18^	25,98±11,35^
	Самки	21	45,11±10,95	10,63±2,71
ЭП+фенибут	Самцы	23	36,56±6,62	8,30±1,50
	Самки	24	32,44±5,85	7,48±1,35
ЭП+пантогам	Самцы	24	60,91±12,61^	14,65±3,21^
	Самки	24	57,41±13,23^	13,67±3,27^

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна - Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Крускала–Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В результате проведенных экспериментов было выявлено, что потомство самок с ЭП имеет более низкую по сравнению с животными, рожденными здоровыми крысами, физическую работоспособность, как на ранних (3 месяца), так и на более поздних (6, 12 и 18 месяцев) этапах онтогенеза. Об этом свидетельствуют значительно худшие по сравнению с группой позитивного контроля показатели мышечной силы, смешанной аэробно-анаэробной выносливости и координации в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», «Вынужденное плавание с грузом» и «Ротарод» соответственно.

Исследуемые производные ГАМК положительно влияют на параметры физической работоспособности, в большей степени на мышечную силу и

аэробно-анаэробную выносливость у потомства опытных групп разного возраста.

4.3. Влияние исследуемых производных ГАМК на метаболические нарушения, выделительную функцию почек и уровень С-реактивного белка у потомства разного возраста от крыс с экспериментальной преэклампсией

По литературным данным, дети, рожденные матерями с ПЭ, имеют повышенный риск возникновения эндокринных заболеваний и метаболических нарушений, как на ранних этапах постнатального онтогенеза, так и в зрелом и старческом возрасте. У них наблюдаются избыточный вес, ожирение различной степени тяжести, дислипидемии, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, сахарный диабет I типа и др. [Токбергенова С.М. и др., 2013; Wu C.S. et al., 2009; Washburn L. et al., 2013; Lin S. et al., 2015; Levy D.P. et al., 2017]. Сообщается, что СРБ, который является высокочувствительным и неспецифическим маркером активного воспаления и повреждения тканей, может принимать участие в развитии атеросклероза вследствие эндотелиальной дисфункции, вызванной взаимодействием СРБ с лектин-подобным окисленным рецептором-1 липопротеинов низкой плотности LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1) [Stancel N. Et al., 2015; Soeki T., Sata M., 2016]. Концентрация СРБ в сыворотке крови увеличивается как у беременных с ПЭ, так и у новорожденных от женщин с этим осложнением беременности [Каттаходжаева М.Х., Гайбуллаева Д.Ф., 2020; Turunen R. et al., 2011], что в дальнейшем может привести к неблагоприятным последствиям со стороны сердечно-сосудистой системы. Хроническая гипоксия и задержка внутриутробного развития при ПЭ способствуют сокращению числа нефронов у плода, приводя к возникновению гипертонии и почечных заболеваний в зрелом возрасте [Luuyckx V.A., Brenner B.M., 2019].

Поэтому было исследовано влияние ранней фармакологической коррекции в подростковом периоде производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и препаратом сравнения пантогамом на показатели углеводного и липидного обменов, концентрацию СРБ и выделительную функцию почек у потомства разного возраста, рожденного крысами с ЭП.

4.3.1. Состояние углеводного обмена у потомства разного возраста от крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего исследуемые производные ГАМК

При проведении «ПГТТ» в возрасте 3 месяцев у самцов группы негативного контроля через 30 минут после введения глюкозы ее прирост был в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше, чем у животных, рожденных крысами с физиологической беременностью, а у самок от крыс с ЭП через 90 и 120 минут после введения прирост был в 1,8 и 2,9 раза ($p < 0,05$) соответственно больше.

У самок, которым вводили фенибут, прирост уровня глюкозы через 60 и 90 минут после введения был в 2 и 2,5 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с группой самок от крыс с осложненной беременностью. У самок, получавших сукцикард, салифен и пантогам, достоверных отличий выявлено не было. Показатели самцов, которым вводили производные ГАМК и препарат сравнения, существенно не отличались от таковых в группе негативного контроля (Рисунок 17).

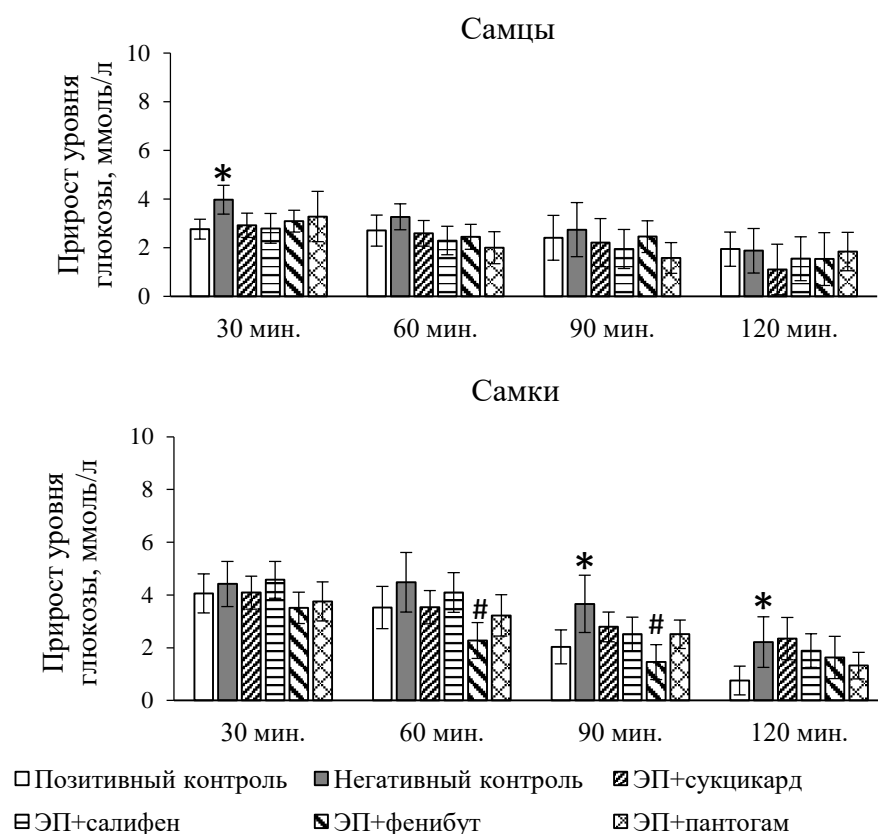


Рисунок 17 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» в возрасте 3 месяцев у потомства самок с ЭП (n=10 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

У 6-месячных самцов, рожденных крысами с осложненной беременностью, прирост уровня глюкозы через 30, 60, 90 и 120 минут после введения был в 1,6; 2,1; 1,8 и 2 раза ($p < 0,05$) соответственно выше по сравнению с потомством здоровых крыс, у самок – в 1,8; 2,8; 2,7 и 2 раза ($p < 0,05$).

У самцов, получавших сукцикард, прирост уровня глюкозы через 30, 60 и 120 минут после введения был в 1,9; 2,5 и 1,9 раза ($p < 0,05$) меньше, у получавших салифен – в 1,9 раза ($p < 0,05$) через 60 минут, фенибут – в 1,5 и 2,2 раза ($p < 0,05$) через 60 и 120 минут, пантогам – в 2,2 и 3,2 раза ($p < 0,05$) через 60 и 120 минут. У самок, получавших сукцикард, прирост был в 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше через 30 минут после введения, салифен – в 3,1 раза ($p < 0,05$)

через 90 минут, пантогам – в 1,6 и 2,1 раза ($p < 0,05$) через 60 и 90 минут (Рисунок 18).

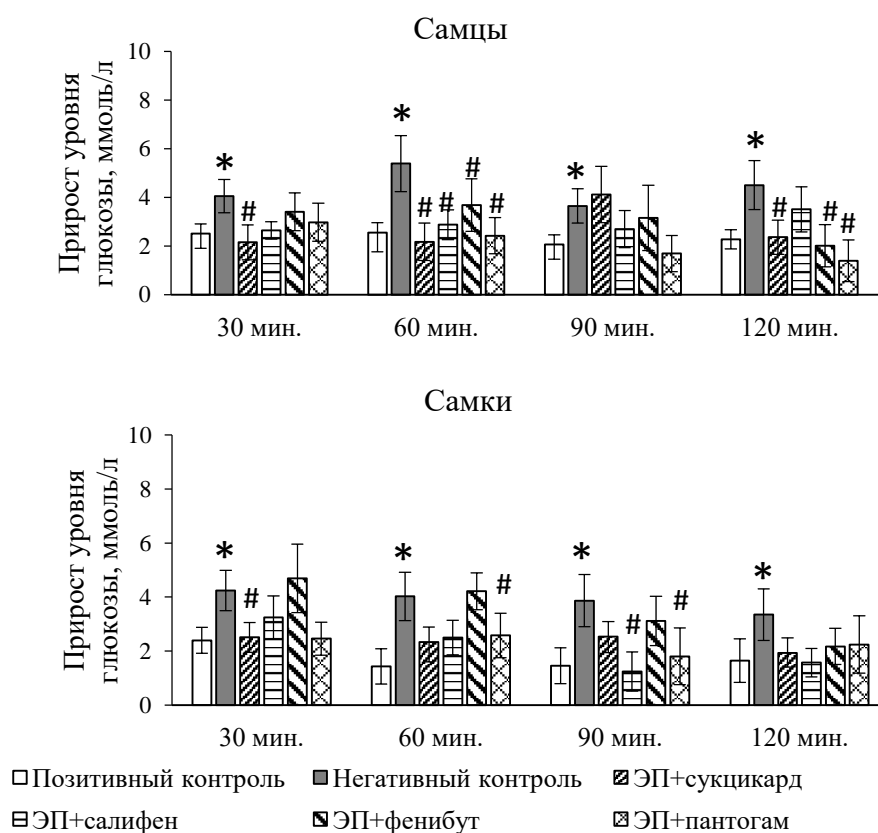


Рисунок 18 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» в возрасте 6 месяцев у потомства самок с ЭП ($n=10$ для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 12 месяцев у самцов группы негативного контроля прирост был значительно больше через 30 и 60 минут после введения глюкозы (в 1,9 и 1,6 раза, $p < 0,05$), у самок – на всем протяжении теста (в 1,6 раза ($p < 0,05$) через 30 минут и в 1,4 раза ($p < 0,05$) через, 60, 90 и 120 минут).

Среди потомства, которому вводили исследуемые производные ГАМК и пантогам, достоверные отличия от показателей животных, рожденных крысами с ЭП, были выявлены только у самок: получавших сукцикард прирост был в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше через 60 минут после введения

глюкозы и в 2 раза ($p < 0,05$) через 90 и 120 минут; салифен – 1,9; 2,3 и 1,6 раза ($p < 0,05$) через 60, 90 и 120 минут, фенибут – в 1,5 раза ($p < 0,05$) через 90 минут, пантогам – в 1,7; 1,8 и 1,9 раза ($p < 0,05$) через 60, 90 и 120 минут (Рисунок 19).

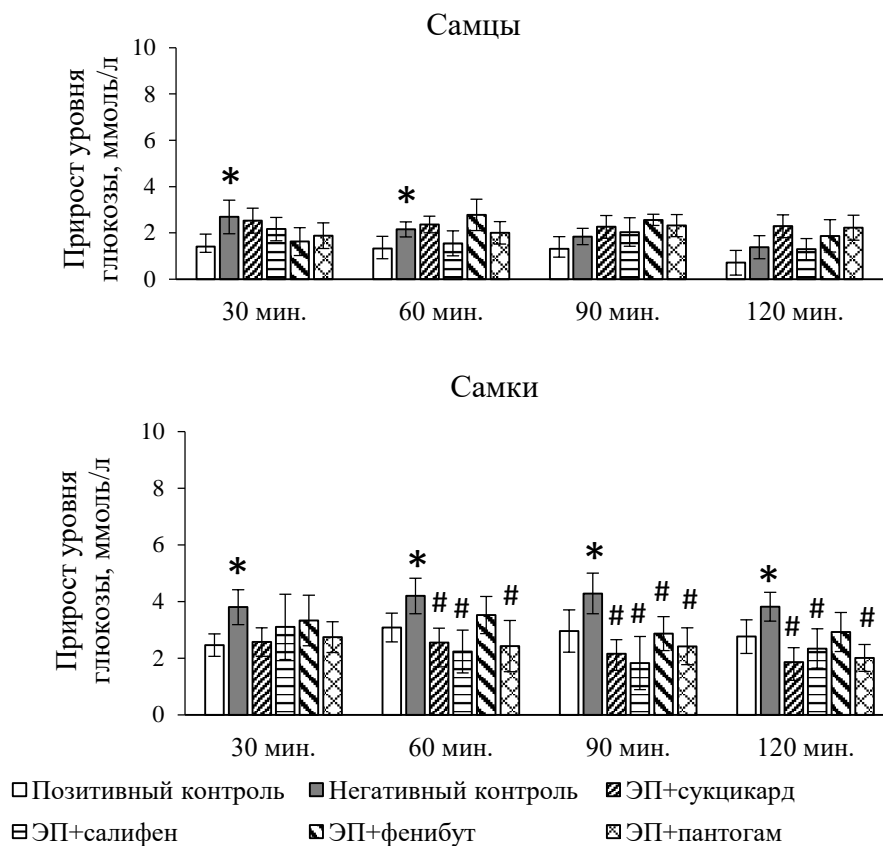


Рисунок 19 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» в возрасте 12 месяцев у потомства самок с ЭП (n=10 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; #- по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

У 18-месячного потомства тенденция сохранялась. Через 60, 90 и 120 минут после введения глюкозы самцы группы негативного контроля имели в 1,2; 1,3 и 1,5 раза ($p < 0,05$) больший прирост по сравнению с группой позитивного контроля, самки – в 1,4; 1,2 и 1,2 раза ($p < 0,05$).

Самки, которым вводили сукцикард, имели значительно более низкие показатели прироста через 60 и 90 минут после введения глюкозы (в 1,6 и 1,4 раза, $p < 0,05$). У самок, получавших салифен, фенибут и пантогам, а также

самцов, которым вводили все исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения, достоверных отличий от группы негативного контроля выявлено не было (Рисунок 20).

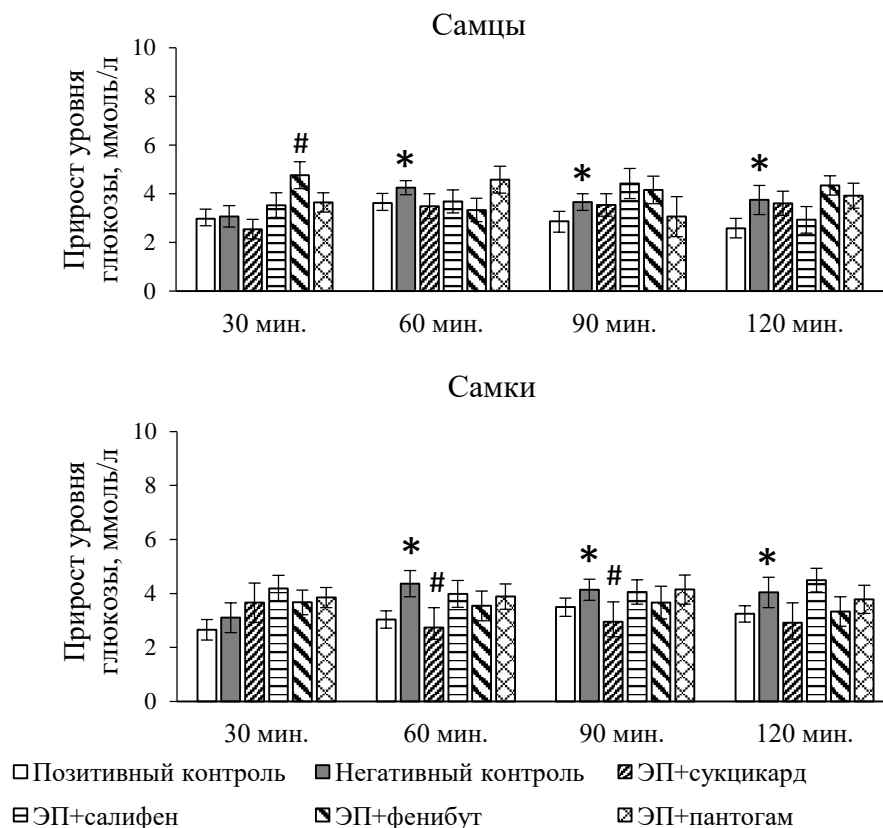


Рисунок 20 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» в возрасте 18 месяцев у потомства самок с ЭП (n=10 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, самцы и самки в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев, рожденные крысами с ЭП, имеют больший прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» по сравнению с группой позитивного контроля, что может свидетельствовать о нарушении углеводного обмена у первых.

Ранняя фармакологическая коррекция производными ГАМК способствует ограничению негативного влияния ЭП на углеводный обмен потомства. В возрасте 3 месяцев значительное по сравнению с группой

негативного контроля снижение прироста уровня глюкозы вызывал фенибут, в 6, 12 и 18 месяцев – наибольшей активностью обладал сукцикард.

При определении уровня гликированного гемоглобина, который отражает среднее содержание глюкозы в крови за последние 3-4 месяца, было выявлено, что у самцов, рожденных крысами с ЭП, данный показатель был в 1,5 раза ($p < 0,05$) больше в возрасте 6 месяцев и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в возрасте 12 и 18 месяцев по сравнению с группой позитивного контроля. Среди самцов, которые получали производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, достоверные отличия от животных контрольной группы, рожденных самками с осложненной беременностью, были только у получавших сукцикард: в возрасте 6 месяцев уровень гликогемоглобина у них был в 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше, а в 18 месяцев – в 1,2 раза ($p < 0,05$). У самок достоверных отличий между группами позитивного и негативного контролей, а также опытными не было (Таблица 35).

Таблица 35 – Влияние производных ГАМК на уровень гликированного гемоглобина в возрасте 6, 12 и 18 месяцев у потомства самок с ЭП (n=10 для всех групп, $M \pm m$).

Группы	Пол	Уровень гликированного гемоглобина, %		
		6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Позитивный контроль	Самцы	8,43±0,65	8,27±0,58	9,6±1,00
	Самки	8,87±0,31	7,56±0,81	10,55±0,94
Негативный контроль	Самцы	12,56±0,84 \$	10,44±0,61*	12,26±0,87*
	Самки	9,01±0,61	7,49±0,83	10,27±0,75
ЭП+сукцикард	Самцы	7,45±0,74 #	11,34±0,90	9,85±0,76 #
	Самки	8,94±0,74	6,53±0,33	9,24±0,93
ЭП+салифен	Самцы	11,49±0,92	10,50±1,55	12,25±0,99
	Самки	8,69±0,76	8,89±1,26	11,00±1,09
ЭП+фенибут	Самцы	11,01±0,73	12,87±1,08	12,76±1,10
	Самки	8,52±0,81	8,55±1,14	8,78±1,09
ЭП+пантогам	Самцы	10,69±0,73	10,39±1,29	10,97±1,06
	Самки	10,71±0,78	7,63±0,83	10,52±1,33

*Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).*

Таким образом, у самцов группы негативного контроля в возрасте 6, 12 и 18 месяцев наблюдалось нарушение углеводного обмена, поскольку уровень гликированного гемоглобина у них был существенно выше относительно показателей у крыс от самок с ЭП. Среди исследуемых производных ГАМК значительное снижение концентрации гликированного гемоглобина отмечалось только в группе, получавшей в пубертатном периоде сукцикард.

4.3.2. Состояние липидного обмена и уровень С-реактивного белка у потомства разного возраста от крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего исследуемые производные ГАМК

У 3-месячных самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, концентрация ОХ в крови не изменялась, а уровень ХС ЛПВП был в 2 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно ниже по сравнению с группой позитивного контроля.

Изменение концентрации ТГ наблюдалось только у самцов группы негативного контроля – она была в 1,4 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с потомством здоровых самок.

У самок, которым вводили фенибут, уровень ОХ был значительно ниже, чем у потомства контрольной группы от самок с ЭП. У самцов и самок, получавших сукцикард, салифен и пантогам, достоверных отличий от группы негативного контроля не наблюдалось (Рисунок 21).

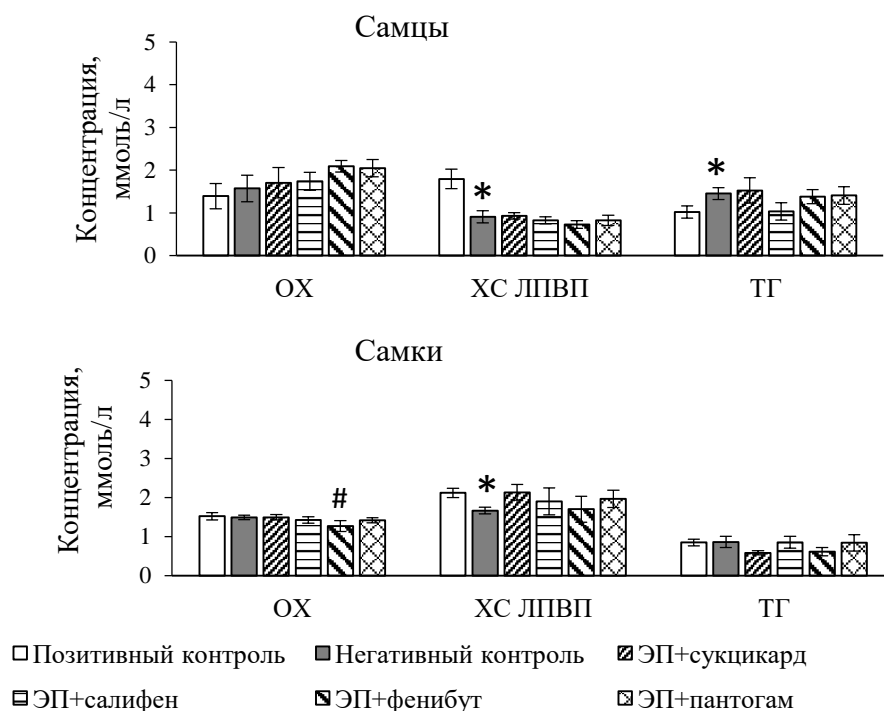


Рисунок 21 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена в возрасте 3 месяцев у потомства самок с ЭП ($n=10$ для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 6 месяцев тенденция сохранялась: у самцов от крыс с осложненной беременностью уровень ХС ЛПВП был в 1,6 раза ($p < 0,05$) ниже, ТГ – в 1,3 раза ($p < 0,05$) выше, у самок концентрация ХС ЛПВП была в 1,9 раза ($p < 0,05$) ниже.

У самок, которым вводили сукцикард, салифен и пантогам, уровень ОХ был в 1,3 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством от крыс с ЭП. Концентрация ХС ЛПВП у самок, получавших сукцикард, была в 1,5 раза ($p < 0,05$) выше. Потомство, которое получало пантогам, имело более низкие, чем в группе негативного контроля уровни ТГ (в 1,9 и 1,8 раза ($p < 0,05$) у самцов и самок соответственно) (Рисунок 22).

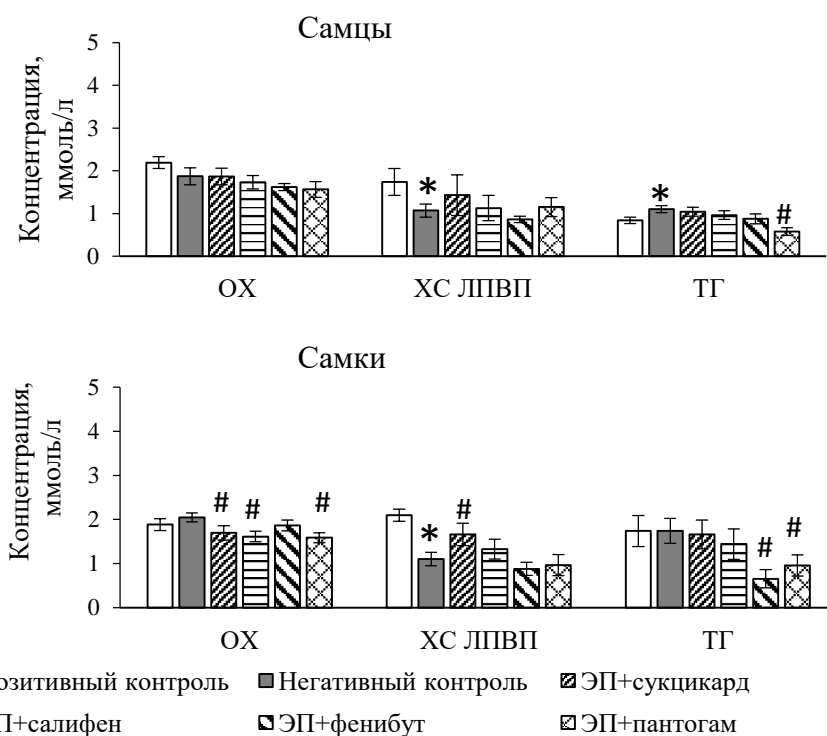


Рисунок 22 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена в возрасте 6 месяцев у потомства самок с ЭП ($n=10$ для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t -критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 12 месяцев самцы и самки группы негативного контроля имели в 1,2 раза ($p < 0,05$) более низкий уровень ХС ЛПВП и в 1,3 и 1,6 раза ($p < 0,05$) более высокую концентрацию ТГ в сыворотке крови, у самок также был значительно повышен уровень ОХ (в 1,3 раза, $p < 0,05$).

У самцов, которым вводили сукцикард, концентрация ОХ была в 1,3 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у потомства контрольной группы от крыс с ЭП. У самок, которые получали сукцикард, салифен, фенибут и пантогам, уровень ТГ был в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством, рожденным крысами с осложненной беременностью (Рисунок 23).

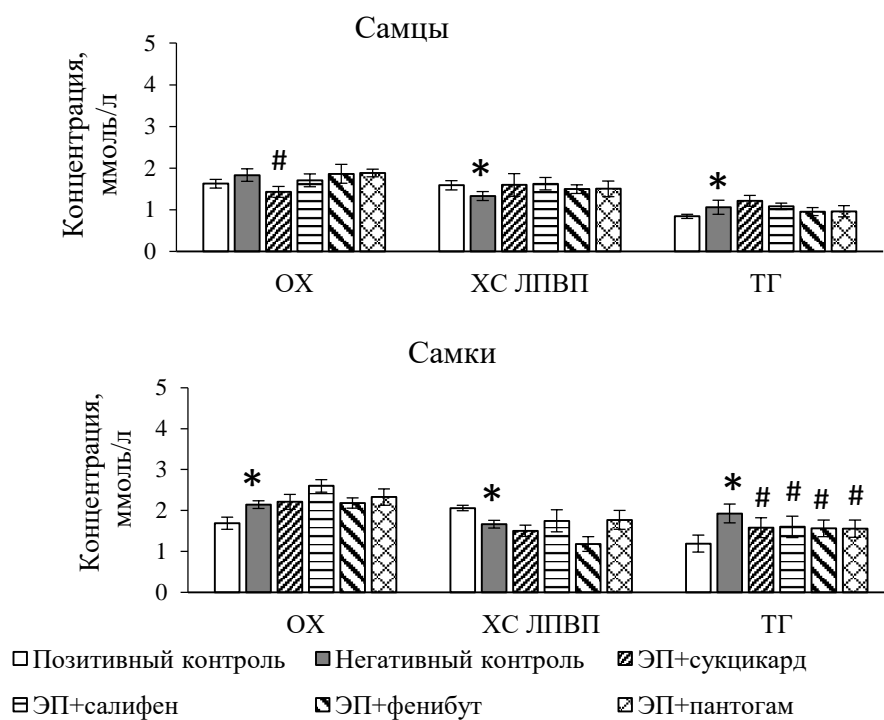


Рисунок 23 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена в возрасте 12 месяцев у потомства самок с ЭП ($n=10$ для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t -критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

У самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, в возрасте 18 месяцев уровень ХС ЛПВП был в 2,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно ниже по сравнению с потомством здоровых животных. В этом же возрасте у самок уровень ОХ и ТГ был в 1,3 раза ($p < 0,05$) выше.

Статистически значимые отличия от группы негативного контроля наблюдались у самцов, которым вводили сукцикард и фенибут – концентрация

ХС ЛПВП у них была в 1,8 и 2,2 раза ($p < 0,05$) выше. У самок, получавших фенибут, концентрация ОХ была в 1,4 раза ($p < 0,05$) ниже; у самок, которым вводили сукцикард, уровень ТГ был в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше (Рисунок 24).

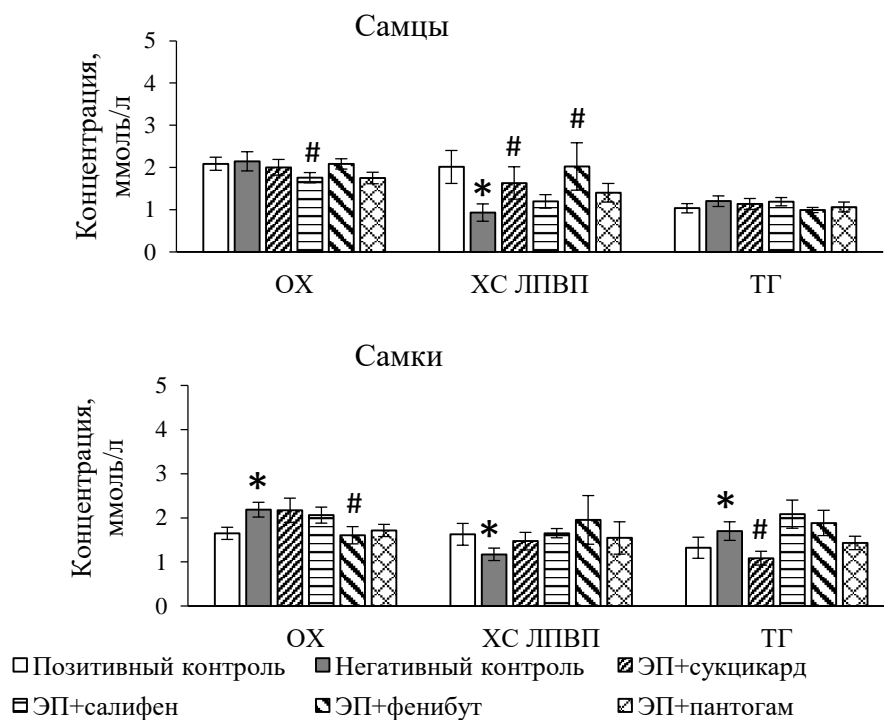


Рисунок 24 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена в возрасте 18 месяцев у потомства самок с ЭП ($n=10$ для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t -критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

При определении СРБ в возрасте 18 месяцев у самок, рожденных крысами с ЭП, данный показатель был в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе позитивного контроля, что может свидетельствовать о наличии воспаления, в том числе сосудистого, у потомства группы негативного контроля. У самок, получавших в пубертатном периоде сукцикард и салифен, концентрация СРБ в крови была в 2 раза ($p < 0,05$) меньше относительно группы негативного контроля, у получавших фенибут – в 2,9 раза ($p < 0,05$), пантогам – в 1,7 раза ($p < 0,05$) (Рисунок 25).

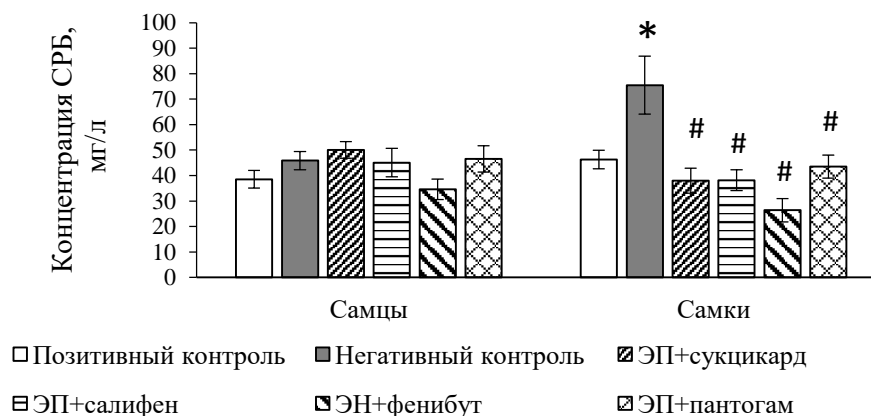


Рисунок 25 – Влияние производных ГАМК на уровень СРБ в возрасте 18 месяцев у потомства самок с ЭП (n=10 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, ЭП неблагоприятно влияет на показатели липидного обмена потомства в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев. У животных группы негативного контроля отмечались повышенный уровень ОХ и ТГ с одновременным снижением концентрации ХС ЛПВП по сравнению с группой позитивного контроля. У 18-месячных самок, рожденных крысами с ЭП, наблюдалось увеличение концентрации СРБ в плазме крови.

Ранняя фармакологическая коррекция производными ГАМК нивелировала негативные последствия ЭП на липидный обмен потомства. В возрасте 3 месяцев наибольшей эффективностью обладал фенибут, в 6, 12 и 18 месяцев положительное влияние оказывали все исследуемые производные ГАМК, однако наиболее эффективен был сукцикард. Введение с 40 по 70 день жизни сукцикарда, салифена, фенибута и препарата сравнения пантогама способствовало снижению уровня СРБ у 18-месячного потомства крыс с ЭП.

4.3.3. Влияние производных ГАМК на выделительную функцию почек у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией

При проведении теста «Водная нагрузка» в возрасте 8 месяцев у самцов, рожденных крысами с ЭП, объем выделенной мочи через 60 и 90 минут после введения воды был в 1,9 и 3,2 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с группой позитивного контроля, а общий процент выведенной мочи – в 2 раза ($p < 0,05$) меньше, что может свидетельствовать об ухудшении экскреторной функции почек у потомства крыс с осложненной беременностью.

Фармакологическая коррекция с 40 по 70 день жизни салифеном, фенибутом и пантогамом способствовала улучшению мочевыделительной функции у самцов опытных групп – количество выведенной жидкости у них было в 1,7 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с потомством контрольной группы от крыс с ЭП (Таблица 36).

Таблица 36 – Влияние производных ГАМК на выделительную функцию почек в тесте «Водная нагрузка» в возрасте 8 месяцев у потомства самок с ЭП ($n=10$ для всех групп, $M \pm m$).

Группа	Пол	Объем введенной воды, мл	Объем выведенной мочи, мл						% выведенной жидкости
			10 мин.	20 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	
Позитивный контроль	Самцы	8,21±0,25	0	0,08±0,08	0,24±0,16	2,95±0,38	1,90±0,51	0,73±0,38	71,94±6,06
	Самки	5,66±0,14	0	0,12±0,07	1,00±0,33	1,41±0,27	0,42±0,19	0,21±0,11	55,59±4,14
Негативный контроль	Самцы	7,25±1,40	0	0	0,10±0,10	1,54±0,40*	0,60±0,24*	0,24±0,23	35,29±5,60\$
	Самки	6,28±0,24	0	0,31±0,18	1,70±0,54	1,29±0,29	0,37±0,12	0	58,18±4,34
ЭП+сукцикард	Самцы	7,19±0,18	0	0	0,24±0,24	1,99±0,40	1,04±0,28	0,11±0,11	46,74±5,11
	Самки	6,47±0,21	0	0,21±0,14	1,33±0,36	1,92±0,34	0,27±0,14	0,05±0,05	57,89±7,62
ЭП+салифен	Самцы	7,93±0,40	0	0,25±0,25	0,66±0,25	2,43±0,28	1,05±0,21	0,44±0,24	59,60±6,92^
	Самки	6,18±0,17	0,16±0,11	0,31±0,17	0,87±0,19	1,59±0,21	0,25±0,20	0,16±0,08	53,49±5,74
ЭП+фенибут	Самцы	7,81±0,42	0	0,08±0,08	0,70±0,26	2,33±0,45	1,01±0,42	0,75±0,27	60,92±6,33^
	Самки	6,60±0,20	0	0,42±0,15	1,04±0,24	1,99±0,32	0,29±0,15	0,07±0,07	57,69±7,03
ЭП+пантогам	Самцы	7,16±0,27	0	0,49±0,33	0,72±0,33	1,68±0,46	0,83±0,24	0,68±0,25	61,44±8,02^
	Самки	6,53±0,21	0,08±0,08	0,32±0,18	0,49±0,17	1,55±0,27	0,41±0,17	0,23±0,09	46,83±5,90

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; \$ - по t-критерию Стьюдент по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В возрасте 14 месяцев объем выделенной мочи на 90 и 120 минуте теста у самок группы негативного контроля был в 7,3 и 9,3 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у животных, рожденных здоровыми крысами. У самцов от крыс с ЭП данный показатель через 60 минут после водной нагрузки и общий процент выведенной жидкости были в 2,5 раза ($p < 0,05$) меньше.

У самцов, получавших сукцикард, фенибут и пантогам, процент выведенной жидкости был в 2,3; 2,4 и 2,2 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с группой позитивного контроля (Таблица 37).

Таблица 37 – Влияние производных ГАМК на выделительную функцию почек в тесте «Водная нагрузка» в возрасте 14 месяцев у потомства самок с ЭП ($n=10$ для всех групп, $M \pm m$).

Группа	Пол	Объем введенной воды, мл	Объем выведенной мочи, мл						% выведенной жидкости
			10 мин.	20 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	
Позитивный контроль	Самцы	8,68±0,34	0	0,24±0,22	0,64±0,35	2,27±0,25	1,12±0,40	1,20±0,52	62,60±4,37
	Самки	6,21±0,20	0	0,10±0,10	0,66±0,25	1,52±0,31	1,09±0,23	0,65±0,22	65,05±5,91
Негативный контроль	Самцы	7,62±0,48	0	0	0,39±0,27	0,90±0,45*	0,24±0,14	0,12±0,12	24,61±11,97\$
	Самки	6,34±0,26	0,07±0,07	0,15±0,12	0,59±0,19	2,31±0,24*	0,15±0,10*	0,07±0,04*	51,43±4,93
ЭП+сукцикард	Самцы	7,80±0,25	0	0,22±0,22	1,10±0,52	2,05±0,53	0,51±0,23	0,45±0,30	55,76±6,74^
	Самки	6,65±0,28	0	0,05±0,05	0,56±0,30	1,89±0,33	0,43±0,17	0,43±0,21	49,80±6,36
ЭП+салифен	Самцы	8,31±0,41	0	0	0,36±0,22	1,88±0,41	0,46±0,34	0,20±0,13	33,83±5,47
	Самки	6,60±0,20	0,03±0,03	0,57±0,22	0,50±0,24	1,27±0,30	0,65±0,31	0,34±0,20	51,03±7,60
ЭП+фенибут	Самцы	8,00±0,42	0	0,10±0,10	1,10±0,38	2,22±0,62	0,79±0,51	0,60±0,44	59,83±8,41^
	Самки	7,08±0,25	0,07±0,07	0,07±0,24	0,39±0,017	2,12±0,48	0,79±0,21	0,26±0,17	60,42±8,22
ЭП+пантогам	Самцы	8,17±0,34	0	0	0,79±0,39	2,05±0,46	1,10±0,33	0,35±0,21	52,93±7,92^
	Самки	6,74±0,25	0	0,43±0,18	0,45±0,18	1,52±0,36	0,69±0,21	0,32±0,20	50,45±6,68

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; \$ - по t-критерию Стьюдент по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

У 20-месячных самцов группы негативного контроля объем выделенной мочи на 60 минуте теста «Водная нагрузка» был в 1,9 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством крыс без ЭП, у самок на 120 минуте теста – в 1,1 раза ($p < 0,05$) меньше. Раннее введение (с 40 по 70 день жизни) исследуемых производных ГАМК и препарата сравнения пантогама потомству крыс с ЭП

не оказывало статистически значимого влияния на диурез животных (Таблица 38).

Таблица 38 – Влияние производных ГАМК на выделительную функцию почек в тесте «Водная нагрузка» в возрасте 20 месяцев у потомства самок с ЭП (n=10 для всех групп, $M \pm m$).

Группа	Пол	Объем введенной воды, мл	Объем выведенной мочи, мл						% выведенной жидкости
			10 мин.	20 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	
Позитивный контроль	Самцы	8,92±0,28	0	0,25±0,17	1,06±0,36	2,58±0,48	1,24±0,31	0,77±0,42	66,21±6,13
	Самки	6,45±0,21	0	0,13±0,07	0,69±0,17	1,69±0,22	0,64±0,16	0,55±0,14	56,22±6,66
Негативный контроль	Самцы	7,26±0,45	0	0,12±0,12	0,62±0,20	1,33±0,31*	1,30±0,22	0,39±0,16	55,55±10,08
	Самки	6,48±0,26	0	0,16±0,16	0,51±0,18	14,13±0,27	1,01±0,35	0,49±0,27*	51,65±5,87
ЭП+сукцикард	Самцы	8,31±0,30	0	0,15±0,15	0,69±0,30	1,82±0,17	1,15±0,28	0,19±0,13	47,67±4,05
	Самки	7,26±0,39	0	0,22±0,15	0,93±0,31	2,24±0,43	0,45±0,18	0,13±0,07	53,40±7,01
ЭП+салифен	Самцы	7,90±0,36	0	0,82±0,26	1,60±0,58	2,56±0,23	0,84±0,30	0,34±0,17	71,14±9,03
	Самки	6,86±0,18	0	0,42±0,19	0,99±0,36	1,70±0,42	0,27±0,14	0,65±0,23	57,55±9,87
ЭП+фенибут	Самцы	8,17±0,28	0	0,24±0,16	0,27±0,18	2,44±0,46	1,24±0,38	0,17±0,17	53,32±7,88
	Самки	7,33±0,31	0	0,26±0,16	0,55±0,12	2,76±0,43	0,39±0,14	0,13±0,06	56,12±7,78
ЭП+пантогам	Самцы	8,23±0,38	0	0,02±0,02	0,62±0,29	1,89±0,49	0,63±0,40	0	39,09±8,14
	Самки	7,00±0,30	0	0,10±0,06	0,41±0,15	2,49±0,50	0,56±0,12	0,22±0,10	52,12±9,11

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, у потомства, рожденного крысами с ЭП, в возрасте 8, 14 и 20 месяцев наблюдалось снижение экскреторной функции почек, что выражалось в меньшем по сравнению с группой позитивного контроля объеме выведенной мочи. Ранняя фармакологическая коррекция в adolescentном периоде сукцикардом, салифеном, фенибутом и пантогамом оказывала положительное влияние на диурез 8- и 14-месячного потомства крыс с осложненной беременностью. У 20-месячного потомства, получавшего исследуемые производные ГАМК, статистически значимых отличий от группы негативного контроля не было.

4.4. Оценка оксидантного, антиоксидантного статусов и резистентности эритроцитов у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего сукцикард, салифен и фенибут

ПЭ характеризуется ухудшением кровообращения в системе «мать-плацента-плод» вследствие нарушения нормальной плацентации и изменения вазотилатирующей и антитромботической функции эндотелия сосудов [Phipps E.A. et al., 2019]. Недостаток кислорода приводит к активации свободнорадикальных процессов с одновременным срывом антиоксидантной системы (АОС), что сопровождается повреждением клеток различных органов и тканей потомства. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность ферментов АОС в крови и время гемолиза эритроцитов, мембрана которых является универсальной моделью мембран клеток организма, могут отражать степень этого повреждения [Суханова Ю.А. и др., 2016; Лоскутова Е.В. и др., 2018; Chen X. et al., 2019].

В этой связи было изучено влияние производных ГАМК сукцикарда, салифена, фенибута и препарата сравнения пантогама на концентрацию МДА, который является маркером ПОЛ и окислительного стресса, активность ферментов АОС – СОД и каталазы в плазме, а также кислотную резистентность эритроцитов.

В возрасте 8 месяцев у самцов и самок от крыс с ЭП, наблюдалось увеличение уровня МДА в плазме крови в 2,6 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с потомством здоровых крыс. При измерении этого показателя у потомства, которому в пубертатном периоде вводили производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, статистически значимое снижение данного показателя в 2,3 раза ($p < 0,05$) было выявлено только у самок, получавших салифен (Рисунок 26).

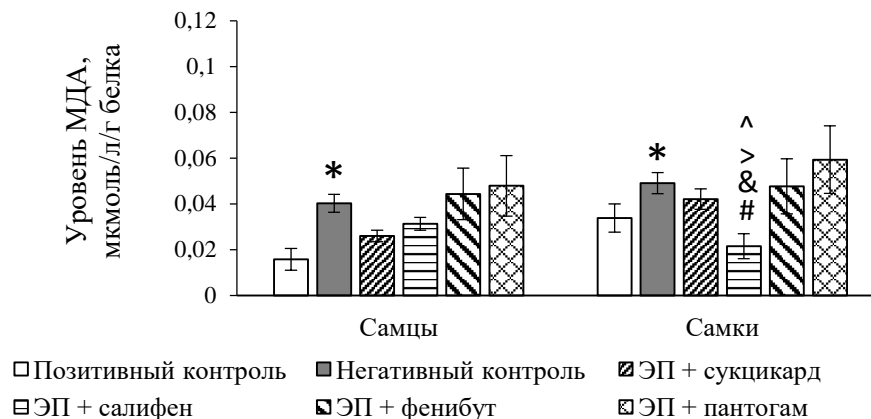


Рисунок 26 – Влияние производных ГАМК на уровень МДА в плазме крови потомства в возрасте 8 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по сравнению с группой по критерию Ньюмена-Кейлса, получавшей фенибут; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей пантогам ($p < 0,05$).

В возрасте 14 месяцев у самцов и самок группы негативного контроля концентрация МДА была в 1,8 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно больше, чем у животных, рожденных крысами без ЭП. У самок, получавших сукцикард и пантогам уровень МДА был в 1,6 и 1,9 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с контрольной группой от крыс с ЭП (Рисунок 27).

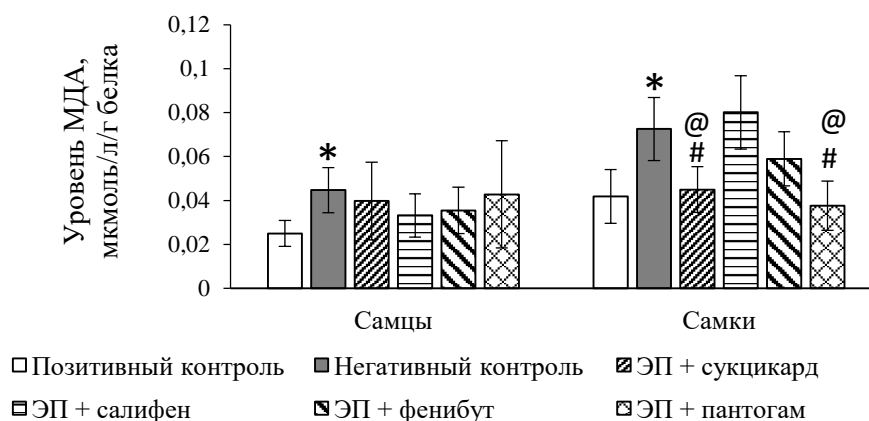


Рисунок 27 – Влияние производных ГАМК на уровень МДА в плазме крови потомства в возрасте 14 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

*Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; #- по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; @ - по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; (p<0,05).*

В 20 месяцев концентрация МДА в крови самцов и самок, рожденных крысами с осложненной беременностью, была в 1,6 и 1,8 раза (p<0,05) больше по сравнению с потомством здоровых крыс. Достоверные отличия от группы негативного контроля были выявлены у только самцов, получавших пантогам – уровень МДА у них был в 2,2 раза (p<0,05) меньше (Рисунок 28).

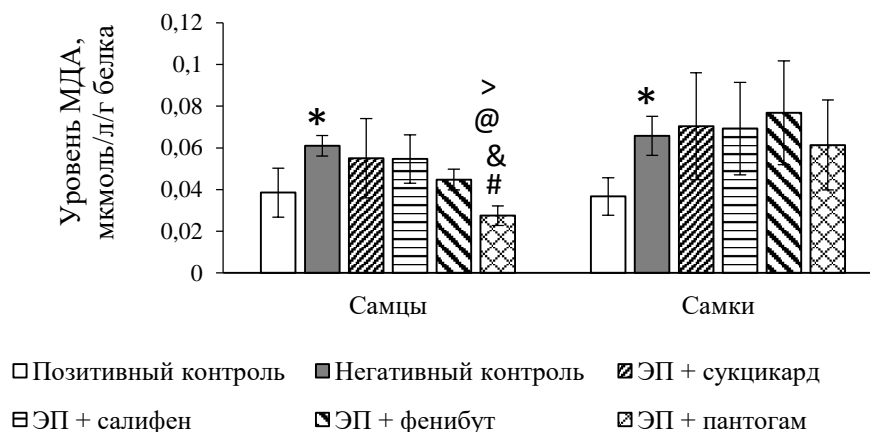


Рисунок 28 – Влияние производных ГАМК на уровень МДА в плазме крови потомства в возрасте 20 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по сравнению с группой по критерию Ньюмена-Кейлса, получавшей фенибут; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей пантогам ($p < 0,05$).

У 8-месячных самцов и самок от крыс с ЭП активность СОД была в 1,8 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у потомства группы позитивного контроля. У животных, получавших производные ГАМК и пантогам, имелась тенденция к увеличению активности СОД по сравнению с потомством группы негативного контроля, однако достоверные отличия были выявлены у самок, которым вводили пантогам (в 1,4 раза больше, $p < 0,05$) (Рисунок 29).

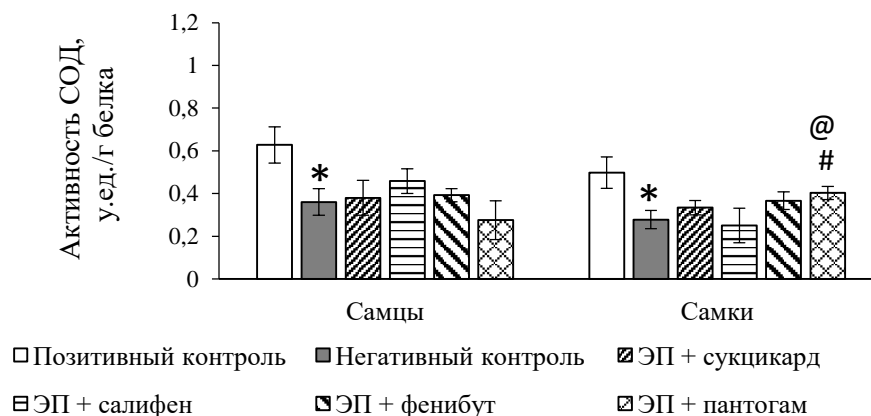


Рисунок 29 – Влияние производных ГАМК на активность СОД в плазме крови потомства в возрасте 8 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

*Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; #- по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; @ - по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$).*

При измерении активности СОД в плазме крови 14-месячных самцов и самок группы негативного контроля было выявлено, что данный показатель у них был в 1,7 и 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с группой позитивного контроля. У самцов и самок, получавших сукцикард, активность СОД была в 1,6 раза ($p < 0,05$) выше, чем у потомства крыс с ЭП контрольной группы, салифен – в 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно больше, фенибут – в 1,4 и 2,1 раза ($p < 0,05$), пантогам – в 1,8 ($p < 0,05$) и 1,3 раза (Рисунок 30).

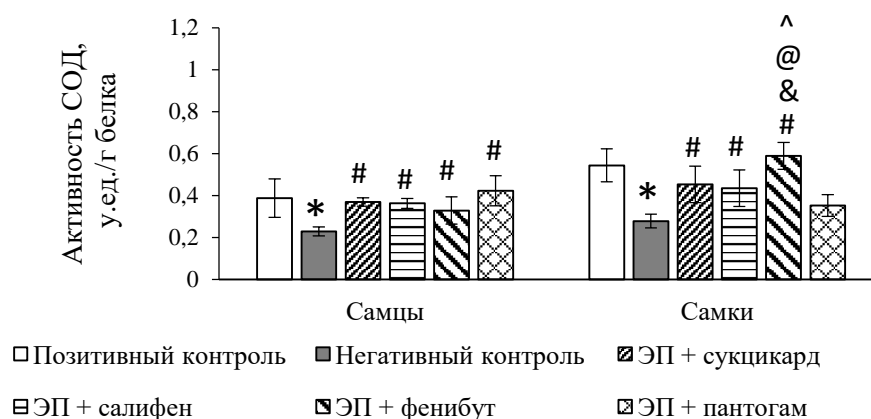


Рисунок 30 – Влияние производных ГАМК на активность СОД в плазме крови потомства в возрасте 14 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, M ± m).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей пантогам (p<0,05).

У 20-месячных самцов и самок от крыс с ЭП активность СОД была в 1,4 раза (p<0,05) ниже, чем у потомства группы позитивного контроля. У самцов и самок, получавших пантогам, данный показатель был в 1,3 и 1,4 раза (p<0,05) соответственно выше по сравнению с группой негативного контроля (Рисунок 31).

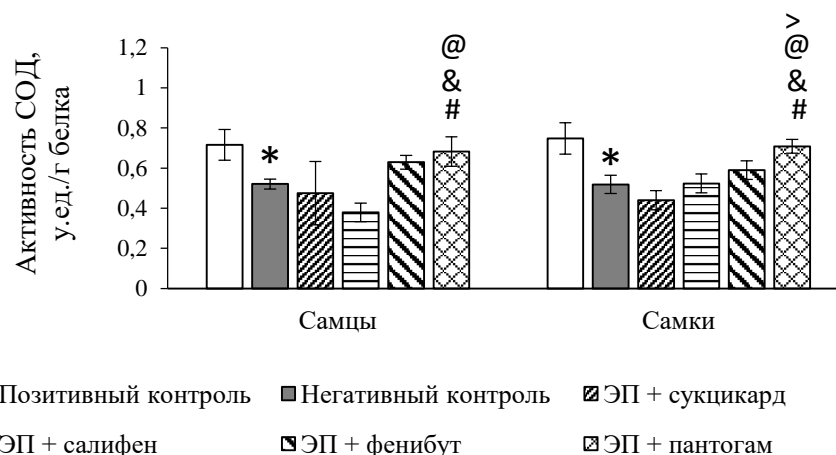


Рисунок 31 – Влияние производных ГАМК на активность СОД в плазме крови потомства в возрасте 20 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по сравнению с группой по критерию Ньюмена-Кейлса, получавшей фенибут ($p < 0,05$).

В возрасте 8 месяцев у самцов, рожденных самками с ЭП, активность каталазы была в 1,3 раза ($p < 0,05$) ниже по сравнению с потомством здоровых крыс. Данный показатель у самцов и самок, которым вводили фенибут, был в 1,4 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно больше относительно группы негативного контроля, у самцов, получавших салифен – в 1,4 раза ($p < 0,05$) (Рисунок 32).

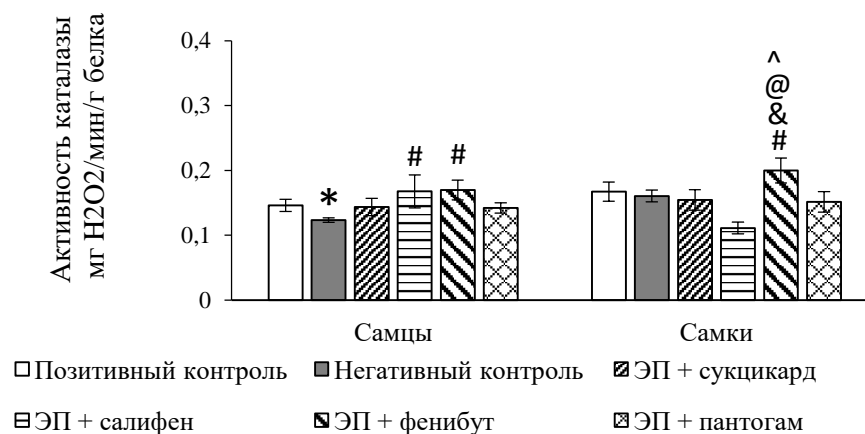


Рисунок 32 – Влияние производных ГАМК на активность каталазы в плазме крови потомства в возрасте 8 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей пантогам ($p < 0,05$).

У 14-месячных самцов, рожденных самками с ЭП, активность каталазы была в 1,3 раза ($p < 0,05$) ниже по сравнению с потомством группы позитивного контроля, у самок – в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше. У самцов, которым вводили сукцикард, исследуемый показатель был в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше (Рисунок 33).

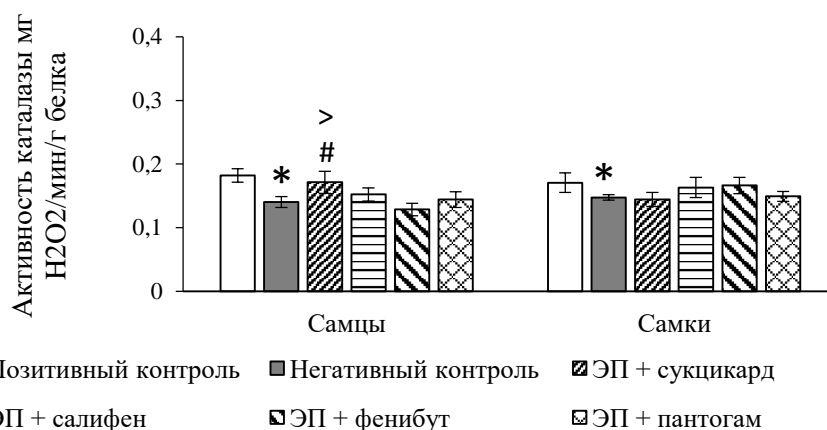


Рисунок 33 – Влияние производных ГАМК на активность каталазы в плазме крови потомства в возрасте 14 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, М ± m).

*Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; #- по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; >- по сравнению с группой по критерию Ньюмена- Кейлса, получавшей фенибут (p<0,05).*

В возрасте 20 месяцев у самцов группы негативного контроля активность каталазы была в 1,2 раза (p<0,05) ниже по сравнению с крысами, рожденными здоровыми самками. У животных, получавших производные ГАМК и пантогам, достоверных отличий от группы негативного контроля выявлено не было (Рисунок 34).

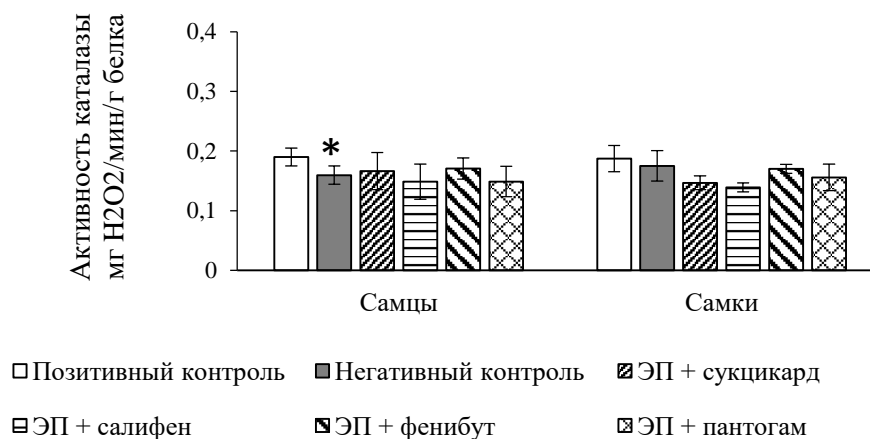


Рисунок 34 – Влияние производных ГАМК на активность каталазы в плазме крови потомства в возрасте 20 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

*Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).*

В возрасте 8 месяцев у самцов группы негативного контроля время наступления кислотного гемолиза эритроцитов было в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у потомства здоровых крыс. В возрасте 14 и 20 месяцев у самок, рожденных крысами с осложненной беременностью, данный показатель был в 1,1 раза ($p < 0,05$) меньше. Это свидетельствует о снижении резистентности мембраны эритроцитов к действию повреждающих агентов у потомства крыс с ЭП.

У самцов, получавших сукцикард и пантогам, время наступления гемолиза было в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше относительно группы негативного контроля, у получавших салифен – в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше, фенибут – в 1,2 раза ($p < 0,05$). В возрасте 14 месяцев статистически значимых отличий между показателями потомства, которому вводили исследуемые производные ГАМК, и группой негативного контроля не было. В 20 месяцев время наступления гемолиза у самок, получавших сукцикард и пантогам, было в 1,1 раза ($p < 0,05$) больше (Таблица 39).

Таблица 39 – Влияние производных ГАМК на гемолиз эритроцитов в возрасте 8, 14 и 20 месяцев у потомства самок с ЭП (n=7 для всех групп, $M \pm m$).

Группы	Пол	Время наступления гемолиза, с		
		8 месяцев	14 месяцев	20 месяцев
Позитивный контроль	Самцы	60,43±4,30	91,86±5,68	80,00±4,22
	Самки	66,86±4,88	89,43±5,18	91,00±4,62
Негативный контроль	Самцы	49,71±4,66*	94,86±5,78	77,14±5,49
	Самки	63,00±3,86	82,00±2,60*	83,00±5,49*
ЭП+сукцикард	Самцы	65,71±4,23#	73,86±9,84	84,57±5,55
	Самки	66,57±5,44	84,86±3,90	94,00±2,99#
ЭП+салифен	Самцы	67,14±4,72#	85,14±5,47	76,57±6,12
	Самки	64,57±4,46	77,29±6,99	85,14±4,36
ЭП+фенибут	Самцы	58,29±3,17#	86,86±6,52	71,00±6,28
	Самки	52,57±7,31	78,29±6,38	86,00±3,58
ЭП+пантогам	Самцы	62,43±2,62#	92,86±4,79&	82,43±6,52
	Самки	64,00±2,96	89,29±4,69	93,14±2,21#

Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард ($p < 0,05$).

Таким образом, ЭП оказывает негативное влияние на АОС потомства и способствует увеличению количества продуктов ПОЛ в возрасте 8, 14 и 20 месяцев, что может приводить к снижению резистентности эритроцитов к действию повреждающих агентов. Фармакологическая коррекция с 40 по 70 день жизни производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом приводила к ограничению окислительного стресса и увеличению активности ферментов АОС у 8- и 14-месячных животных опытных групп. В 8 месяцев у потомства, которому вводили исследуемые вещества и препарат сравнения, отмечалось увеличение резистентности эритроцитов.

Заключение

У 70-дневного, 6-, 12- и 18-месячного потомства, рожденного крысами с ЭП, отмечался повышенный уровень тревожности, проявления обсессивно-компульсивного расстройства и депрессивное поведение в возрасте 18 месяцев, о чем свидетельствуют результаты тестов «Открытое поле» и «ПКЛ», «Закапывание шариков» и «Порсолта». Фармакологическая коррекция с 40 по 70 день жизни исследуемыми производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и пантогамом способствовала снижению уровня тревоги и ограничению компульсивного поведения у потомства крыс с ЭП на ранних (70 дней) и поздних (6, 12 и 18 месяцев) этапах постнатального онтогенеза. У 18-месячных крыс, получавших исследуемые вещества, уменьшались проявления депрессии в тесте «Порсолта».

В возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев у животных группы негативного контроля наблюдались когнитивные нарушения, выразившиеся в ухудшении обучаемости, снижении кратковременной и долговременной памяти в тестах «Распознавание нового объекта», «УРПИ» и «Лабиринт Барнс». Внутрижелудочное введение в подростном периоде потомству крыс с ЭП всех исследуемых производных ГАМК улучшало кратковременную память у 3-, 6- и 12-месячных животных, сукцикарда – у 18-месячного потомства. На долговременную память потомства с 3 до 18 месяцев положительное влияние оказывал в большей степени препарат сравнения пантогам.

У 3-, 6-, 12, 18-месячных животных, рожденных крысами с ЭП, была худшая по сравнению с группой позитивного контроля физическая работоспособность, о чем свидетельствует время выполнения тестов «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», «Вынужденное плавание с грузом» и «Ротарод». Ранняя фармакологическая коррекция производными ГАМК и препаратом сравнения пантогамом оказывала положительное влияние на показатели мышечной силы и аэробно-анаэробной выносливости у потомства разного возраста.

При исследовании показателей липидного и углеводного обменов было выявлено, что в 3, 6, 12 и 18 месяцев у крыс от самок с осложненной беременностью был больший по сравнению с потомством здоровых животных прирост уровня глюкозы при проведении «ЛГТТ», уровень гликированного гемоглобина, ОХ и ТГ в сочетании с пониженной концентрацией ХС ЛПВП в плазме, что может свидетельствовать о наличии у первых метаболических нарушений. Кроме того, концентрация СРБ, который появляется в крови при воспалительных процессах, в группе негативного контроля была выше. Фармакологическая коррекция производными ГАМК с 40 по 70 день жизни способствовала ограничению негативного влияния ЭП на углеводный и липидный обмен потомства в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев, однако наибольшей эффективностью обладал сукцикард. Уровень СРБ в опытных группах, которым вводили исследуемые вещества и препарат сравнения, был меньше, чем у потомства контрольной группы, рожденного самками с ЭП.

У потомства группы негативного контроля в возрасте 8, 14 и 20 месяцев отмечалось ухудшение мочевыделительной функции почек в тесте «Водный диурез», что проявлялось в снижении количества выделенной жидкости по сравнению с животными группы позитивного контроля. У 8- и 14-месячных крыс, получавших в пубертатном периоде сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, наблюдалось улучшение экскреторной функции почек, однако в 20 месяцев ранняя фармакологическая коррекция не оказывала значительного влияния на диурез потомства.

У 8-, 14- и 20-месячного потомства, рожденного самками с осложненной беременностью, в плазме крови было повышено содержание МДА и снижена активность СОД и каталазы, что говорит об активации ПОЛ и об ухудшении функционирования ферментной антиоксидантной системы защиты. Кроме того, время наступления кислотного гемолиза у крыс группы негативного контроля было меньше, чем у животных группы позитивного контроля, что свидетельствует о снижении у первых резистентности эритроцитов к действию повреждающих агентов. Внутривенное введение в

пубертатном периоде потомству, рожденному крысами с ЭП, исследуемых производных ГАМК способствовало ограничению ПОЛ и увеличению активности ферментов АОС в возрасте 8 и 14 месяцев. У 8-месячного потомства, которому с 40 по 70 день жизни вводили сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, увеличивалась резистентность эритроцитов к действию соляной кислоты.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПОЗДНЕЙ (С 24 ПО 25 МЕСЯЦ ЖИЗНИ) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ГАМК НА ПОСЛЕДСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ПОТОМСТВА

5.1. Анализ психоэмоционального статуса и когнитивных функций потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, которому вводили сукцикард, салифен и фенибут

В возрасте 25 месяцев при проведении теста «Открытое поле» самцы и самки группы негативного контроля совершали в 1,7 и 2,4 раза ($p < 0,05$) соответственно больше актов дефекации по сравнению с потомством, рожденным крысами без ЭП. Самки контрольной группы от крыс с осложненной беременностью делали в 6,8 раза ($p < 0,05$) больше стоек с опорой, чем животные группы позитивного контроля, и совершали достоверно больше актов короткого груминга. Время, проведенное в ЦЗ установки, у самок группы негативного контроля было в 7,8 раза ($p < 0,05$) меньше, а самцы вообще не выходили в ЦЗ. Все это свидетельствует о повышенном уровне тревожности у 25-месячного потомства, рожденного крысами с ЭП.

Самцы, получавшие с 24 по 25 месяц жизни сукцикард, не делали стоек с опорой и проводили значительно больше времени в ЦЗ по сравнению с группой негативного контроля. Количество актов дефекации у самцов и самок, которым вводили салифен, было в 1,7 и 2 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше. У самок, получавших это вещество, число актов короткого груминга было в 18,7 раза ($p < 0,05$) меньше. Самцы и самки, которым вводили фенибут, совершали в 1,8 и 2,2 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше актов дефекации относительно группы негативного контроля. Самцы, получавшие фенибут, в 1,8 раза ($p < 0,05$) чаще заглядывали в отверстия по сравнению с потомством крыс с ЭП, а самки совершали в 4,2 раза ($p < 0,05$) меньше актов короткого груминга. Самцы, которым вводили препарат сравнения пантогам, проводили

статистически значимо больше времени в ЦЗ установки по сравнению с данным показателем в группе негативного контроля. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии поздней фармакологической коррекции исследуемыми производными ГАМК на параметры поведения потомства крыс с ЭП в тесте «Открытое поле» (Таблица 40).

Таблица 40 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП (M ± m).

Группы	Пол	n	ГДА	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Груминг длительный	Дефекации	Уринации	ЛП выхода из ЦЗ, с	Время в ЦЗ, с	Стойки в ЦЗ	Выходы в ЦЗ
Позитивный контроль	Самцы	11	11,27±2,22	0,27±0,08	0,27±0,08	1,27±0,18	0,09±0,04	0,18±0,12	1,91±0,25	0,27±0,14	17,27±6,80	5,82±0,63	0	0,18±0,12
	Самки	12	14,83±2,24	0	0,08±0,04	2,75±0,41	0	0,17±0,11	0,92±0,08	0,08±0,08	5,83±2,60	5,83±0,58	0	0,25±0,13
Негативный контроль	Самцы	16	14,13±2,98	0,13±0,06	0,56±0,13	1,00±0,09	0,38±0,13	0,63±0,26	3,31±0,21*	1,00±0,46	27,13±14,99	0*	0	0
	Самки	13	23,77±4,57	0	0,54±0,14*	2,23±0,20	1,31±0,13*	0,69±0,21	2,23±0,17*	0,31±0,13	3,77±1,04	0,77±0,44*	0	0,31±0,17
ЭП + сукцикард	Самцы	16	12,25±2,45	0,19±0,06	0#	1,44±0,16	0,19±0,06	0,38±0,15	2,69±0,20	0,81±0,23	5,00±2,65	8,88±0,63#	0	0,19±0,10
	Самки	10	13,00±2,47	0,20±0,08	1,00±0,15	1,00±0,15#	0,50±0,17	0,20±0,13	1,50±0,17	0,30±0,21	2,30±0,65	0,20±0,20	0	0,10±0,10
ЭП + салифен	Самцы	11	20,55±5,68	0	0,36±0,07	1,09±0,21	0	0	2,00±0,12#	0,55±0,16	1,64±0,31	0,36±0,36+	0	0,09±0,09
	Самки	14	15,64±3,65	0,14±0,06	0,36±0,13	1,29±0,13#	0,07±0,05#	0,21±0,11	1,14±0,10#	0,21±0,11	1,79±0,37	0,07±0,07	0,07±0,07	0
ЭП + фенибут	Самцы	14	12,93±2,40	0,29±0,07	0,29±0,13	1,79±0,19#	0,14±0,10	0,21±0,11	1,79±0,10#+	0,36±0,17	1,86±0,29	0,21±0,21+	0	0,07±0,07
	Самки	13	15,46±3,46	0,38±0,14	0,38±0,14	1,69±0,13	0,31±0,13#	0,15±0,15	1,00±0,11#	0,69±0,36	17,15±13,67	0,38±0,24	0	0,23±0,12
ЭП + пантогам	Самцы	9	17,78±2,57	0,33±0,17	0,78±0,15+	1,56±0,29	0,11±0,07	0,22±0,15	2,67±0,17%	1,11±0,51	3,44±1,46	4,89±0,39#<%	0	0,33±0,33
	Самки	6	23,33±3,89	0,33±0,11	0,83±0,17	1,83±0,17	0,50±0,22	0,50±0,22	1,33±0,17	0,17±0,17	9,33±6,11	0,17±0,17	0	0,17±0,17

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$); + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность, ЛП-латентный период, ЦЗ- центральная зона

В тесте «ПКЛ» самки группы негативного контроля проводили в 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше времени в ОР установки, чем потомство здоровых крыс, делали в 1,5 и 6,8 раза ($p < 0,05$) больше заходов в ЗР и переходов из ЗР в ЗР соответственно. ЛП выхода из ЦЗ у самок, рожденных крысами с ЭП, был в 3,5 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с аналогичным показателем в группе позитивного контроля. Полученные данные говорят о повышенном уровне тревожности и снижении скорости адаптации к новой обстановке у самок от крыс с ЭП.

ЛП выхода из ЦЗ у самок, которым вводили сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, был в 6; 8,7; 2,4 и 2,5 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с группой негативного контроля. Самки, получавшие фенибут и препарат сравнения пантогам, проводили в 2,3 и 2,8 раза ($p < 0,05$) больше времени в ОР и в 1,7 и 3 раза ($p < 0,05$) чаще свешивались с него, сумма переходов из ЗР в ЗР у них была в 4,9 и 7,2 раза ($p < 0,05$) меньше относительно потомства контрольной группы от крыс с ЭП. Это свидетельствует об увеличении скорости адаптации и снижении тревожности самок, получавших сукцикард, салифен, фенибут и пантогам.

В то же время показатели самцов, которым вводили исследуемые производные ГАМК, статистически значимо не отличались от группы негативного контроля, а у получавших препарат сравнения пантогам тревожность была выше, чем у самцов от крыс с ЭП – они проводили меньше времени в ОР и реже свешивались с него (Таблица 41).

Таблица 41 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс ЭП (M ± m).

Группы	Пол	n	ЛП выхода из ЦЗ	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Свешивания в ОР	Стойки в ОР	Стойки в ЗР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Количество заходов в ЦЗ	Время в ЦЗ, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР	Выглядывания из ЗР
Позитивный контроль	Самцы	11	10,55±1,72	1,27±0,41	30,73±3,50	2,27±0,24	0,09±0,09	2,00±0,45	2,18±0,29	135,36±4,57	0,45±0,21	3,36±1,49	0,27±0,14	1,45±0,43
	Самки	11	6,64±1,34	1,18±0,38	19,00±1,31	1,64±0,19	0,09±0,09	2,27±0,45	2,00±0,23	150,82±3,25	0,27±0,19	3,55±3,00	0,18±0,08	1,64±0,39
Негативный контроль	Самцы	14	10,54±4,70	1,62±0,36	28,69±3,68	2,54±0,30	0,15±0,16	1,62±0,45	2,85±0,23	138,31±4,96	0,54±0,25	2,46±0,14	0,46±0,14	1,54±0,38
	Самки	13	23,54±3,46\$	1,15±0,55	13,23±1,42*	1,31±0,12	0,15±0,10	2,54±0,72	3,08±0,24*	140,00±2,97	0,54±0,14	3,23±0,98	1,23±0,12*	1,62±0,24
ЭП + сукцикард	Самцы	16	13,38±5,54	0,81±0,28	19,69±1,78	2,06±0,28	0,19±0,19	1,81±0,41	1,69±0,22#	145,63±6,83	0,31±0,12	1,31±0,56	0,69±0,12	1,69±0,28
	Самки	9	3,89±1,10^	1,33±0,33	19,11±1,83	1,78±0,26	0	4,11±0,90	2,67±0,29	156,33±1,55	0,22±0,15	0,67±0,44	0,56±0,18	2,22±0,28
ЭП + салифен	Самцы	11	10,27±1,97	0,91±0,31	21,09±0,95	1,73±0,18	0,09±0,09	1,45±0,31	2,09±0,28	146,82±2,13	0,45±0,21	1,82±0,77	0,55±0,16	1,36±0,39
	Самки	14	2,71±0,42^	1,21±0,26	26,57±3,76	1,57±0,17	0,07±0,07	3,07±0,50	2,71±0,22	147,29±4,47	0,79±0,21	3,43±1,18	0,71±0,13	1,93±0,41
ЭП + фенибут	Самцы	14	17,79±9,84	1,00±0,28	19,64±1,79	1,57±0,12	0	1,71±0,37	1,86±0,25	139,71±9,52	0,43±0,17	2,86±1,37	0,36±0,13	1,29±0,30
	Самки	12	9,83±3,75^	1,25±0,35	30,50±2,77^	2,17±0,17#	0,08±0,08	1,75±0,70	2,08±0,26	138,00±4,26	0,42±0,19	1,67±0,74	0,25±0,08#	1,58±0,43
ЭП + пантогам	Самцы	7	9,29±5,33	1,00±0,44	12,71±0,81#><%	0,86±0,14#	0,14±0,14	4,43±1,17	2,57±0,07	152,71±5,46	0,57±0,30	5,29±3,46	0,71±0,18	2,14±0,51
	Самки	6	9,50±3,51^	1,00±0,63	37,50±4,27^	2,67±0,11#<	0	2,17±0,91	1,83±0,28	131,67±4,36	0,33±0,21	1,22±0,88	0,17±0,11#	2,00±0,77

Изменения статистически значимы: \$- по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля (p < 0,05), + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен (p < 0,05). ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона, ОР - открытый рукав, ЗР- закрытый рукав.

В тесте «Закапывание шариков» 25-месячные самцы и самки, рожденные крысами с ЭП, закопали в 3,1 и 3,8 раза ($p < 0,05$) больше шариков по сравнению с животными группы позитивного контроля. Доля самцов и самок группы негативного контроля, выполнивших тест, была в 3 и 5 раза ($p < 0,05$) соответственно больше, что говорит о наличии обсессивно-компульсивного расстройства у потомства крыс с ЭП.

У животных, получавших исследуемые производные ГАМК и пантогам, не было выявлено достоверных отличий в количестве закопанных шариков по сравнению с потомством группы негативного контроля. Однако, доля животных, выполнивших тест, была в 2,6 раза ($p < 0,05$) меньше у самцов, которым вводили сукцикард, в 2,3 раза ($p < 0,05$) – у самцов, получавших салифен и фенибут, в 2,8 и 5 раза ($p < 0,05$) – у самцов и самок, которым вводили пантогам (Таблица 42).

Таблица 42 – Влияние производных ГАМК на показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Количество зарытых шариков	Доля крыс, закопавших шарики
Позитивный контроль	Самцы	11	1,18±0,83	3/ 27%
	Самки	12	0,17±0,11	2/ 17%
Негативный контроль	Самцы	16	3,63±0,92*	13/ 81% [^]
	Самки	13	4,46±1,47*	11/ 85% [^]
ЭП + сукцикард	Самцы	16	0,94±0,40	5/ 31% ^{^^}
	Самки	10	2,50±1,15	5/ 50%
ЭП + салифен	Самцы	11	0,82±0,40	4/ 36% ^{^^}
	Самки	14	1,79±0,81	8/57%
ЭП + фенибут	Самцы	14	1,21±0,72	5/ 36% ^{^^}
	Самки	12	1,92±0,74	6/50%
ЭП + пантогам	Самцы	7	1,43±1,02	2/ 29% ^{^^}
	Самки	6	0,67±0,67	1/ 17% ^{^^}

Изменения статистически значимы: * по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^- по F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; ^^ - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля, n – количество обучившихся животных ($\varphi > 2,31$).

В возрасте 25 месяцев депрессивное поведение наблюдалось в большей степени у самок от крыс с осложненной беременностью. В тесте «Порсолта» у них был в 1,9 раза ($p < 0,05$) меньший латентный период иммобилизации по сравнению с потомством здоровых самок, в 3,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$) большее время иммобилизации и количество замираний соответственно.

Самки, которые с 24 по 25 месяц жизни получали сукцикард, фенибут и препарат сравнения пантогам, имели в 1,8 раза ($p < 0,05$) больший латентный период иммобилизации по сравнению с группой негативного контроля, салифен – в 2 раза ($p < 0,05$). Время иммобилизации и количество замираний у самок, которым вводили сукцикард, салифен, фенибут и пантогам, было в 3,3; 3,2; 2,4; 3,4 ($p < 0,05$) и в 1,7; 1,9; 1,6 и 1,9 ($p < 0,05$) раза соответственно меньше. Латентный период иммобилизации у самцов, получавших сукцикард и пантогам, был в 1,5 и 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе негативного контроля, количество замираний у самцов, которым вводили сукцикард и фенибут – в 1,8 и 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше. Поздняя фармакологическая коррекция сукцикардом, салифеном, фенибутом и пантогамом способствовала уменьшению времени иммобилизации в 2,6; 2,2; 2,4 и 1,6 раза ($p < 0,05$) у самцов опытных групп (Таблица 43).

Таблица 43 – Влияние производных ГАМК на показатели депрессивного поведения в тесте «Порсолта» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Латентный период иммобилизации, с	Время иммобилизации, с	Количество замираний
Позитивный контроль	Самцы	9	87,56±6,46	18,56±1,85	4,22±0,49
	Самки	11	100,00±7,72	6,18±0,54	3,09±0,20
Негативный контроль	Самцы	15	72,67±7,12	20,40±2,04	4,60±0,27
	Самки	12	52,58±6,55\$	22,33±2,86\$	4,67±0,36*
ЭП + сукцикард	Самцы	15	108,87±9,56#	8,00±0,50^	2,60±0,20#
	Самки	8	94,63±7,43^	6,75±0,41^	2,75±0,25#
ЭП + салифен	Самцы	11	102,09±6,52	9,09±0,40^	3,18±0,38
	Самки	12	107,42±4,52^	7,08±1,48^	2,50±0,19#
ЭП + фенибут	Самцы	13	95,08±7,20	8,54±0,69^	2,77±0,30#
	Самки	12	93,67±9,54^	9,25±0,57^	2,92±0,26#
ЭП + пантогам	Самцы	7	115,14±3,97#	13,14±0,53^&>@	3,43±0,38
	Самки	6	95,83±9,03^	6,50±0,18^	2,50±0,22#

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; \$ - по t-критерию Стьюдент по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$).

В тесте «Распознавание нового объекта» у 25-месячных самцов и самок группы негативного контроля Кд в «Тестовой» фазе был в 1,5 и 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством крыс без ЭП, что свидетельствует снижении кратковременной рабочей памяти у первых.

Самцы и самки, получавшие с 24 по 25 месяц жизни сукцикард, имели в 1,7 и 1,9 раза ($p < 0,05$) больший Кд по сравнению с животными, рожденными крысами с осложненной беременностью. Данный показатель у самок, которым вводили салифен и пантогам, был в 1,9 и 3 раза ($p < 0,05$) больше (Таблица 44).

Таблица 44 – Влияние производных ГАМК на рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Фаза «Ознакомления»	«Тестовая» фаза	
			Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Коэффициент дискриминации ($M \pm m$)	Доля особей с отсутствием исследовательской активности (%)
Позитивный контроль	Самцы	11	0,24±0,24	0,67±0,09	1/ 9%
	Самки	11	-0,18±0,28	0,40±0,04	3/ 27%
Негативный контроль	Самцы	16	0,25±0,21	0,46±0,05*	3/ 19%
	Самки	13	0,23±0,20	0,28±0,03*	4/ 31%
ЭП + сукцикард	Самцы	15	0,13±0,17	0,80±0,07#	1/ 6%
	Самки	10	0,31±0,23	0,54±0,08#	2/ 20%
ЭП + салифен	Самцы	11	0,36±0,26	0,76±0,11	3/ 27%
	Самки	13	-0,08±0,20	0,53±0,12#	0%
ЭП + фенибут	Самцы	14	0,50±0,16	0,43±0,12	4/ 29%
	Самки	12	0,71±0,13	0,37±0,12	0%
ЭП + пантогам	Самцы	7	0,81±0,10	0,54±0,18	0%
	Самки	6	-0,15±0,40	0,83±0,14#	2/ 33%

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала–Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

У 25-месячного потомства крыс с ЭП отмечалось снижение обучаемости и кратковременной памяти при проведении теста «Лабиринт Барнс». Так, у самцов группы негативного контроля ЛП нахождения норки и количество ошибок в 1 день тренировки были в 1,4 и 2 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с группой позитивного контроля. У самок от крыс с ЭП эти показатели были в 1,6 и 1,3 раза ($p < 0,05$) больше на 3 день теста, ЛП нахождения убежища на 4 день тренировки – в 1,1 раза ($p < 0,05$). На 5 день (исследование кратковременной памяти) у самцов и самок, рожденных крысами с осложненной беременностью, ЛП нахождения норки был в 1,5 и 2,8 раза ($p < 0,05$), а количество ошибок у самок негативного контроля - в 2,1 раза ($p < 0,05$) соответственно больше относительно потомства здоровых крыс.

Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 24 месяц жизни) сукцикардом способствовала улучшению кратковременной и долговременной памяти у потомства крыс с ЭП. Несмотря на то, что в период тренировки (3 день теста) самки этой группы совершали больше ошибок, чем потомство негативного контроля, на 5 и 12 день теста ЛП нахождения норки у первых был в 7,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше. Ухудшение обучаемости также наблюдалось у самцов, которым вводили пантогам. Однако, в дни исследования кратковременной и долговременной памяти имелась тенденция к снижению исследуемых показателей. Самцы, которым вводили фенибут, имели в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньший ЛП нахождения норки по сравнению с потомством контрольной группы от крыс с осложненной беременностью (Таблица 45).

Таблица 45 – Влияние производных ГАМК на динамику обучаемости и памяти в тесте «Лабиринт Барнс» у потомства возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП (M ± m).

Показатели		Группы											
		Позитивный контроль		Негативный контроль		ЭП+сукцикард		ЭП+салифен		ЭП+фенибут		ЭП+пантогам	
		Самцы (n=7)	Самки (n=9)	Самцы (n=12)	Самки (n=12)	Самцы (n=12)	Самки (n=7)	Самцы (n=9)	Самки (n=11)	Самцы (n=9)	Самки (n=12)	Самцы (n=7)	Самки (n=6)
1 день (Тренировка)	Латентный период, с	68,71± 11,39	102,47± 14,25	97,29± 11,02*	72,04± 11,51	82,60± 13,99	76,07± 12,39	76,61± 14,72	81,39± 10,87	89,19± 18,66	87,75± 14,95	79,25± 19,88	109,15± 27,10
	Ошибки	2,75±0,57	5,50±0,65	5,56±1,00*	6,27±1,27	4,67±0,85	7,25±1,23	6,11±1,21	6,36±0,95	4,47±0,83	6,69±1,12	7,25±1,32	7,20±0,66
2 день (Тренировка)	Латентный период, с	40,68± 19,06	58,36± 9,54	38,17± 9,06	40,38± 4,35	53,83± 10,53	33,11± 5,98	4,94± 11,32	47,70± 12,04	39,39± 10,69	61,85± 14,74	61,86± 14,14	52,45± 17,05
	Ошибки	2,61±0,73	5,83±0,87	4,42±0,98	5,83±0,55	6,17±0,89	5,96±1,30	5,69±1,00	7,20±1,41	3,19±0,56	7,85±1,02	7,29±1,82	4,90±1,34
3 день (Тренировка)	Латентный период, с	30,29± 10,97	23,44± 3,29	30,52± 12,58	37,31± 5,11*	31,06± 11,06	40,68± 6,72	27,25± 9,32	36,00± 7,30	31,14± 8,81	61,69± 18,60	35,61± 7,50	56,95± 31,09
	Ошибки	4,11±1,57	3,89±0,61	3,46±0,96	5,19±0,38*	2,79±0,61	9,07±1,31#	3,53±0,98	5,98±0,97	4,06±1,34	4,69±0,62+	4,32±0,72	4,50±2,03+
4 день (Тренировка)	Латентный период, с	27,57± 8,30	16,39± 5,14	21,46± 7,04	18,73± 3,15*	31,75± 8,80	14,93± 3,70	24,44± 9,23	19,64± 3,39	19,25± 5,83	33,83± 14,21	43,82± 9,93#<%	36,56± 13,37
	Ошибки	3,32±1,42	3,17±0,63	2,75±1,07	2,63±0,65	2,65±0,79	3,79±1,20	2,56±0,98	3,84±0,48	2,61±1,33	3,94±0,64	5,75±1,38#<+<%	4,06±1,17
5 день (Исследование кратковременной памяти)	Латентный период, с	16,14± 5,32	14,44± 3,30	24,33± 2,99*	39,83± 5,36*	23,50± 6,52	21,14± 8,23#	45,89± 21,35	31,91± 13,40	14,78± 6,96#	42,50± 15,30	30,57± 7,01	31,00± 8,86
	Ошибки	2,43±1,27	2,22±0,79	2,83±1,05	4,58±0,75*	2,75±0,66	4,86±1,81	5,22±2,27	3,82±1,32	1,67±0,94	5,08±1,58	3,00±1,21	4,25±1,28
12 день (Исследование долговременной памяти)	Латентный период, с	46,33± 21,57	77,78± 22,33	41,75± 14,06	74,27± 10,19	59,89± 19,33	45,00± 22,62#	47,33± 19,91	86,18± 20,86	39,78± 19,37	85,64± 15,38	28,80± 9,13	66,25± 12,24
	Ошибки	4,33±0,21	5,22±1,16	4,50±1,64	5,27±0,87	6,00±1,55	5,14±0,96	3,00±1,04	7,36±1,71	3,89±2,31	7,45±1,38	2,80±0,73	6,50±1,53

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Крускала-Уоллиса, с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; + - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой, получавшей фенибут (p < 0,05).

Таким образом, ЭП оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние и когнитивные функции потомства в возрасте 25 месяцев. При поздней фармакологической коррекции (с 24 по 25 месяц жизни) исследуемые производные ГАМК оказывали антикомпульсивное и антидепрессивное действие, анксиолитической активностью в большей степени обладал фенибут, улучшение когнитивных функций наблюдалось у потомства, получавшего сукцикард, салифен и пантогам.

5.2. Изменение физической работоспособности потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего сукцикард, салифен и фенибут

При проведении теста «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» в возрасте 25 месяцев время его выполнения у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, было в 2 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с группой позитивного контроля, что говорит об уменьшении мышечной силы первых.

Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 25 месяц жизни) производным ГАМК сукцикардом способствовала увеличению изучаемого показателя в 2,2 раза ($p < 0,05$) у потомства крыс с ЭП, получавшего это вещество, по сравнению с группой негативного контроля; фенибутом и пантогамом – в 1,7 раза ($p < 0,05$) (Рисунок 35).

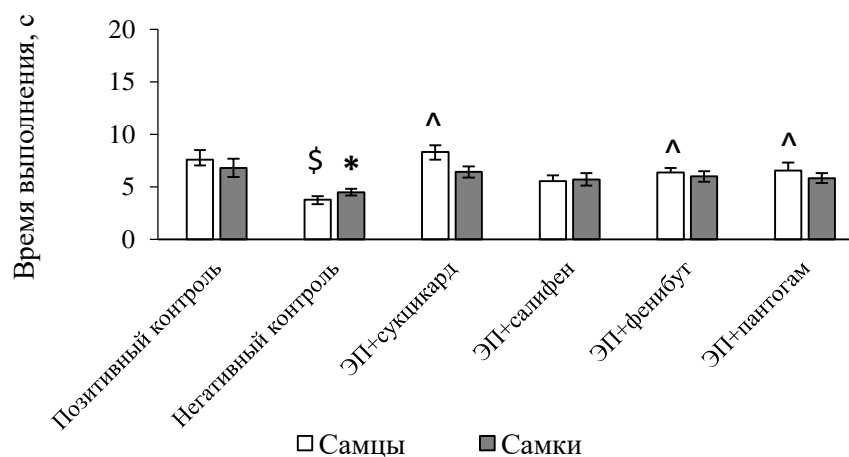


Рисунок 35 – Влияние производных ГАМК на мышечную силу в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» в возрасте 25 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; \$ - по *U*-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

В тесте «Вынужденное плавание с грузом» 25-месячные самцы и самки от крыс с осложненной беременностью плавали в 1,2 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с животными, рожденными крысами без ЭП.

У самок, которым вводили сукцикард и препарат сравнения пантогам, время выполнения теста было в 1,5 раза ($p < 0,05$) больше относительно группы негативного контроля, у получавших салифен и фенибут – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Это говорит об увеличении смешанной аэробно-анаэробной выносливости животных, получавших исследуемые производные ГАМК (Рисунок 36).

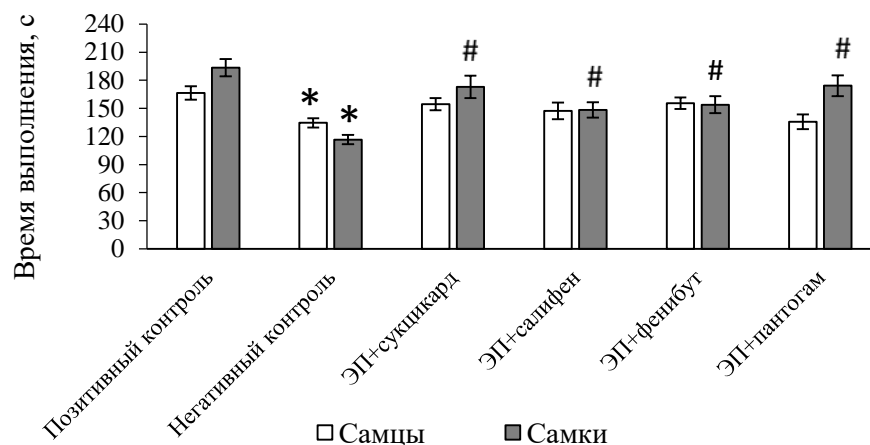


Рисунок 36 – Влияние производных ГАМК на аэробно-анаэробную выносливость в тесте «Вынужденное плавание с грузом» в возрасте 25 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

Результаты теста «Ротарод» свидетельствуют о низкой координации у потомства крыс с ЭП – пройденное расстояние у самцов и самок группы негативного контроля было в 2,4 и 2 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с группой позитивного контроля, время выполнения теста – в 2,5 и 1,8 раза ($p < 0,05$) больше.

Исследуемые показатели у самцов, которым вводили сукцикард, были в 2,4 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе негативного контроля, у самцов, получавших пантогам – в 3,7 и 3,8 раза ($p < 0,05$). У самок, которым вводили сукцикард, пройденное расстояние и время выполнения теста были в 3,3 и 2,8 раза ($p < 0,05$) соответственно больше, у получавших пантогам – в 2,7 ($p < 0,05$) и 2,3 раза (Таблица 46).

Таблица 46 – Влияние производных ГАМК на поддержание равновесия и координации в тесте «Ротарод» у потомства возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Пройденное расстояние, см	Время выполнения, с
Позитивный контроль	Самцы	11	25,66±7,37	6,08±1,61
	Самки	11	28,54±5,56	6,60±1,35
Негативный контроль	Самцы	15	10,59±1,87\$	2,39±0,44\$
	Самки	12	13,95±3,79\$	3,73±0,95\$
ЭП+сукцикард	Самцы	16	25,71±3,90^	5,75±0,88^
	Самки	9	46,40±5,89^	10,53±1,35^
ЭП+салифен	Самцы	11	20,84±6,04	4,75±1,37
	Самки	14	21,69±4,68	4,80±1,04
ЭП+фенибут	Самцы	14	12,94±2,15	3,34±0,69
	Самки	12	23,95±3,03	5,36±0,68
ЭП+пантогам	Самцы	7	39,54±9,28^	9,10±2,15^
	Самки	6	38,23±5,65^	8,52±1,17

Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; ^ - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, у 25-месячного потомства, рожденного крысами с ЭП, наблюдались ухудшение физической работоспособности, проявляющееся в снижении мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости и координации в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», «Вынужденное плавание с грузом» и «Ротарод». У самцов и самок, получавших сукцикард и пантогам, отмечалось увеличение исследуемых показателей физической работоспособности, у получавших фенибут – мышечной силы и аэробно-анаэробной выносливости, салифен – смешанной (аэробно-анаэробной) выносливости.

5.3. Оценка влияния исследуемых производные ГАМК на состояние липидного и углеводного обменов у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией

При проведении «ПГТТ» у 27-месячных самцов, рожденных крысами с ЭП, прирост уровня глюкозы после ее перорального введения был в 1,7 раза ($p < 0,05$) больше на 30 минуте теста по сравнению с группой позитивного контроля, у самок – в 1,7; 2,2 и 2 раза ($p < 0,05$) через 60, 90 и 120 минут после введения глюкозы соответственно.

Самки, получавшие сукцикард и фенибут, имели в 1,6 и 1,2 раза ($p < 0,05$) более низкий прирост изучаемого показателя на 90 минуте теста по сравнению с группой негативного контроля. У самок, которым вводили пантогам, прирост уровня глюкозы был в 2,1 и 2,8 раза ($p < 0,05$) меньше на 60 и 90 минуте теста соответственно. Среди самцов, которые получали исследуемые производные ГАМК и пантогам, имелась тенденция к снижению прироста уровня глюкозы, однако достоверные отличия от группы негативного контроля были только у получавших фенибут – данный показатель у них был в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше на 30 минуте теста (Рисунок 37).

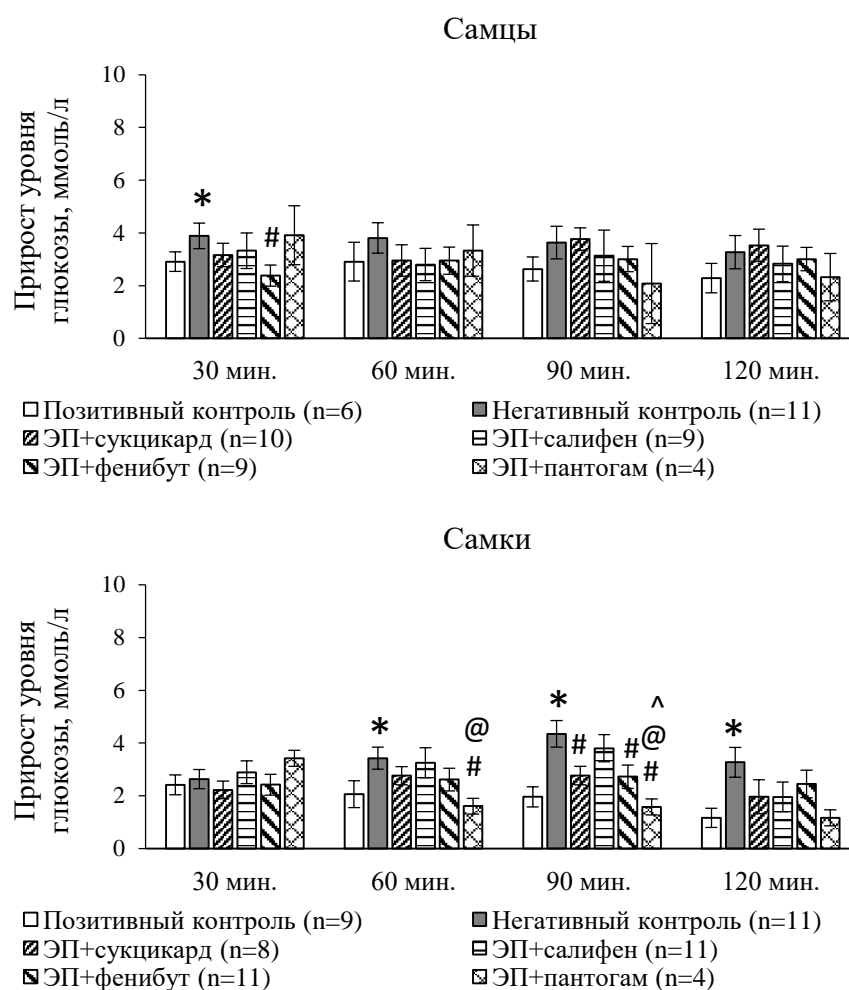


Рисунок 37 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; #- по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; ^- по сравнению с группой по критерию Ньюмена-Кейлса, получавшей фенибут ($p < 0,05$).

В возрасте 27 месяцев у потомства от крыс с осложненной беременностью был повышен уровень гликированного гемоглобина. У самцов и самок группы негативного контроля данный показатель был в 1,3 и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с животными, рожденными крысами без ЭП.

Поздняя фармакологическая коррекция производными ГАМК способствовала снижению концентрации гликированного гемоглобина относительно группы негативного контроля: у самцов и самок, которым

вводили сукцикард и салифен – в 1,4 раза ($p<0,05$), у самцов и самок, получавших фенибут – в 1,2 и 1,7 раза ($p<0,05$), у самок, которым вводили пантогам – в 1,3 раза ($p<0,05$) (Таблица 47).

Таблица 47 – Влияние производных ГАМК на уровень гликированного гемоглобина в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Уровень гликированного гемоглобина, %
Позитивный контроль	Самцы	6	8,11±0,27
	Самки	9	7,28±0,36
Негативный контроль	Самцы	11	10,26±0,31*
	Самки	10	10,68±0,28*
ЭП+сукцикард	Самцы	9	7,41±0,64#
	Самки	7	7,65±0,51#
ЭП+салифен	Самцы	9	7,38±0,63#
	Самки	9	7,73±0,53#
ЭП+фенибут	Самцы	9	8,35±0,80#
	Самки	8	6,47±0,52#&@
ЭП+пантогам	Самцы	4	10,79±0,59&@>
	Самки	4	8,48±0,77#>

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p<0,05$).

В возрасте 27 месяцев у потомства крыс с ЭП были выявлены нарушения липидного обмена. Самцы группы негативного контроля имели в 1,5 раза ($p<0,05$) большую концентрацию ОХ и в 2,1 раза ($p<0,05$) меньшую концентрацию ХС ЛПВП по сравнению с потомством здоровых животных. У самок, рожденных крысами с осложненной беременностью, уровень ХС ЛПВП был в 1,5 раза ($p<0,05$) меньше, а концентрация ТГ – в 1,3 раза ($p<0,05$) больше.

У самцов, получавших сукцикард и пантогам, уровень ХС ЛПВП был в 1,8 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с группой негативного контроля; у самок, которым вводили сукцикард, салифен, фенибут и пантогам, в 2; 1,9; 1,6 и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация ТГ у самок, получавших фенибут, была в 1,6 раза ($p < 0,05$) ниже по сравнению с показателями животных контрольной группы, рожденных крысами с ЭП (Рисунок 38).

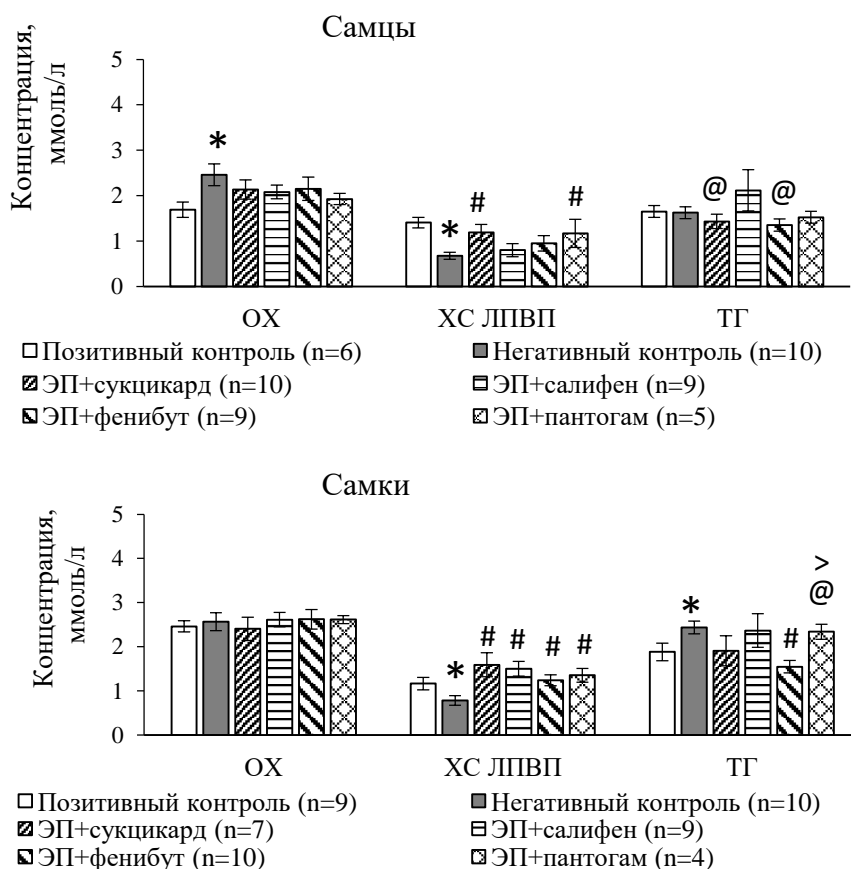


Рисунок 38 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по сравнению с группой по критерию Ньюмена-Кейлса, получавшей пантогам ($p < 0,05$).

В возрасте 27 месяцев у самцов и самок от крыс с ЭП концентрация СРБ, который является показателем развития воспалительного процесса в организме, была в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с группой

позитивного контроля. У самок, которым с 24 по 25 месяц жизни вводили производные ГАМК сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, уровень этого белка в плазме крови был в 1,3; 1,4; 2 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше по сравнению с группой негативного контроля. У самцов опытных групп уровень СРБ был ниже только у крыс, получавших фенибут (в 1,6 раза, $p < 0,05$) (Рисунок 39).

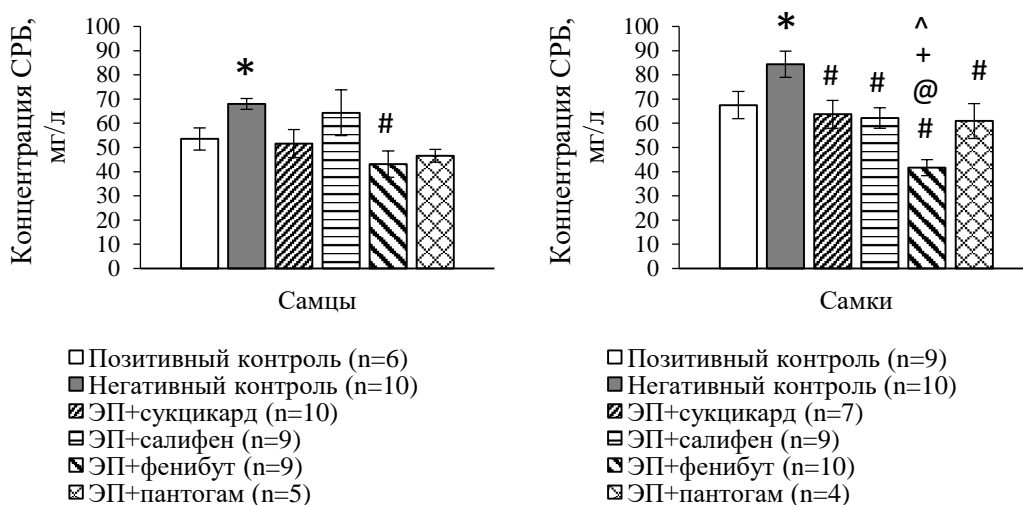


Рисунок 39 – Влияние производных ГАМК на уровень СРБ в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей салифен; + - по сравнению с группой по критерию Ньюмена-Кейлса, получавшей салифен; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей пантогам ($p < 0,05$).

В тесте «Водная нагрузка» у 27-месячных самок группы негативного контроля общее количество выделенной мочи было в 2,3 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у животных, рожденных здоровыми крысами. На 30 и 60 минуте теста у самок от крыс с ЭП диурез был в 8,8 и 2,3 раза ($p < 0,05$) соответственно меньше, у самцов - через 90 минут после введения воды - в 3,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой позитивного контроля. Это говорит о нарушении выделительной функции почек у потомства крыс с ЭП.

Исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения пантогам не оказывали статистически значимого влияния на диурез животных (Таблица 48).

Таблица 48 – Влияние производных ГАМК на выделительную функцию почек в тесте «Водная нагрузка» в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Группа	Пол	n	Объем введенной воды, мл	Объем выведенной мочи, мл						% выведенной жидкости
				10 мин.	20 мин.	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	
Позитивный контроль	Самцы	6	8,24±0,53	0	0	0,16±0,16	1,84±0,70	1,41±0,52	0,23±0,14	43,46±7,10
	Самки	9	6,74±0,29	0	0,21±0,14	1,14±0,24	3,12±0,44	0,19±0,14	0,63±0,18	77,53±6,14
Негативный контроль	Самцы	10	7,57±0,36	0	0	0,06±0,06	1,94±0,48	0,37±0,19*	0,02±0,02	31,12±7,58
	Самки	9	6,28±0,25	0	0,07±0,07	0,13±0,13*	1,36±0,40*	0,22±0,15	0,29±0,17	33,55±8,81\$
ЭП+сукцикард	Самцы	7	9,14±0,36	0	0	0	2,58±0,38	0,62±0,32	0,05±0,04	35,80±3,68
	Самки	7	7,06±0,38	0	0	0,89±0,24	1,54±0,64	0,39±0,20	0,54±0,30	45,13±12,22
ЭП+салифен	Самцы	9	8,01±0,47	0	0,14±0,14	0,43±0,23	0,73±0,27	1,40±0,67	0,18±0,15	35,53±9,61
	Самки	8	6,95±0,37	0	0	0,49±0,20	1,86±0,40	0,63±0,29	0,13±0,13	44,68±9,13
ЭП+фенибут	Самцы	9	8,01±0,24	0	0,06±0,06	0,73±0,30	2,75±0,50	0,71±0,29	0,28±0,18	57,21±8,68
	Самки	9	6,68±0,35	0	0,04±0,04	0,74±0,28	1,71±0,39	0,64±0,21	0,09±0,04	50,37±10,29
ЭП+пантогам	Самцы	4	8,81±0,31	0	0	0,25±0,25	0,93±0,48	1,50±0,51	0	31,10±12,19
	Самки	4	6,71±0,07	0	0	0,53±0,30	0,85±0,27	0,34±0,34	0,08±0,08	26,78±7,50

Изменения статистически значимы: * - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; \$ - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, у 27-месячного потомства крыс с ЭП сохранялись нарушения углеводного и липидного обменов, о чем свидетельствуют большие, чем в группе позитивного контроля, прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ», концентрация гликированного гемоглобина, ОХ и ТГ, а также снижение уровня ХС ЛПВП. У животных группы негативного контроля наблюдалось увеличение концентрации СРБ, а также ухудшение экскреторной функции почек.

Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 25 месяц жизни) производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и препаратом сравнения пантогамом нивелировала негативное влияние ЭП и

способствовала улучшению углеводного и липидного обмена потомства, снижению уровня СРБ. Однако она не оказывала существенного влияния на выделительную функцию почек потомства.

5.4. Оксидантный и антиоксидантный статус потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, которому вводили сукцикард, салифен и фенибут

В возрасте 27 месяцев у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, концентрация МДА была в 1,8 и 2 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с группой позитивного контроля, что может свидетельствовать об активации процессов ПОЛ. Среди животных, которым с 24 по 25 месяц жизни вводили исследуемые производные ГАМК и пантогам, статистически значимые отличия от группы негативного контроля были выявлены только у самцов, получавших сукцикард – уровень МДА у них был в 2 раза ($p < 0,05$) ниже (Рисунок 40).

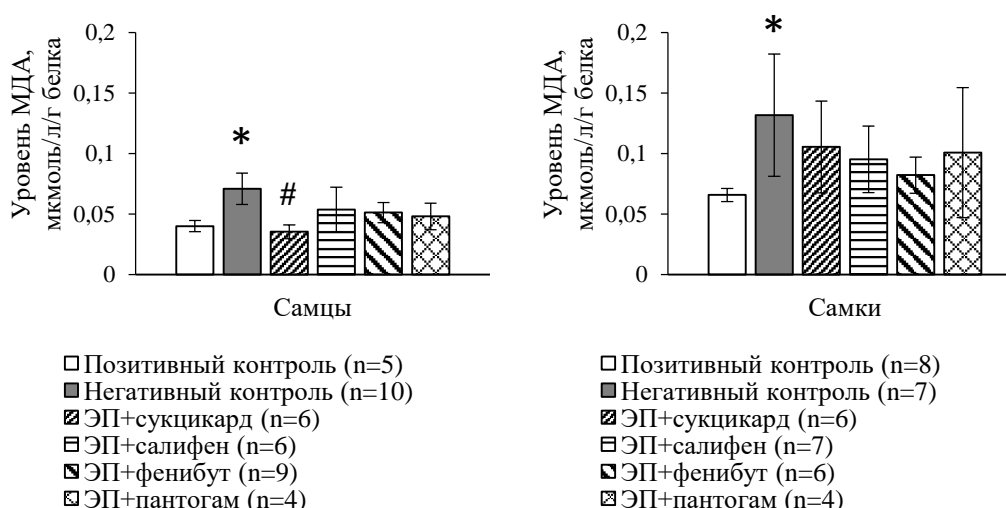


Рисунок 40 – Влияние производных ГАМК на уровень МДА в плазме крови потомства в возрасте 27 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

Активность СОД у 27-месячных самцов и самок от крыс с ЭП была в 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с показателями животных, рожденных здоровыми крысами. Поздняя фармакологическая коррекция производными ГАМК способствовала увеличению активности СОД в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно группы негативного контроля только у самок, получавших сукцикард (Рисунок 41).

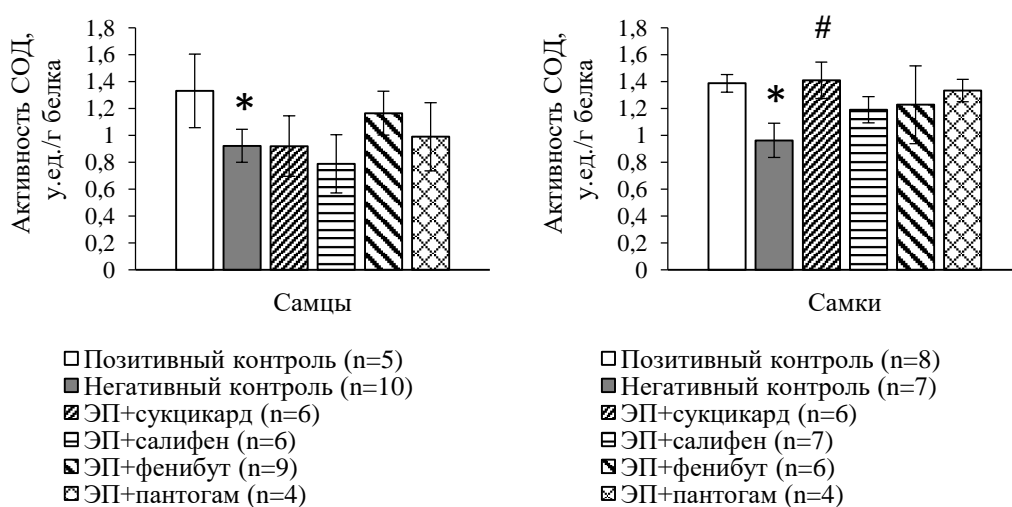


Рисунок 41 – Влияние производных ГАМК на активность СОД в плазме крови потомства в возрасте 27 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена- Кейлса по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

У самцов группы негативного контроля активность каталазы была в 1,1 раза ($p < 0,05$) ниже по сравнению с потомством, рожденным крысами без ЭП. Внутривенное введение с 24 по 25 месяц жизни сукцикарда, салифена, фенибута и препарата сравнения пантогама, не оказывало значительного влияния на активность этого фермента в плазме крови у потомства опытных групп (Рисунок 42).

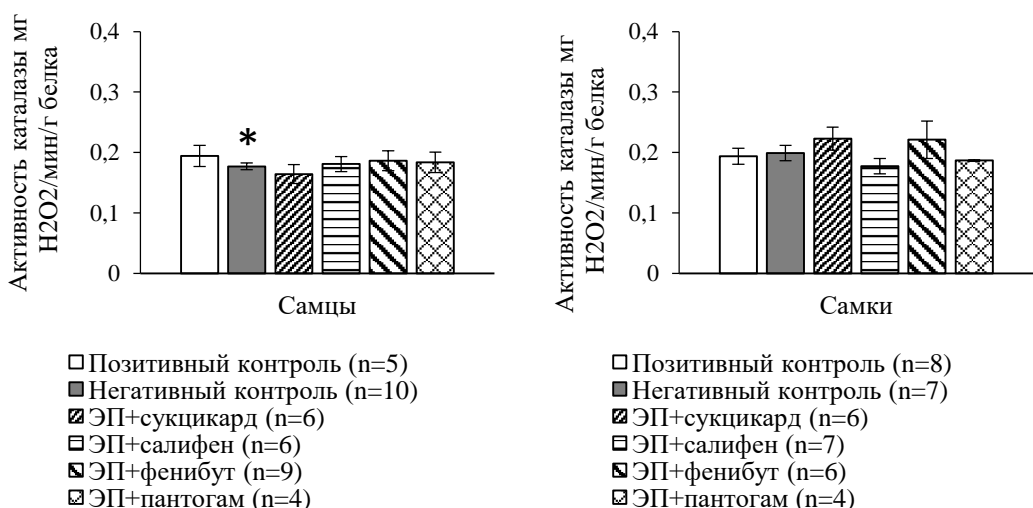


Рисунок 42– Влияние производных ГАМК на активность каталазы в плазме крови потомства в возрасте 27 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по *t*-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля ($p < 0,05$).

У 27-месячных самцов и самок, рожденных крысами с осложненной беременностью, время наступления кислотного гемолиза эритроцитов было в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством группы позитивного контроля, что свидетельствует о негативном влиянии ЭП на резистентность мембран эритроцитов к повреждающему действию гемолитических агентов. У самцов, получавших сукцикард, и самок, которым вводили салифен, фенибут и пантогам, данный показатель был 1,1 раза ($p < 0,05$) больше, чем у животных контрольной группы от крыс с ЭП (Таблица 49).

Таблица 49 – Влияние производных ГАМК на гемолиз эритроцитов в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Время наступления гемолиза, с
Позитивный контроль	Самцы	6	99,67±4,52
	Самки	9	100,56±3,07
Негативный контроль	Самцы	10	85,50±2,07*
	Самки	10	85,60±2,48*
ЭП+сукцикард	Самцы	7	97,57±1,91#
	Самки	7	84,29±2,61
ЭП+салифен	Самцы	9	88,44±4,92&
	Самки	8	92,63±2,53#&
ЭП+фенибут	Самцы	9	91,33±2,54
	Самки	10	93,80±2,92#&
ЭП+пантогам	Самцы	4	93,25±3,64
	Самки	4	96,75±3,27#&

Изменения статистически значимы: \$ - по U-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой позитивного контроля; * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой, получавшей сукцикард ($p < 0,05$).

Таким образом, в возрасте 27 месяцев у потомства, рожденного крысами с ЭП, отмечался дисбаланс между продукцией активных форм кислорода и активностью ферментов антиоксидантной системы защиты, что выражалось в повышенной по сравнению с потомством здоровых крыс концентрации МДА и низкой активности СОД и каталазы в плазме. Кроме того, у животных, рожденных крысами с осложненной беременностью, наблюдалось снижение резистентности мембран эритроцитов к действию соляной кислоты.

Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 25 месяц жизни) производным ГАМК сукцикардом способствовала ограничению процессов ПОЛ, увеличению активности ферментов АОС и резистентности мембран эритроцитов; салифеном, фенибутом и пантогамом – увеличению времени наступления гемолиза под действием соляной кислоты. Вероятно, повышение резистентности эритроцитов под влиянием этих трех соединений связано с их мембранопротекторным эффектом, которое обусловлено центральным симпатингибирующим влиянием, благодаря которому снижается синтез катехоламинов, а, следовательно, не активируются липазы и фосфолипазы, изменяющие липидный состав мембран.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЭП, вызванная заменой питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия, оказывает неблагоприятное влияние на эмоциональное состояние 25-месячного потомства. У животных, рожденных самками с осложненной беременностью, отмечалась повышенная тревожность, что выражалось в большем количестве стоек с опорой, актов короткого груминга и дефекации, меньшем количестве времени, проведенном в ЦЗ, в тесте «Открытое поле», а также в большем числе заходов в ЗР и меньшем времени нахождения в ОР в тесте «ПКЛ». Крысы группы негативного контроля закапывали больше шариков по сравнению с потомством здоровых самок в тесте «Закапывание шариков», что говорит о развитии обсессивно-компульсивного расстройства у первых. При проведении теста «Порсолта» было выявлено депрессивное поведение у крыс от самок с ЭП, проявлявшееся в большем количестве замираний, длительным временем иммобилизации и коротким ЛП иммобилизации. У потомства группы негативного контроля наблюдалось снижение обучаемости и ухудшение кратковременной памяти при проведении тестов «Распознавание нового объекта» и «Лабиринт Барнс».

Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 25 месяц жизни) производными ГАМК способствовала снижению проявлений обсессивно-компульсивного расстройства и депрессии. Фенибут обладал выраженным анксиолитическим эффектом, а улучшение когнитивных функций наблюдалось у потомства, которому вводили сукцикард.

В возрасте 25 месяцев у потомства контрольной группы от крыс с ЭП отмечалось снижение мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости и координации в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», «Вынужденное плавание с грузом» и «Ротарод» соответственно. Исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения, вводимые потомству в пубертатном периоде, увеличивали физическую работоспособность

животных опытных групп. Наиболее эффективными оказались сукцикард и пантогам.

У потомства группы негативного контроля в возрасте 27 месяцев сохранялись нарушения липидного и углеводного обменов. У животных, рожденных крысами с ЭП, был больший, чем у группы позитивного контроля, прирост уровня глюкозы в «ПГТТ», уровень гликированного гемоглобина, ОХ, ТГ и меньшая концентрация ХС ЛПВП. Кроме того, уровень СРБ у потомства крыс с осложненной беременностью был больше, а экскреторная функция почек – хуже по сравнению с показателями крыс от здоровых самок. Фармакологическая коррекция с 24 по 25 месяц жизни исследуемыми производными ГАМК и пантогамом способствовала улучшению углеводного и липидного обменов у потомства опытных групп, а также снижению у них уровня СРБ. Значительного изменения выделительной функции почек у потомства, получавшего сукцикард, салифен, фенибут и пантогам по сравнению с животными группы негативного контроля выявлено не было.

У 27-месячного потомства крыс с ЭП наблюдалось повышенное содержание МДА и пониженная активность ферментов АОС в плазме крови, что сопровождалось уменьшением времени гемолиза эритроцитов под действием соляной кислоты. Поздняя фармакологическая коррекция сукцикардом способствовала нормализации баланса между окислительными процессами и активностью антиоксидантных ферментов у потомства. У животных, получавших исследуемые производные ГАМК и пантогам, время наступления кислотного гемолиза было больше, чем у потомства от крыс с ЭП контрольной группы, что свидетельствует об увеличении резистентности эритроцитов к действию повреждающих агентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ПЭ затрагивает от 3% до 5% беременностей во всем мире. Согласно данным Росстата в 2018 году у примерно 8% беременных женщин в Российской Федерации отмечаются гестационные гипертензивные расстройства (в том числе ПЭ и эклампсия) [Справочные данные Росстата РФ, 2018; Kassebaum N.J. et al., 2016].

Развитие ПЭ сопряжено с множеством осложнений со стороны матери и ребенка на разных этапах онтогенеза. Во внутриутробном периоде могут наблюдаться ограничение роста и развития плода, увеличивается вероятность рождения недоношенных детей. У женщин с ранним началом ПЭ риск мертворождения в семь раз выше по сравнению с физиологической беременностью [Harmon Q.E. et al., 2015; Bokslag, A. et al., 2016]. На разных этапах постнатального онтогенеза дети, рожденные матерями с этим осложнением беременности, отстают в физическом и психическом развитии, у них отмечается когнитивная дисфункция, повышен риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринных и метаболических нарушений, болезней крови и кроветворения, органов мочевыделительной, дыхательной и других систем [Davis E.F. et al., 2012a; de Souza Rugolo L.M.S. et al., 2012; Lawlor D.A., Fraser A., 2012; Washburn L.K. et al., 2013, 2015; Morsing E., Maršál K., 2014; Bertagnolli M. et al., 2016; Dang F. et al., 2016; Giachini F.R. et al., 2017; Levy D.P. et al., 2017; Maher G.M. et al., 2017; Peixoto A.B. et al., 2017; Phillips T. et al., 2017; Dachew B.A. et al., 2018; Goffin S.M. et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2018; Lu H.Q. et al., 2019b; Maher G.M. et al., 2019].

На сегодняшний день не существует лекарственных препаратов с доказанной эффективностью для лечения постгипоксических осложнений у новорожденных, не разработана стратегия лечения отклонений, возникающих на разных этапах жизни у детей, рожденных матерями с ПЭ. Поэтому поиск безопасных и высокоактивных веществ, а также способов фармакологической коррекции неблагоприятных последствий ПЭ у потомства на ранних и

поздних этапах постнатального развития является актуальным в педиатрической и терапевтической практике.

Было показано, что производные ГАМК обладают эндотелио-, кардио- и нейропротекторным эффектом, оказывают антигипоксическое, антиоксидантное, вазодилатирующее и антитромботическое действия. Вещества этой группы способствуют активации тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, улучшают утилизацию глюкозы и стабилизируют функции мембран клеток [Воронина Т.А., 2009; Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е., 2014; Бурчинский С.Г., 2015; Кочкина Е.Г. и др., 2015; Отеллин А.А. и др., 2015; Востриков В.В., 2017; Кадырова Р.Г. и др., 2017; Колик Л.Г., Кожечкин С.Н., 2018; Митрохин К.В., Баранишин А.А., 2018; Ордян Н.Э. и др., 2019; Ben-Ari Y. et al., 2007; Tyurenkov I.N. et al., 2013; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Finnerup N.B. et al., 2015; Owen D.R. et al., 2015; Tyurenkov I.N. et al., 2016; Fornasari D., 2017; Ordyan N.E. et al., 2017].

В этой связи было проведено исследование влияния ранней (с 40 по 70 день жизни) и поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом на осложнения ЭП, вызванной заменой питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия, у потомства в ближайшие и отдаленные периоды постнатального онтогенеза.

Согласно полученным результатам у 40- и 70-дневного, 6-, 12-, 18- и 25-месячного потомства крыс с ЭП отмечалось увеличение уровня тревоги по сравнению с животными, рожденными здоровыми самками, компульсивное поведение, депрессивное состояние в 18 и 25 месяцев, а также когнитивные нарушения, выразившиеся в ухудшении обучаемости, снижении кратковременной и долговременной памяти.

Вероятно, причиной подобного отрицательного влияния ПЭ является хроническая внутриутробная гипоксия, воздействие которой во время критических периодов развития плода способствует нарушению формирования структур и васкуляризации головного мозга ребенка [Rätsep M. T. et al., 2016a; Kay V.R., 2019]. Было показано, что хроническое

внутриутробное гипоксическое повреждение при ПЭ приводит к дефициту нейрогенеза у потомства, снижению адаптивного потенциала и пластичности головного мозга вследствие нарушения процесса образования новых контактов между клетками и распространения нейрональных стимулов, особенно в коре и гиппокампе, который участвует в процессах возникновения эмоций, удержания внимания и консолидации памяти [Barradas P.C. et al., 2016; Liu X. Et al., 2016; Vasilev D.S. et al., 2016]. Изменение развития и функционирования нейромедиаторных систем вследствие воздействия пренатальной гипоксии способствует нарушению баланса нейромедиаторов и в постнатальном онтогенезе проявляется в виде заболеваний нервной системы [Тюлькова Е.И. и др., 2011; Кочкина Е.Г. и др., 2015; Отеллин В. А. и др., 2020; Ramamoorthi K. et al., 2011; Wang Y. et al., 2011; Cunha-Rodrigues M.C. et al., 2018; Giannopoulou I. et al., 2018; Nalivaeva N.N. et al., 2018]. Кроме того, согласно теории внутриутробного программирования, ПЭ может оказывать существенное влияние на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, участвующих в обеспечении нормальной деятельности головного мозга потомства [Wang X. et al., 2013; Gonzalez-Rodriguez P. J. et al., 2014; Nomura Y. et al., 2017; Nalivaeva N.N. et al., 2018; Kazmi N. et al., 2019].

Ранняя (с 40 по 70 день жизни) фармакологическая коррекция производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и препаратом сравнения пантогамом приводила к ограничению тревоги, проявлений обсессивно-компульсивного расстройства и депрессии у потомства разного возраста от крыс с ЭП. Внутрижелудочное введение в adolescentном периоде потомству крыс с ЭП всех исследуемых веществ улучшало в большей степени кратковременную память у 3-, 6- и 12-месячных животных. К 18-месячному возрасту свою эффективность сохранял только сукцикард. Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 24 месяц жизни) производными ГАМК оказывала антикомпульсивный и антидепрессивный эффект. Фенибут проявлял выраженное анксиолитическое действие, а улучшение когнитивных функций наблюдалось у потомства, которому вводили сукцикард.

Очевидно, положительное влияние производных ГАМК на эмоциональное состояние и когнитивные функции потомства крыс с ЭП обусловлено их ноотропным, нейро- и эндотелиопротекторным эффектами, антигипоксическим и антиоксидантным действием. Вещества этой группы могут оказывать влияние на функционирование ГАМК-, холин- и дофаминергической систем, повышать энергетический потенциал нейронов, улучшать утилизацию глюкозы клетками мозга, стимулировать синтез белка, стабилизировать нейрональные мембраны и улучшать мозговое кровообращение [Воронина Т.А., 2009; Ковалев Г.И. и др., 2012; Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е., 2014; Востриков В.В., 2017; Ордян Н.Э. и др., 2019; Ven-Ari Y. et al., 2007; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Бурчинский С.Г., 2015; Tyurenkov I.N. et al., 2016].

Кроме психоземональных нарушений у 40-дневных, 3-, 6-, 12, 18- и 25-месячных животных, рожденных крысами с ЭП, наблюдалось изменение физической работоспособности, проявлявшееся в снижении мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости, способности к поддержанию равновесия и координации в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», «Вынужденное плавание с грузом» и «Ротарод» соответственно. Это, очевидно, связано с ухудшением кровообращения в системе «мать-плацента-плод» при ПЭ, которое влечет за собой недостаточную передачу питательных веществ и кислорода плоду. Гипоксическое воздействие во время критических периодов внутриутробного онтогенеза ребенка сопровождается изменениями в органах и тканях, что может привести к нарушению их работы на более поздних этапах жизни и способствовать снижению физической работоспособности, поскольку она зависит от функциональных резервов организма [Davis E.F. et al., 2012a; Davis E.F. et al., 2012b; de Souza Rugolo L. M. S. et al., 2012; Lawlor D.A. et al., 2012; Washburn L. et al., 2013; Morsing E., Maršál K., 2014; Dang F. et al., 2016; Levy D.P. et al., 2017; Maher G.M. et al., 2017; Dachew B.A. et al., 2018; Nalivaeva N.N. et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2018; Sacks K.N. et al., 2019].

Фармакологическая коррекция в adolescentном периоде сукцикардом, салифеном, фенибутом и пантогамом оказывала положительное влияние, в большей степени, на показатели мышечной силы и аэробно-анаэробной выносливости у 3-, 6-, 12- и 18-месячного потомства. В возрасте 25 месяцев внутрижелудочное введение (с 24 по 25 месяц жизни) исследуемых производных ГАМК и пантогама способствовало увеличению физической работоспособности потомства опытных групп. Наиболее эффективными оказались сукцикард и пантогам.

Благоприятное влияние исследуемых соединений на физическую работоспособность можно объяснить наличием у них эндотелио-, нейро- и кардиопротекторных свойств, антигипоксического, антиоксидантного и антикоагулянтного эффектов, способностью увеличивать синтез АТФ в условиях гипоксии, тем самым устраняя энергодефицит, и участвовать в регуляции мышечных сокращений.

У потомства группы негативного контроля отмечались нарушения углеводного обмена в 40 дней, 3, 6, 12, 18 и 27 месяцев, липидного – начиная с 3-месячного возраста. Это выражалось в большем по сравнению с потомством здоровых крыс приросте уровня глюкозы при проведении «ПГТТ», концентрации гликированного гемоглобина, ОХ и ТГ с одновременным снижением уровня ХС ЛПВП.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым ПЭ у матери ассоциируется с комплексным нарушением метаболизма у детей [Токбергенова С.М. и др., 2013; Перепелица С.А., 2017; Washburn L. et al., 2013; McDonnold M. et al., 2014; Shah A. et al., 2016; Levy D.P. et al., 2017]. Причиной подобных отклонений служит отрицательное влияние внутриутробной гипоксии, характерной для ПЭ, которая способствует нарушению развития и функционирования различных органов и систем ребенка [Stojanovska V. et al., 2016]. В частности, отмечается повреждение β -клеток поджелудочной железы потомства при гестационной гипертензии у матери [Akhaphong B. et al., 2018; Mohan R. et al., 2018]. Кроме

того, в формировании нарушений углеводного и липидного обменов у взрослого потомства, рожденного женщинами с ПЭ, важную роль играют эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, отвечающих за молекулярные процессы метаболизма [He J. et al., 2013; von Ehr J. et al., 2016; Khalyfa A. et al., 2017; Wang X. et al., 2017].

Ранее введение сукцикарда, салифена и фенибута (с 40 по 70 день жизни) потомству способствовало ограничению негативного влияния ЭП на углеводный и липидный обмен животных в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев. Наибольшей эффективностью обладал сукцикард. Фармакологическая коррекция с 24 по 25 месяц жизни производными ГАМК способствовала улучшению показателей углеводного и липидного обменов у потомства.

Полученные результаты можно объяснить политропным действием производных ГАМК: они обладают эндотелиопротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным эффектами, оказывают вазодилатирующее действие и улучшают реологические свойства крови [Воронина Т.А., 2009; Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е., 2014; Бурчинский С.Г., 2015; Востриков В.В., 2017; Ордян Н.Э. и др., 2019; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Tyurenkov I.N. et al., 2016]. Кроме того, положительное влияние ГАМК и ее производных на углеводный обмен потомства может быть обусловлено их способностью сохранять и увеличивать пролиферацию β -клеток поджелудочной железы за счет косвенного противовоспалительного эффекта и ограничения стресса эндоплазматического ретикулама, что приводит к умеренному повышению секреции инсулина. При этом в α -клетках ГАМК вызывает гиперполяризацию мембраны и ингибирует секрецию глюкагона, что также способствует увеличению инсулин-глюкагонового индекса [Wan Y. et al., 2015; Korol S.V. et al., 2018; Daems C. et al., 2019; Untereiner A. et al., 2019]. Было показано, что ГАМК ингибирует процесс апоптоза β -клеток островков Лангерганса путем усиления ферментативной активности SIRT1 (sirtuin 1), а также выработки и секреции белка клото, который участвует в

регуляции чувствительности организма к инсулину [Prud'homme G.J. et al., 2014, 2017].

В возрасте 40 дней, 8, 14, 20 и 27 месяцев у потомства крыс с ЭП отмечалось ухудшение экскреторной функции почек в тесте «Водный диурез», что проявлялось в снижении количества выведенной жидкости по сравнению с животными группы позитивного контроля. Вероятно, хроническая пренатальная гипоксия и задержка внутриутробного развития при этом осложнении беременности могут способствовать формированию морфофункциональных склеротических изменений со значительными нарушениями гемодинамики в органах мочевыделительной системы и сокращению числа нефронов у плода и новорожденных, приводя к возникновению гипертонии и почечных заболеваний у потомства в зрелом возрасте [Мирошниченко М.С. и др., 2013; Plank C et al., 2006; Herrera-García G. et al., 2014]. Было показано, что после хронической гипоксии у растущих крысят отмечается повреждение почек, связанное с развитием окислительного стресса за счет активации транскрипции HIF-1 α и подавления транскрипции Cu/Zn-СОД и Mn-СОД [Poonit N.D. et al., 2018].

Фармакологическая коррекция производными ГАМК в пубертатном периоде оказывала положительное влияние на мочевыделительную функцию почек потомства в 8 и 14 месяцев. А лечение его в зрелом возрасте (с 24 по 25 месяц жизни) не вызывало существенных изменений экскреторной способности почек.

У 8-, 14-, 20- и 27-месячного потомства, рожденного самками с осложненной беременностью, в плазме крови было повышено содержание продукта ПОЛ МДА и снижена активность антиоксидантных ферментов СОД и каталазы. Кроме того, время наступления кислотного гемолиза у крыс группы негативного контроля было меньше, чем у потомства здоровых самок что свидетельствует о снижении у первых резистентности эритроцитов к действию повреждающих агентов. Это можно объяснить хронической гипоксией, характерной для ПЭ. Уменьшение поступления кислорода и

питательных веществ способствуют переходу плода на анаэробный метаболизм, что приводит к снижению продукции АТФ и повышенному образованию молочной кислоты [Слепнева Л.В., Хмылова Г.А., 2013; Кокоева Ф.Б. и др., 2014]. Внутриклеточный ацидоз сопровождается разрушением лизосом и выходом аутолитических ферментов в цитоплазму клетки, накоплением свободных жирных кислот и кальция, что способствует повреждению мембран митохондрий. Нарушения в работе последних при гипоксии могут быть причиной и следствием избыточного образования активных форм кислорода, а также снижения буферной емкости антиоксидантной системы защиты [Dai D.F. et al., 2017; Popova, T. A. et al., 2018]. Все это приводит к повреждению и гибели клеток организм, развитию различных заболеваний на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза потомства.

Фармакологическая коррекция с 40 по 70 день жизни сукцикардом, салифеном и фенибутом способствовала восстановлению баланса между окислительными процессами и активностью антиоксидантных ферментов у потомства опытных групп в возрасте 8 и 14 месяцев. При введении исследуемых производных ГАМК с 24 по 25 месяц жизни эффективен оказался только сукцикард. При этом ранняя и поздняя фармакологическая коррекция сукцикардом, салифеном и фенибутом приводила к увеличению резистентности эритроцитов к действию соляной кислоты у потомства разного возраста. Вероятно, положительное влияние исследуемых соединений можно объяснить их антигипоксическим, антиоксидантным, эндотелио-, нейро- и кардиопротекторным эффектами. Кроме того, производные ГАМК способствуют ограничению энергодефицита в условиях нехватки кислорода и созданию дополнительного пула окисленного НАД⁺ для превращения лактата в пируват, что снижает повреждающее действие первого на ферментные системы клеток [Tyurenkov I.N. et al., 2014; Tyurenkov I.N. et al., 2016].

Таким образом, ранняя фармакологическая коррекция с (40 по 70 день жизни) производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом

приводила к ограничению негативного влияния ЭП на психоэмоциональное состояние, когнитивные функции, физическую работоспособность мочевыделительную функцию почек, оксидантный и антиоксидантный статус потомства в ближайшие и отдаленные периоды постнатального онтогенеза. На показатели углеводного и липидного обменов благоприятно действовал в большей степени сукцикард. Введение исследуемых производных ГАМК с 24 по 25 месяц жизни способствовало снижению тревожности, ограничению компульсивного и депрессивного поведения, улучшению когнитивных функций и метаболических процессов. Поздняя фармакологическая коррекция сукцикардом приводила к увеличению физической работоспособности, ограничению окислительного повреждения липидов мембран и повышению активности антиоксидантных ферментов. Данное производное ГАМК по эффективности было сопоставимо или превосходило препарат сравнения пантогам.

ВЫВОДЫ

1. У 40-дневных крысят, рожденных самками с ЭП, вызванной заменой питьевой воды на 1,8 % раствор хлорида натрия во время беременности, отмечаются повышенная тревожность, обсессивно-компульсивное расстройство и нарушения кратковременной рабочей памяти. Животные группы негативного контроля имели в 2,4; 1,3 и 2,6 раза ($p < 0,05$) более низкую по сравнению с потомством здоровых самок мышечную силу, аэробно-анаэробную выносливость и координацию, а также нарушения углеводного обмена и экскреторной функции почек.
2. У потомства группы негативного контроля отмечается повышенный уровень тревоги и обсессивно-компульсивное расстройство в 70 дней, 6, 12, 18 месяцев, депрессивное поведение в 18 месяцев. Об этом свидетельствуют в среднем в 2,9 раза ($p < 0,05$) меньшее относительно группы позитивного контроля число стоек без опоры и в 1,8 раза ($p < 0,05$) большее количество актов дефекации в тесте «Открытое поле» и в среднем в 3 раза ($p < 0,05$) большее число закопанных шариков по сравнению с группой позитивного контроля в тесте «Закапывание шариков». В тесте «Порсолта» у 18-месячного потомства группы негативного контроля время иммобилизации было в 1,8 раза ($p < 0,05$) больше. Сукцикард, салифен и фенибут оказывают анксиолитический, антикомпульсивный и антидепрессивный эффект при введении потомству с 40 по 70 день жизни.
3. В 3, 6, 12 и 18 месяцев у крыс от самок с осложненной беременностью отмечаются нарушения кратковременной памяти – коэффициент дискриминации у животных группы негативного контроля был значительно меньше по сравнению с аналогичным показателем потомства здоровых крыс в тесте «Распознавание нового объекта», результаты тестов «УРПИ» и «Лабиринт Барнс» свидетельствуют об ухудшении у них сохранения памятного следа. Производные ГАМК способствуют повышению кратковременной памяти, особенно эффективно - сукцикард, у животных,

получавших данное соединение, коэффициент дискриминации был в 2,8 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе негативного контроля даже к 18-месячному возрасту.

4. У потомства самок с ЭП отмечается снижение уровня мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости, координационно-двигательной активности в 3, 6, 12 и 18 месяцев по сравнению с потомством здоровых крыс в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$) в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», в 1,4 раза ($p < 0,05$) в тесте «Вынужденное плавание с грузом», в 2 раза ($p < 0,05$) в тесте «Ротарод». Ранняя фармакологическая коррекция сукцикардом, салифеном и фенибутом способствует увеличению мышечной силы потомства всех возрастов в среднем в 1,5; 1,7 и 1,6 раза ($p < 0,05$), аэробно-анаэробной выносливости – в 1,3; 1,3 и 1,2 раза ($p < 0,05$).

5. У 3-, 6-, 12- и 18-месячного потомства группы негативного контроля отмечаются нарушения показателей углеводного и липидного обменов, а также ухудшение мочевыделительной функции почек в 8, 14 и 20 месяцев. Среди производных ГАМК наибольшей эффективностью обладал сукцикард, существенно ограничивая прирост уровня глюкозы относительно группы негативного контроля при проведении «ПГТТ», концентрации гликогемоглобина и ТГ – в 1,5 раза ($p < 0,05$), ОХ – в 1,3 раза ($p < 0,05$), увеличению уровня ХС ЛПВП – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Улучшение экскреторной функции почек у потомства, получавшего исследуемые вещества, отмечалось только до 14 месяцев.

6. В 8, 14 и 20 месяцев у потомства группы негативного контроля концентрация МДА в плазме крови была в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с группой позитивного контроля, а активность СОД и каталазы в 1,7 и 1,3 раза ($p < 0,05$) ниже, наблюдалось снижение резистентности эритроцитов к гемолитическому агенту. Фармакологическая коррекция с 40 по 70 день жизни сукцикардом, салифеном и фенибутом ограничивала негативное влияние ЭП на АОС потомства только в 8 и 14 месяцев.

7. В возрасте 25-27 месяцев у потомства крыс с ЭП сохранялись повышенная тревожность, компульсивное и депрессивное поведение, слабая кратковременная и долговременная память, низкая физическая работоспособность, нарушения липидного и углеводного обменов, выделительной функции почек. При поздней фармакологической коррекции все исследуемые производные ГАМК оказывали антикомпульсивный и антидепрессивный эффект, улучшали показатели липидного и углеводного обменов, фенибут обладал выраженным анксиолитическим действием, сукцикард способствовал повышению когнитивных функций потомства, мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости и координации в 2,2; 1,5 и 2,8 раза ($p < 0,05$), активности СОД – в 1,5 раза ($p < 0,05$), снижению концентрации МДА в 2 раза ($p < 0,05$).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии ранней (с 40 по 70 день жизни) и поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК на психоэмоциональный статус, когнитивные функции, физическую работоспособность, показатели углеводного и липидного обменов, состояние АОС на ранних и поздних стадиях онтогенеза у потомства крыс с ЭП, что позволяет рекомендовать дальнейший поиск и изучение новых высокоэффективных веществ среди этой группы соединений для коррекции постгипоксических нарушений у детей на постнатальном этапе индивидуального развития.

2. Полученные данные говорят о перспективности углубленного изучения фармакологической активности сукцикарда для разработки на его основе лекарственного препарата для лечения ближайших и отдаленных отклонений у детей, рожденных женщинами с ПЭ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД - артериальное давление
- АОС – антиоксидантная система
- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГОМК – гамма-оксимасляная кислота
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- Кд – коэффициент дискриминации
- ЛП – латентный период
- МДА – малоновый диальдегид
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- ОР – открытый рукав
- ОХ – общий холестерин
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
- ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт
- ПОЛ - перекисное окисление липидов
- ПЭ – преэклампсия
- СОД – супероксиддисмутаза
- СРБ – С-реактивный белок
- ТБК – тиобарбитуровая кислота
- ТГ – триглицериды
- ТК – темная камера
- УРПИ – условная реакция пассивного избегания
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
- ЭП – экспериментальная преэклампсия
- DLK1 – delta like non-canonical Notch ligand 1 – дельта-подобный неканонический Notch лиганд 1

Egr1 – early growth response 1 – фактор роста раннего ответа

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

HIF-1 α - hypoxia-inducible factor 1-alpha- фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

HIF-2 α - hypoxia-inducible factor 1-alpha- фактор, индуцируемый гипоксией 2-альфа

IGF2 – insulin like growth factor – инсулиноподобный фактор роста 2

LOX-1 – lectin-like oxidized LDL receptor-1 – лектин-подобный окисленный рецептор-1 липопротеинов низкой плотности

MEST – mesoderm specific transcript – мезодерм-специфический транскрипт

mTOR – mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина млекопитающих

NO – оксид азота

PlGF – placental growth factor – плацентарный фактор роста

sENG – soluble endoglin – растворимый эндоглин

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

TGF β – transforming growth factor beta 1- трансформирующий фактор роста бета-1

TLR-3 – Toll-like receptor 3 – толл-подобный рецептор 3

TLR-4 – Toll-like receptor 4 – толл-подобный рецептор 4

VEGF - vascular endothelial growth factor – эндотелиальный фактор роста сосудов

VEGFR1 – vascular endothelial growth factor receptor 1 – рецептор эндотелиального фактора роста сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.с. 246996 СССР, МПК А 61 к 27/00. Лекарственное средство / Лапин И.П., Перекалин В.В., Сопова А.С., Хаунина Р.А. (СССР). –843363/31-16; заявлено 21.06.63; опубл. 06.10.70, Бюл. 31. – С. 1.
2. Агаева, З.А. Ультразвуковая диагностика нарушений мозгового кровообращения в раннем неонатальном периоде при асфиксии новорожденных/ З.А. Агаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – №. 4. – С.7-12.
3. Альбакасова А.А. Характеристика липидного спектра сыворотки крови у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / А.А. Альбакасова, Г.Ю. Евстифеева, З.А. Ветеркова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – №. 1 (137). – С.189-192.
4. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 41-43.
5. Багметова, В.В. Психотропные свойства и аспекты механизмов действия новых производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук (14.03.06) / Багметова Виктория Владимировна; ГБОУ ВПО ВолгГМУ. – Волгоград, 2013.– 48 с.
6. Беляева, Л.Е. Ресвератрол нивелирует последствия пренатального стресса / Л.Е.Беляева, А.Н. Павлюкевич, С.С. Лазуко [и др.] // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2018. – Т. 104. – №. 4. – С. 425 – 439.
7. Блинов, Д.В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д.В. Блинов, А.А. Терентьев // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30. – №. 1. – С. 22-28.
8. Бородкина, Л.Е. Нейропротекторные свойства механизма действия новых производных аналогов гамма-аминомасляной кислоты: автореф. дис. ...

д-ра. мед. наук (14.03.06) / Бородкина Людмила Евгеньевна; ГБОУ ВПО ВолгГМУ. – Волгоград, 2009. – 50 с.

9. Булатов, В.П. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В.П. Булатов, Л.К. Фазлеева, М.Н. Алиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7. – №. 5. – С. 98-100.

10. Бурчинский, С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии / С.Г. Бурчинский // Международный неврологический журнал. – 2015. – №. 1 (71). – С. 101-105.

11. Воронина, Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин, М.А. Яркова, М.В. Воронин // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А.Н. Миронова. Ч. 1. – 2012а. – С. 264-275.

12. Воронина, Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия / Т.А. Воронина, Р.У. Островская, Т.Л. Гарибова. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А.Н. Миронова. Ч 1. – 2012б.– С. 219-234.

13. Воронина, Т.А. Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования / Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования: под ред. Копелевича В.М. // М.: Триада-фарм. – 2009. – С.11-30.

14. Востриков, В.В. Место пираретама в современной практической медицине / В.В. Востриков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – №. 1. – С. 14-25.

15. Галина, Т.В. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики / Т.В. Галина, Е.А. Девятова, Ч.Г. Гагаев // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №3. – С. 67-77.

16. Галямина, А.Г. Взаимосвязь депрессии и тревожности в развитии смешанного тревожно/депрессивного расстройства. Экспериментальное исследование механизмов коморбидности (обзор) / А.Г. Галямина, И.Л. Коваленко, Д.А. Смагин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2016. – Т. 66. – № 2. – С. 181-181.
17. Гребенник, Т.К. Возможности прогнозирования преэклампсии / Гребенник Т.К., Павлович С.В. // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 6. – С. 17-20.
18. Гребенникова, О.В. Клинико-нейрофизиологическое обоснование и оценка эффективности лечения детей с перинатальным гипоксическим ишемическим поражением центральной нервной системы / О.В. Гребенникова, А.Н. Заваденко, С.О. Рогаткин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – 4. – С. 63–67.
19. Дзугкоева, Ф.С. Изменение функциональной способности почек на фоне водной нагрузки при хронической свинцовой интоксикации / Ф.С. Дзугкоева, Л.Р. Датиева // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 8 – С.40-41.
20. Дурнев, А.Д. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств / А.Д. Дурнев, Н.М. Смольникова, А.М. Скосырева [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А.Н. Миронова. Ч 1. – 2012. – С. 80-93.
21. Ершов, И.Н. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилона и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции / И.Н. Ершов, Е.В. Лучкина, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 3 (108). - С. 50-53.
22. Заваденко, Н.Н. Лекарственная терапия при дисфазии развития у детей / Н.Н. Заваденко, Е.В. Козлова // Фарматека. – 2013. – №. 1. – С. 56-60.

23. Зайцев, В.Г. Маркеры окислительного повреждения и состояния антиоксидантной системы для использования в клинической лабораторной диагностике / В.Г. Зайцев, О.В. Островский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №. 9. – С. 61-61.

24. Кадырова, Р.Г. Нейромедиаторные свойства γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и ее литиевой соли. Способ получения литиевой соли ГАМК / Р.Г. Кадырова, Г.Ф. Кабиров, Р.Р. Муллахметов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. НЭ Баумана. – 2017. – Т. 231. – №. 3.

25. Казарян, С.А. N-пара-замещенные ГАМК и их этиловые эфиры как противосудорожные средства / С.А. Казарян, Р.Г. Пароникян, Ж.Р. Алавердян [и др.] // ՀՀ ԳԸԸ ՉԷԼնԼԵԳԻՏԻ. – 2019. – Т. 119. – №. 4. – С. 332-337.

26. Карамышева В.И. Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза: автореф. дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.03.16)/ Карамышева Виктория Игоревна; ГБОУ ВПО ВолгГМУ. – Волгоград, 2014. – 23с.

27. Каркищенко, Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность // М: ФМБА России. – 2017. – 134 с.

28. Каттаходжаева, М.Х. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии / М.Х. Каттаходжаева, Д.Ф. Гайбуллаева // Re-health journal. – 2020. – №. 2.2 (6). – С.10-13.

29. Ковалев, Г.И. Качественные и количественные особенности взаимодействия пантогама и пантогама актив с рецепторами нейромедиаторов in vitro / Г.И. Ковалёв, Ю.Ю. Фирстова, Д.А. Абаимов, Н.А. Старикова // Журн. неврол. и психиатр. – 2012. – Т. 112, № 3. – С. 39-43.

30. Кокоева, Ф.Б. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) / Ф.Б. Кокоева, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – №. 4. – С. 7-10.
31. Колик, Л.Г. Влияние габапентина и этанола на электрическую активность нейронов коры головного мозга крыс Wistar / Л.Г. Колик, С.Н. Кожечкин // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – №2. – С.22–27.
32. Колотилова, О.И. Дофаминергическая система мозга / О.И. Колотилова, И.И. Коренюк, Д.Р. Хусаинов, И.В. Черетаев // Вестник Брянского государственного университета. – 2014. – №. 4.
33. Королюк, М.А. Методы определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.А. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
34. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
35. Кочкина, Е.Г. Влияние гипоксии на активность холинэстераз в сенсомоторной коре мозга крыс / Е.Г. Кочкина, С.А. Плеснева, И.А. Журавин [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2015. – Т. 51. – №. 2. – С. 95-102.
36. Крамарский, В.А. Биорегуляционная терапия в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности и родов / В.А. Крамарский, А.С. Таюрская, В.Н. Дудакова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – №3. – С. 38-42.
37. Кузнецов, П.А. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного / П.А. Кузнецов, П.В. Козлов // Лечебное дело. – 2017. – №. 4. – С. 9-15.
38. Ледяйкина, Л.В. Некоторые аспекты патогенеза ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных / Л.В. Ледяйкина, Л.А. Балыкова, С.В. Гарина [и др.] // Самарский научный вестник. – 2015. – №. 2 (11). – С. 112-115.

39. Лобзин, С.В. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы) / С.В.Лобзин, М.Г. Соколова, С.А. Налькин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. 53-58.
40. Маслов, Л.Н. Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта активных форм кислорода / Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная, Ю.К. Подоксенов [и др.] //Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2015. – Т. 101. – №. 4. – С. 377-385.
41. Маслова, О.И. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10%(гопантенная кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей / О.И. Маслова, В.М. Студеникин, И.В. Чибисов [и др.] //Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3. – №. 4. – С.2–5.
42. Мирошниченко, М.С. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфофункциональные особенности органов мочевыделительной системы плодов и новорожденных / М.С. Мирошниченко, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина // Морфология. – 2013. – №. 7, № 2. – С. 57-60.
43. Митрохин, К.В. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов — аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь / К.В. Митрохин, А.А. Баранишин // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №. 6. – С. 22-30.
44. Михайлов, С.С. Спортивная биохимия: учебник для вузов и колледжей физической культуры // М.: Советский спорт. – 2013. – 348 с.
45. Михайлова Л.И. Коррекция производными нейроактивных аминокислот отклонений в психическом и физическом развитии потомства от крыс с экспериментальным гестозом: автореф. дис. ... канд. биол. наук (14.03.06)/ Михайлова Людмила Ивановна; ГБОУ ВПО ВолгГМУ. – Волгоград, 2015. – 25с.

46. Немкова, С.А. Современные принципы комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта / С.А. Немкова, Н.Н. Заваденко, О.И. Маслова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – №. 1. – С.59-66.

47. Ордян, Н.Э. Нарушения вследствие перинатальной гипоксии поведенческой и гормональной стресс-реакций крыс адолесцентного возраста и их коррекция новым производным ГАМК / Н.Э. Ордян, В.К. Акулова, С.Г. Пивина [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т. 55. – №. 1. – С. 59-64.

48. Отеллин, В.А. Влияние фенибута на количество ГАМКергических нейронов в неокортексе у крыс в ювенильном и препубертатном периодах после острой гипоксии в перинатальный период / В.А. Отеллин, Л.И. Хожай, И.Н. Тюренков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – №. 2. – С. 3-7.

49. Отеллин, В.А. Воздействие перинатальной гипоксии на структуры гематоэнцефалического барьера у крыс при введении салифена / В.А. Отеллин, Л.И. Хожай, И.Н. Тюренков // Морфология. – 2015. – Т. 148. – №. 6. – С. 34-37.

50. Отеллин, В.А. Нигрострионигральная система // В.А. Отеллин, Э.Б. Арушанян. – М.: Медицина, 1989. – 217 с.

51. Перепелица, С.А. Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13. – №. 3. – С. 25-34.

52. Перфилова, В.Н. Влияние фенибута и нового производного глутаминовой кислоты глуфимета на дыхание митохондрий клеток сердца и головного мозга стрессированных животных на фоне блокады индуцибельной NO-синтазы / В.Н. Перфилова, Т.А. Попова, И.И. Прокофьев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163. – №. 2. – С. 190-193.

53. Перфилова, В.Н. Участие гамма-аминомаслянокислотно-энергической системы в регуляции мозгового кровообращения / В.Н. Перфилова, Л.Е. Бородкина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – №. 1. – С. 203-211.

54. Резникова, Л.Б. Эндотелиопротекторная активность производных ГАМК при экспериментальном гестозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.03.06)/ Резникова Людмила Борисовна; ГБОУ ВПО ВолгГМУ. – Волгоград, 2013. – 25с.

55. Розенфельд, А. Ацидоз как фактор, лимитирующий мышечную активность при физических нагрузках, и механизмы его формирования / А. Розенфельд, К. Рямова // Наука в олимпийском спорте. – 2016. – №. 2. – С. 91-98.

56. Слепнева, Л.В. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами / Л.В. Слепнева, Г.А. Хмылова // Трансфузиология. – 2013. – Т. 14. – №. 2. – С. 49-65.

57. Смирнова, Т.Л. Плацента. Этапы развития / Т.Л. Смирнова // Вестник Чувашского университета. – 2009. – №. 2.

58. Спасов, А.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению пероральных лекарственных средств для лечения сахарного диабета / А.А. Спасов, М.П. Воронкова, Г.Л. Снигур [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А.Н. Миронова. Ч1. – 2012. – С. 672-686.

59. Справочные данные Росстата, 2018 (Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>).

60. Сташина, Е.В. Нейроповеденческие эффекты холинергических веществ в пренатальном периоде / Е.В. Сташина, Н.А. Гаврилов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – №. 3. – С. 5-21.

61. Сторожук, В.М. Дофаминергическая модуляция нейронной активности в коре головного мозга бодрствующего животного // К.: Изд-во «Наукова думка». – 2008. – 112 с.

62. Сухотина, Н.К. Пантогам как средство профилактики пограничных психических расстройств у детей / Н.К. Сухотина, И.Л. Крыжановская, Т.А. Куприянова // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2004. – Т. 4. – №. 2. – С. 59-63.

63. Сюндюкова, Е.Г. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией / Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2014. – Т. 14. – №. 1. – С.88-95.

64. Токбергенова, С.М. Особенности состава липидов при церебральной ишемии у новорожденных детей / С.М. Токбергенова, П.Е. Калменова, Ш.М. Оспанова, К.С. Кемельбеков // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2013. – №. 4-2. – С. 200-201. – С. 200-201.

65. Трухина, С.И. Влияние осложненного течения антенатального периода развития на успеваемость детей в общеобразовательной школе / Трухина С.И., А.Н. Трухин, В.И. Циркин, С.В. Хлыбова // Медицинский альманах. – 2017. – №. 6 (51). – С. 49-53.

66. Трухина, С.И. Успешность обучения детей 1-8 классов, рожденных у матерей с анемией беременности / С.И. Трухина, А.Н. Трухин, В.И. Циркин [и др.] // Science for Education Today. – 2018. – Т. 8. – №. 1. С. 190-204.

67. Трухина, С.И. Физическое развитие и успешность обучения детей, рожденных при наличии у матери умеренной преэклампсии / С.И. Трухина, В.И. Циркин, А.Н. Трухин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14. – №. 3. – С. 275-286.

68. Тулякова, О.В. Влияние патологий беременности матери на физическое развитие детей при рождении, в 1 год и в 7-8 лет / О.В. Тулякова // Экология человека. – 2012. – №7. – С.38-41.

69. Тюлькова, Е.И. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на активность глутаматергической сигнальной трансдукции мозга крыс / Е.И. Тюлькова, Д.Г. Семенов, Л.А. Ватаева, А.В. Беляков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. – №. 3. – С. 244-247.

70. Тюренков, И.Н. Эндотелиопротекторы — новый класс фармакологических препаратов / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Е.В. Волотова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – №. 7.- С.50-57.

71. Чепур, С.В. Насонов Методические рекомендации по доклиническому изучению активности лекарственных средств, повышающих физическую работоспособность / С.В. Чепур, А.Э. Никитин, В.Н. Быков [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А.Н. Миронова. Ч 1. – 2012. – С. 788-797.

72. Abalos, E. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review / E. Abalos, C. Cuesta, A. L. Grosso [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2013. – Vol. 170 – № 1. – P. 1-7.

73. Aggarwal, P.K. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia / P.K. Aggarwal, N. Chandel, V. Jain, V. Jha // Journal of human hypertension. – 2012. – Vol. 26. – № 4. – P. 236-241.

74. Ahmed, A. Evidence-based revised view of the pathophysiology of preeclampsia / A. Ahmed, H. Rezai, S. Broadway-Stringer // Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology. – Springer, Cham 2016. – P. 355-374.

75. Akhaphong, B. Reduced uterine perfusion pressure causes loss of pancreatic β -cell area but normal function in fetal rat offspring / B. Akhaphong, A. Lockridge, S. Jo [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2018. – Vol. 315. – № 6. – P. R1220-R1231.

76. Alsnes, I.V. Hypertension in Pregnancy and Offspring Cardiovascular Risk in Young Adulthood: Prospective and Sibling Studies in the HUNT Study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway / I.V. Alsnes, L.J. Vatten, A. Fraser [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69. –P. 591–598.

77. Ananth, C.V. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. / C.V. Ananth, K.M. Keyes, R.J. Wapner // BMJ. – 2013. – Vol. 347. – P. f6564.

78. Aouache R. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases/ R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman, F. Miralles // International journal of molecular sciences. – 2018. – Vol. 19. – №. 5. – P. 1496.

79. Appleyard, M.E. Noncholinergic functions of AChE / M.E. Appleyard // Biochemical Society Transaction. – 1994. – Vol. 22. – P. 749—755.

80. Arpi, E. Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: a review of the recent literature / E. Arpi, F. Ferrari // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2013. – Vol. 55. – №. 9. – P. 788-796.

81. Auger, N. Association Between Preeclampsia and Congenital Heart Defects / N. Auger, W. D. Fraser, J. Healy-Profitós, L. Arbour // Obstetrical & Gynecological Survey. – 2016. – Vol. 71. – №2. –P. 69–70.

82. Bakacak, M. Association of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with the severity of preeclampsia / M. Bakacak, S. Serin, O. Ercan [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2015 – Vol. 29. – №. 17. – P. 2802-2806.

83. Bakrania, B. The Endothelin Type A Receptor as a Potential Therapeutic Target in Preeclampsia / B. Bakrania, J. Duncan, J. Warrington, J. Granger // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 522.

84. Barradas, P.C. Prenatal systemic hypoxia-ischemia and oligodendroglia loss in cerebellum / P.C. Barradas, T. Savignon, A.C. Manhães [et al.] // *Glial Cells in Health and Disease of the CNS.* – Springer, Cham, 2016. – P. 333-345.
85. Beausejour, A. Placental oxidative stress in a rat model of preeclampsia / A. Beausejour, K. Bibeau, J. C. Lavoie [et al.] // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28. – № 1. – P. 52-58.
86. Beer, A. Nicotine therapy in adulthood reverses the synaptic and behavioral deficits elicited by prenatal exposure to phenobarbital / A. Beer, T.A. Slotkin, F. Seidler [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – Vol. 30. – № 1. – P. 156-165.
87. 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 // *Physiological reviews.* – 2007. – Vol. 87. – № 4. – P. 1215-1284.
88. Bertagnolli, M. Preterm birth and hypertension: is there a link? / M. Bertagnolli, T.M. Luu, A.J. Lewandowski [et al.] // *Current hypertension reports.* – 2016. – Vol. 18. – № 4. – P. 28.
89. Boeldt, D.S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D.S. Boeldt, I.M. Bird // *Journal of Endocrinology.* – 2017. – Vol. 232. – №1. – P. R27–R44.
90. Boij, R. Regulatory T-cell subpopulations in severe or early-onset preeclampsia / R. Boij, J. Mjosberg, J. Svensson-Arvelund [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2015. – Vol. 74. – № 4. – P. 368-378.
91. Bokslag, A. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B.W. Mol, C. J. de Groot // *Early Human Development* – 2016. – Vol. 102. – P. 47-50.
92. Borzychowski, A.M. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells / A. M. Borzychowski, B. A. Croy, W. L. Chan [et al.] // *European journal of immunology.* – 2005. – Vol. 35. – № 10. – P. 3054-3063.

93. Brodwall, K. Possible common aetiology behind maternal preeclampsia and congenital heart defects in the child: a cardiovascular diseases in Norway project study / K. Brodwall, E. Leirgul, G. Greve [et al.] // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2016. – Vol. 30. – № 1. – P. 76-85.

94. Brosens, I. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyse, R. Romero // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2011. – Vol. 204. – № 3. – P. 193-201.

95. Brunton, P.J. Sex differences in prenatally programmed anxiety behaviour in rats: differential corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the amygdaloid complex / P.J. Brunton, M.V. Donadio, J.A. Russell // *Stress: the international journal on the biology of stress* – 2011. – Vol. 14. – № 6. – P. 634-643.

96. Büchele, F. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness and sleep disturbance in Parkinson disease: a randomized clinical trial / F. Büchele, M. Hackius, S.R. Schreglmann [et al.] // *JAMA neurology*. – 2018. – Vol. 75. – №. 1. – P. 114-118.

97. Burton, G.J. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy / G.J. Burton, A.W. Woods, E. Jauniaux, J.C.P. Kingdom // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30. – № 6. – P. 473-482.

98. Busardò, F.P. Clinical applications of sodium oxybate (GHB): from narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome / F.P. Busardò, C. Kyriakou, S. Napoletano [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2015. – Vol. 19. – №. 23. – P. 4654-4663.

99. Cacabelos, R. Parkinson’s disease: from pathogenesis to pharmacogenomics / R. Cacabelos // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 551–578.

100. Can, M. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia / M. Can, B. Guven, S. Bektas, I. Arikan // *Tissue and Cell*. – 2014. – Vol. 46. – №. 6. – P. 477-481.
101. Chaiworapongsa T. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa, P. Chaemsaitong, L.Yeo, R. Romero // *Nature Reviews Nephrology*. – 2014a. – Vol. 10. – № 8. – P. 466-480.
102. Chaiworapongsa, T. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study / T. Chaiworapongsa, R. Romero, S.J. Korzeniewski // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2014b. – Vol. 27. – № 2. – P. 132-144.
103. Chen, M. Promoter methylation of Egr-1 site contributes to fetal hypoxia-mediated PKC ϵ gene repression in the developing heart / M. Chen, F. Xiong, L.Zhang // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*– 2013. – Vol. 304. – №. 9. –P. R683-R689.
104. Cunha-Rodrigues, M.C. GABA function may be related to the impairment of learning and memory caused by systemic prenatal hypoxia-ischemia / M. C. Cunha-Rodrigues, C. T. do Nascimento Balduci, F. Tenório, P.C. Barradas // *Neurobiology of Learning and Memory*– 2018. – Vol. 149. – P. 20-27.
105. Curran, E.A. Exposure to hypertensive disorders of pregnancy increases the risk of autism spectrum disorder in affected offspring / E.A. Curran, G. W. O’Keeffe, A.M. Looney // *Molecular Neurobiology*. – 2018. – Vol. 55. – № 7. – P. 5557-5564.
106. Dacaj, R. Elevated liver enzymes in cases of preeclampsia and intrauterine growth restriction / R. Dacaj, S. Izetbegovic, G. Stojkanovic, S. Dreshaj // *Medical Archives*. – 2016. – Vol. 70. – № 1. – P. 44-47.
107. Dachew, B. A. Association between hypertensive disorders of pregnancy and the development of offspring mental and behavioural problems: a systematic review and meta-analysis / B.A. Dachew, A. Mamun, J.C. Maravilla, R. Alati // *Psychiatry research*. – 2018. – Vol. 260. – P. 458-467.

108. Daems, C. Early Treatment with Empagliflozin and GABA Improves β -Cell Mass and Glucose Tolerance in Streptozotocin-Treated Mice / C. Daems, S. Welsch, H. Boughaleb [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2019.
109. Dai, D.F. Mitochondrial-targeted catalase: extended longevity and the roles in various disease models / D.F. Dai, Y.A. Chiao, G.M. Martin [et al.] // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – Academic Press, 2017. – Vol. 146. – P. 203-241.
110. Dang, F. Impacts of preeclampsia on the brain of the offspring / F. Dang, B.A. Croy, P. W. Stroman, E. A. Figueiró-Filho // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2016. – Vol. 38. – № 8. – P. 416-422.
111. Davis, E.F. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review / E.F. Davis, M. Lazdam, A.J. Lewandowski [et al.] // *Pediatrics*. – 2012a. – Vol. 129. – № 6. – P. e1552-e1561.
112. Davis, E.F. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies / E.F. Davis, L. Newton, A.J. Lewandowski [et al.] // *Clinical science*. – 2012b. – Vol. 123. – № 2. – P. 53-72.
113. de Souza Rugolo, L.M.S. Preeclampsia: early and late neonatal outcomes / L.M.S. de Souza Rugolo, M.R. Bentlin, C.E.P. Trindade // *Neoreviews*. – 2012. – Vol. 13. – №9. – P. e532-e541.
114. Dhariwal, N.K. Update in the management of patients with preeclampsia / N.K. Dhariwal, G.C. Lynde // *Anesthesiology clinics*. – 2017. – Vol. 35. – №. 1. – P. 95-106.
115. Dobson, K.G. Childhood cognition and lifetime risk of major depressive disorder in extremely low birth weight and normal birth weight adults / K.G. Dobson, L.A. Schmidt, S. Saigal [et al.] // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2016. – Vol. 7. – № 6. – P. 574-580.
116. Dou, Y. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis / Y. Dou, B. Lin, H. Cheng [et al.] // *Hypertension in pregnancy*. – 2019. – Vol. 38. – № 2. – P. 65-72.

117. Dudova, I. Comparison of three screening tests for autism in preterm children with birth weights less than 1,500 grams / I. Dudova, D. Markova, M. Kasparova [et al.] // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2014. – Vol. 10. – P. 2201-2208.
118. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // *Seminars in perinatology*. – 2009. – Vol. 33. – № 3. – P. 130-137.
119. Durán-Carabali, L.E. Longer hypoxia–ischemia periods to neonatal rats causes motor impairments and muscular changes / L.E. Durán-Carabali, E.F. Sanches, M.R. Marques [et al.] // *Neuroscience*. – 2017. – Vol. 340. – P. 291-298.
120. Ehrenstein, V. Pregnancy-associated hypertensive disorders and adult cognitive function among Danish conscripts / V. Ehrenstein, K.J. Rothman, L. Pedersen [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 2009. – Vol. 170. – № 8. – P. 1025-1031.
121. Eide, M.G. Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort / M.G. Eide, D. Moster, L.M. Irgens [et al.] // *Psychological medicine*. – 2013. – Vol. 43. – № 10. – P. 2057-2066.
122. El Hajj, N. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus / N. El Hajj, G. Pliushch, E. Schneide // *Diabetes*. 013. – Vol. 62. – № 4. – P. 1320-1328.
123. El-Sayed, A.A.F. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements / A.A.F. El-Sayed // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 56. – № 5. – P. 593-598.
124. Figueiró-Filho, E.A. Neurological function in children born to preeclamptic and hypertensive mothers – A systematic review / E.A. Figueiró-Filho, L.E. Mak, J.N. Reynolds [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2017. – Vol. 10. – P. 1-6.
125. Finnerup, N.B. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis / N.B. Finnerup, N. Attal, S. Haroutounian [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2015. – Vol. 14. – № 2. – P. 162-173.

126. Fox, R. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring / R. Fox, J. Kitt, P. Leeson [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*, – 2019. – Vol. 8. – № 10. – P. 1625.

127. Frucht, S.J. A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor / S.J. Frucht, W.C. Houghton, Y. Bordelon [et al.] // *Neurology*. – 2005. – T. 65. – №. 12. – C. 1967-1969.

128. Fugelseth, D. Myocardial function in offspring 5–8years after pregnancy complicated by preeclampsia / D. Fugelseth, H.B. Ramstad, A.S. Kvehaugen [et al.] // *Early human development*. – 2011. – Vol. 87. – № 8. – P. 531-535.

129. Geldenhuys, J. Disruption in the Regulation of Immune Responses in the Placental Subtype of Preeclampsia / J. Geldenhuys, T.M. Rossouw, H.A. Lombaard [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1659.

130. Getahun, D. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder / D. Getahun, G.G. Rhoads, K. Demissie [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – № 1. – P. e53-e61.

131. Ghomian, N. Can brain natriuretic peptide predict cardiovascular complications in severe preeclampsia? A case-control study / N. Ghomian, F. Vakilian, B. Shahri [et al.] // *International Journal of Reproductive BioMedicine*. – 2019. – Vol. 17. – № 4. – P. 271-278.

132. Ghotbeddin, Z. Study the effect of crocin in three maternal hypoxia protocols with different oxygen intensities on motor activity and balance in rat offspring / Z. Ghotbeddin, M.R. Tabandeh, M.P. Borujeni [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. – 2020. – Vol. 120. – № 1. – P. 155-161.

133. Giachini, F.R. Vascular dysfunction in mother and offspring during preeclampsia: contributions from latin-American countries / F.R. Giachini, C. Galaviz-Hernandez, A.E. Damiano [et al.] // *Current hypertension reports*. – 2017. – Vol. 19. – № 10. – P. 83.

134. Giannopoulou, I. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins / I. Giannopoulou, M.A. Pagida,

D.D. Briana, M.T. Panayotacopoulou // *Hormones*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 25-32.

135. Giannubilo, S. R. PP008. Placental klotho gene in preeclampsia / S.R. Giannubilo, M. Cecati, F. Saccucci [et al.] // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2013. – Vol. 3. – № 2. – P. 70.

136. Goffin, S. M. Maternal pre-eclampsia and long-term offspring health: Is there a shadow cast? / S.M. Goffin, J.G. Derraik, K.M. Groom, W.S. Cutfield // *Pregnancy hypertension*. – 2018. – Vol. 12. – P. 11-15.

137. Gonzalez-Rodriguez, P.J. Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic–ischemic brain injury in neonatal rats: Role of glucocorticoid receptors / P.J. Gonzalez-Rodriguez, F. Xiong, Y. Li [et al.] // *Neurobiology of disease*. – 2014. – Vol. 65. – P. 172-179.

138. Granger J.P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction / J.P. Granger, B.T. Alexander, M.T. Llinas [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – № 2. – P. 718-722.

139. Gray K.J. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis / K.J. Gray, R. Saxena, S.A. Karumanchi // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol.218. – № 2 – P. 211-218.

140. Halliday, A.C. From protein to peptides: a spectrum of non-hydrolytic functions of acetylcholinesterase / A.C. Halliday, S.A. Greenfield // *Protein Pept. Lett.* – 2012. – Vol. 19. – P. 165 – 72.

141. Harati-Sadegh, M. The association of the placental hypoxia-inducible factor1- α polymorphisms and HIF1- α mRNA expression with preeclampsia / M. Harati- Sadegh, L. Kohan, B. Teimoori [et al.]// *Placenta*. – 2018. – Vol. 67. – P. 31-37.

142. Harmon, Q.E. Risk of fetal death with preeclampsia / Q.E. Harmon, L. Huang, D.M. Umbach [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2015. – T. 125. – №. 3. – C. 628.
143. He, J. Methylation levels at IGF2 and GNAS DMRs in infants born to preeclamptic pregnancies / J. He, A. Zhang, M. Fang, [et al.] // *BMC genomics*. – 2013. – Vol. 14. – №. 1. – P. 1-7.
144. Hecht, J. L. Revisiting decidual vasculopathy / J.L. Hecht, Z.K. Zsengeller, M. Spiel [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 42. – P. 37-43.
145. Hecht, J.L. The pathology of eclampsia: An autopsy series / J.L. Hecht, J. Ordi, C. Carrilho [et al.] // *Hypertension in pregnancy*. – 2017. – Vol. 36. – №. 3. – P. 259-268.
146. Herrera-Garcia, G. Maternal preeclampsia and risk for cardiovascular disease in offspring / G. Herrera-Garcia, S. Contag // *Current hypertension reports*. – 2014. – Vol. 16. – №. 9. – P. 475.
147. Herzog, E.M. Early-and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn / E.M. Herzog, A.J. Eggink, S.P. Willemsen [et al.] // *Placenta*. – 2017b. – Vol. 58. – P. 122-132.
148. Herzog, E.M. Impact of early-and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health / E.M., Herzog, A.J. Eggink, A. Reijnierse [et al.] // *Placenta*. – 2017a. – Vol. 49. – P. 72-79.
149. Hladunewich, M. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia / M. Hladunewich, S.A. Karumanchi, R. Lafayette // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 2. – №. 3. – P. 543-549.
150. Jayasuriya, N.A. A lower maternal cortisol-to-cortisone ratio precedes clinical diagnosis of preterm and term preeclampsia by many weeks / N.A. Jayasuriya, A.E. Hughes, U. Sovio [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – Vol. 104. – №. 6. – P. 2355-2366.
151. 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. – Vol. 122. – № 5. - P: 488-494.

152. Jenabi, E. The association between preeclampsia and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis / E. Jenabi, M. Karami, S. Khazaei, S. Bashirian // *Korean journal of pediatrics*. – 2019. – Vol. 62. – №. 4. – P. 126.
153. Jim, B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications / B. Jim, S.A. Karumanchi // *Seminars in nephrology*. – WB Saunders, 2017. – Vol. 37. – №. 4. – P. 386-397.
154. Karumanchi, S.A. Angiogenic factors in preeclampsia: from diagnosis to therapy / S.A. Karumanchi // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67. – №. 6. – P. 1072-1079.
155. Kassebaum, N.J. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / N.J. Kassebaum, R.M. Barber, Z.A. Bhutta [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – №. 10053. – P. 1775-1812.
156. Kay, V.R. Preeclampsia may influence offspring neuroanatomy and cognitive function: a role for placental growth factor / V.R. Kay, M.T. Rätsep, E.A. Figueiró-Filho, B.A. Croy // *Biology of reproduction*. – 2019. – Vol. 101. – №. 2. – P. 271-283.
157. Kazmi, N. Hypertensive disorders of pregnancy and DNA methylation in newborns: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium / N. Kazmi, G.C. Sharp, S.E. Reese, [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74. – №. 2. – P. 375-383.
158. Khalilov, I. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures / I. Khalilov, G.L. Holmes, Y. Ben-Ari // *Nature neuroscience*. – 2003. – Vol. 6. – №. 10. – P. 1079-1085.
159. Khalyfa, A. Late gestational intermittent hypoxia induces metabolic and epigenetic changes in male adult offspring mice / A. Khalyfa, R. Cortese, Z. Qiao [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2017. – Vol. 595. – №. 8. – P. 2551-2568.
160. Kirsten, T.B. Hypoactivity of the central dopaminergic system and autisticlike 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. – №10. – P. 1903-1912.

161. Korol, S.V. Functional characterization of native, high-affinity GABA_A receptors in human pancreatic β cells / S.V. Korol, Z. Jin, Y. Jin [et al.] // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 30. – P. 273-282.

162. Krizan, J. Altered distribution of NK and NKT cells in follicular fluid is associated with IVF outcome / J. Krizan, L. Cuchalova, P. Sima [et al.] // *Journal of reproductive immunology.* – 2009. – Vol. 82. – №. 1. – P. 84-88.

163. 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. – №. 3. – P. 335-345.

164. Levy, D.P. Evidence that children born at early term (37-38 6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders / D.P. Levy, E. Sheiner, T. Wainstock [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2017. – Vol. 217. – №. 5. – P. 588. e1-588. e11.

165. Lewandowski, A.J. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life / A.J. Lewandowski, E.F. Davis, G. Yu [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65. – №. 3. – P. 607-614.

166. Lewandowski, A.J. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function / A.J. Lewandowski, D. Augustine, P. Lamata [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – №. 2. – P. 197-206.

167. Li, S. Endothelial cell-derived GABA signaling modulates neuronal migration and postnatal behavior / S. Li, P. Kumar, S. Joshee, T. Kirschstein [et al.] // *Cell research.* – 2018. – T. 28. – №. 2. – C. 221-248.

168. Li, Z. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia / Z. Li,

Y.Zhang, J. Ying Ma [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – №. 4. – P. 686-692.

169. Lin, S. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health / S. Lin, D. Leonard, M.A. Co [et al.] // Translational Research. – 2015. – Vol. 165. – №. 4. – P. 449-463.

170. Liu, X. Developmental and functional brain impairment in offspring from preeclampsia-like rats / X. Liu, W. Zhao, H. Liu [et al.] // Molecular neurobiology. – 2016. – Vol. 53. – №. 2. – P. 1009-1019.

171. Lowe, S.A. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008 / S.A. Lowe, M.A. Brown, G.A. Dekker [et al.] // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2009. – Vol. 49. – №. 3. – P. 242-246.

172. Lu, F. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice / F. Lu, M. Longo, E. Tamayo [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – Vol. 196. – №. 4. – P. 396. e1-396. e7.

173. Lu, H.Q. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism / H.Q. Lu, R. Hu // American Journal of Perinatology Reports. – 2019b. – Vol. 9. – №. 03. – P. e275-e291.

174. Lu, H.Q. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia / H.Q. Lu, R. Hu // Scandinavian journal of immunology. – 2019a. – Vol. 90. – №. 5. – P. e12756.

175. Luppi, P. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines / P. Luppi, J.A. DeLoia // Clinical immunology. – 2006. – Vol. 118. – №. 2-3. – P. 268-275.

176. Luyckx, V.A. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number / V.A. Luyckx, B.M. Brenner // The Anatomical Record. – 2019.

177. Lv, J. Antenatal hypoxia and programming of glucocorticoid receptor expression in the adult rat heart / J. Lv, Q. Ma, C. Dasgupta [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 323.

178. Maher, G.M. A perspective on pre-eclampsia and neurodevelopmental outcomes in the offspring: Does maternal inflammation play a role? / G.M. Maher, F.P. McCarthy, C.M. McCarthy [et al.] // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2019. – Vol. 77. – P. 69-76.

179. Maher, G.M. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis / G.M. Maher, G.W. O'Keeffe, P.M. Kearney [et al.] // *JAMA psychiatry*. – 2018. – Vol. 75. – №. 8. – P. 809-819.

180. Maher, G.M. Hypertensive disorders of pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol / G.M. Maher, G.W. O'Keeffe, L.C. Kenny [et al.] // *BMJ open*. – 2017. – Vol. 7. – №. 10. – P. e018313.

181. Mahoney, A.D. Autism spectrum disorders and prematurity: a review across gestational age subgroups / A.D. Mahoney, B. Minter, K. Burch, J. Stapel-Wax // *Advances in Neonatal Care*. – 2013. – Vol. 13. – №. 4. – P. 247-251.

182. Malha, L. Renin-angiotensin-aldosterone profiles in pregnant women with chronic hypertension / L. Malha, C.P. Sison, G. Helseth, J.E. Sealey [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – №. 2. – P. 417-424.

183. Mann, J.R. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? / J.R. Mann, S. McDermott // *Journal of attention disorders*. – 2011. – Vol. 15. – №. 8. – P. 667-673.

184. Masson, P. Butyrylcholinesterase for protection from organophosphorus poisons: catalytic complexities and hysteretic behavior / P. Masson, O. Lockridge // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2010. – Vol. 494. – №. 2. – P. 107-120.

185. Mayrink, J. Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology, and prediction / J. Mayrink, M.L. Costa, J.G. Cecatti // *The Scientific World Journal*. – 2018. – Vol. 2018.

186. McDonnold, M. The effect of prenatal pravastatin treatment on altered fetal programming of postnatal growth and metabolic function in a preeclampsia-like murine model / M. McDonnold, E. Tamayo, T. Kechichian [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2014. – Vol. 210. – №. 6. – P. 542. e1-542. e7.

187. Mohan, R. Fetal undernutrition, placental insufficiency, and pancreatic β -cell development programming in utero / R. Mohan, D.C. Baumann, E.U. Alejandro // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2018. – Vol. 315. – №. 5. – P. R867-R878. (2018).

188. Moradi, M.T. New insight into the role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of preeclampsia / M.T. Moradi, Z. Rahimi, A. Vaisi-Raygani // *Hypertension in pregnancy*. – 2019. – Vol. 38. – №. 1. – P. 41-51.

189. Morsing, E. Pre-eclampsia – an additional risk factor for cognitive impairment at school age after intrauterine growth restriction and very preterm birth / E. Morsing, K. Maršál // *Early human development*. – 2014. – Vol. 90. – №. 2. – P. 99-101.

190. Murphy, S.R. Role of endothelin in mediating soluble fms-like tyrosine kinase 1-induced hypertension in pregnant rats / S.R. Murphy, B.B. LaMarca, K. Cockrell, J.P. Granger // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – №. 2. – P. 394-398.

191. Nalivaeva, N.N. Role of prenatal hypoxia in brain development, cognitive functions, and neurodegeneration / N.N. Nalivaeva., A.J. Turner, I.A. Zhuravin // *Frontiers in neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 825.

192. Narayan, B. Medical problems in pregnancy / B. Narayan, C. Nelson-Piercy // *Clinical Medicine*. – 2017. – Vol. 17. – №. 3. – P. 251.

193. Netto, S.M. Anxiogenic effect of median raphe nucleus lesion in stressed rats / S.M. Netto, R. Silveira, N.C. Coimbra // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 26. – №. 6. – P. 1135-1141.

194. Nomura, Y. Neurodevelopmental consequences in offspring of mothers with preeclampsia during pregnancy: underlying biological mechanism via imprinting genes / Y. Nomura, R.M. John, A.B. Janssen [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Vol. 295. – №. 6. – P. 1319-1329.

195. Noori M. Prospective Study of Placental Angiogenic Factors and Maternal Vascular Function Before and After Preeclampsia and Gestational Hypertension / A.E. Donald, A. Angelakopoulou, A.D. Hingorani, D.J. Williams // CIRCULATION. – 2011. – Vol. 124. – №. 11. – P. E302-E302.

196. Nosarti, C. Grey and white matter distribution in very preterm adolescents mediates neurodevelopmental outcome / C. Nosarti, E. Giouroukou, E. Healy [et al.] // Brain. – 2008. – Vol. 131. – №. 1. – P. 205-217.

197. Ordyan, N.E. Behavior Disorders Caused by Perinatal Hypoxia in Juvenile Rats and Their Correction with GABA Derivative / N.E. Ordyan, V.K. Akulova, V.I. Mironova, V.A. Otellin // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 164. – №. 2. – P. 118-122.

198. Owen, D.R. Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity / D.R. Owen, D.M. Wood, J.R.H. Archer, P.I. Dargan // Drug and alcohol review. – 2016. – Vol. 35. – №. 5. – C. 591-596.

199. Pagida, M.A. Vulnerability of the mesencephalic dopaminergic neurons of the human neonate to prolonged perinatal hypoxia: an immunohistochemical study of tyrosine hydroxylase expression in autopsy material / M.A. Pagida, A.E. Konstantinidou, E. Tsekoura [et al.] // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 2013. – Vol. 72. – №. 4. – P. 337-350.

200. Paine, T.A. Decreasing GABA function within the medial prefrontal cortex or basolateral amygdala decreases sociability / T.A. Paine, N. Swedlow, L. Swetschinski // Behavioural Brain Research. – 2017. – Vol. 317. – P.542–552.

201. Peixoto, A.B. Epigenetics and preeclampsia: programming of future outcomes / A.B. Peixoto, L.C. Rolo, L.M.M. Nardoza, E.A. Júnior // Preeclampsia. – Humana Press, New York, NY, 2018. – P. 73-83.

202. Phillips, T.J. Treating the placenta to prevent adverse effects of gestational hypoxia on fetal brain development / T.J. Phillips, H. Scott, D.A. Menassa [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 1-16.
203. Phipps, E.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E.A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing, S.A. Karumanchi // *Nature Reviews Nephrology*. – 2019. – Vol. 15, I. 5. – P. 275-289.
204. Pimentel, A.M.L. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia / A.M. Pimentel, N.R. Pereira, C.A. Costa [et al.] // *Hypertension Research*. – 2013. – Vol. 36. – №. 9. – P. 783-788.
205. Pineda, A. Expression of toll-like receptor TLR-2, TLR-3, TLR-4 and TLR-9 is increased in placentas from patients with preeclampsia / A. Pineda, S.L. Verdin-Teran, A. Camacho, L. Moreno-Fierros // *Archives of medical research*. – 2011. – Vol. 42. – №. 5. – P. 382-391.
206. Pinheiro, T.V. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review / T.V. Pinheiro, S. Brunetto, J.G.L. Ramos [et al.] // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2016. – Vol. 7. – №. 4. – P. 391-407.
207. Plank, C. Intrauterine growth retardation aggravates the course of acute mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat / C. Plank, I. Ostreicher, A. Hartner [et al.] // *Kidney international*. – 2006. – Vol. 70. – №. 11. – P. 1974-1982.
208. Poonit, N.D. Chronic intermittent hypoxia exposure induces kidney injury in growing rats / N.D. Poonit, Y.C. Zhang, C.Y. Ye [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2018. – Vol. 22. – №. 2. – P. 453-461.
209. Popova, T.A. Influence of the dense extract from herb of *Primula veris* L. On the oxidative stress development and the functional state of the cardiomyocytes mitochondria of rats with experimental chronic heart failure / T.A. Popova, E.A. Muzyko, M.V. Kustova [et al.] // *Biomeditsinskaya khimiya*. – 2018. – Vol. 64. – №. 4. – P. 334-343.

210. Porsolt, R.D. Animal models of depression: utility for transgenic research / R.D. Porsolt // *Reviews in the Neurosciences*. – 2000. – Vol. 11. – №. 1. – P. 53-58.

211. Powe, C.E. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease / C.E. Powe, R.J. Levine, S.A. Karumanchi // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – №. 24. – P. 2856-2869.

212. Pozdnyakova, N. Consequences of perinatal hypoxia in developing brain: Changes in GABA transporter functioning in cortical, hippocampal and thalamic rat nerve terminals / N. Pozdnyakova // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2017. – Vol. 63. – P. 1-7.

213. Procopciuc, L.M. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early-and late-onset preeclampsia: A single center case-control study / L.M. Procopciuc, G. Nemeti, E. Buzdugan [et al.] // *Pregnancy hypertension*. – 2019. – Vol. 18. – P. 1-8.

214. Prud'homme, G.J. GABA protects pancreatic beta cells against apoptosis by increasing SIRT1 expression and activity / Prud'homme G.J., Y. Glinka, O. Udovyk [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2014. – Vol. 452. – №. 3. – P. 649-654.

215. Prud'homme, G.J. The anti-aging protein Klotho is induced by GABA therapy and exerts protective and stimulatory effects on pancreatic beta cells / G.J. Prud'homme, Y. Glinka, M. Kurt [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2017. – Vol. 493. – №. 4. – P. 1542-1547.

216. Rajakumar, A. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-1 α and-2 α proteins in pre-eclamptic placentae / A. Rajakumar, K. Doty, A. Daftary [et al.] // *Placenta*. – 2003. – Vol. 24. – №. 2-3. – P. 199-208.

217. Ramamoorthi, K. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders / K. Ramamoorthi, Y. Lin // *Trends in molecular medicine*. – 2011. – V. 17. – №. 8. – P. 452-462.

218. Ramma, W. Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia / W. Ramma, A. Ahmed // Journal of reproductive immunology. – 2014. – Vol. 101. – P. 153-160.

219. Rana, S. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. Granger, S.A. Karumanchi // Circulation research. – 2019. – Vol. 124. – №. 7. – P. 1094-1112.

220. Rath, G. HIF-1 alpha and placental growth factor in pregnancies complicated with preeclampsia: a qualitative and quantitative analysis / G. Rath, R. Aggarwal, P. Jawanjali [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. – 2016. – Vol. 30. – №. 1. – P. 75-83.

221. Rätsep, M.T. Brain structural and vascular anatomy is altered in offspring of pre-eclamptic pregnancies: a pilot study / M.T. Rätsep, A. Paolozza, A.F. Hickman [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2016a. – Vol. 37. – №. 5. – P. 939-945.

222. Rätsep, M.T. Impact of preeclampsia on cognitive function in the offspring / M.T. Rätsep, A.F. Hickman, B. Maser [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2016c. – Vol. 302. – P. 175-181.

223. Rätsep, M.T. The Elsevier trophoblast research award lecture: impacts of placental growth factor and preeclampsia on brain development, behaviour, and cognition / M.T. Rätsep, A.F. Hickman, B.A. Croy // Placenta. – 2016b. – Vol. 48. – P. S40-S46. d

224. Reyes, L.M. Aerobic exercise training reduces cardiac function in adult male offspring exposed to prenatal hypoxia / L.M. Reyes, R. Kirschenman, A. Quon [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2015. – Vol. 309. – №. 5. – P. R489-R498.

225. Romanos, M. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder / M. Romanos, D. Weise, M. Schliesser [et al.] // Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. – 2010. – Vol. 35. – №. 1. – P. 55.

226. Romero, R. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / R. Romero, J.K. Nien, J. Espinoza [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2008. – Vol. 21. – №. 1. – P. 9-23.

227. Sacks, K.N. Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia / K.N. Sacks, M. Friger, I. Shoham-Vardi [et al.] // Early human development. – 2019. – Vol. 130. – P. 96-100.

228. Sacks, K.N. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring / K.N. Sacks, M. Friger, I. Shoham-Vardi [et al.] // Pregnancy hypertension. – 2018. – Vol. 13. – P. 181-186.

229. Salustiano, E.M.A. Maternal serum hormonal factors in the pathogenesis of preeclampsia / E.M.A. Salustiano, J.C. De Pinho, K. Provost [et al.] // Obstetrical & Gynecological Survey. – 2013. – Vol. 68. – №. 2. – P. 141-150.

230. Sartori, C. Epigenetics in cardiovascular regulation / C. Sartori, S.F. Rimoldi, E. Rexhaj [et al.] // Hypoxia. – Springer, Boston, MA, 2016. – P. 55-62.

231. Schep, L.J. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1, 4-butanediol / L.J. Schep, K. Knudsen, R.J. Slaughter [et al.] // Clinical Toxicology. – 2012. – Vol. 50. – №. 6. – P. 458-470.

232. Shah, A. Effect of resveratrol on metabolic and cardiovascular function in male and female adult offspring exposed to prenatal hypoxia and a high-fat diet / A. Shah, L.M. Reyes, J.S. Morton [et al.] // The Journal of physiology. – 2016. – Vol. 594. – №. 5. – P. 1465-1482.

233. Shaker, O.G. Pathogenesis of preeclampsia: implications of apoptotic markers and oxidative stress / O.G. Shaker, N.A. Sadik // Human & experimental toxicology. – 2013. – Vol. 32. – №. 11. – P. 1170-1178.

234. Silberstein, S.D. Targeting sleep disruption using sodium oxybate in chronic cluster headache prophylaxis / S.D. Silberstein, M.S. Robbins // *Neurology*. – 2011. Vol.77. – №1. – P.16-17.
235. Sircar, M. Pathogenesis of preeclampsia / M. Sircar, R. Thadhani, S.A. Karumanchi // *Current opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2015. – Vol. 24. – №. 2. – P. 131-138.
236. Soeki, T. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis / T. Soeki, M. Sata // *International heart journal*. – 2016. – Vol.52. – №2. – P. 134-139.
237. Stancel, N. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis / N. Stancel, C.-C. Chen, L.-Y. Ke [et al.] // *Clinical chemistry*. – 2016. – Vol. 62. – №. 2. – P. 320-327.
238. Stojanovska, V. Preeclampsia as modulator of offspring health / V. Stojanovska, S.A. Scherjon, T. Plösch // *Biology of reproduction*. – 2016. – Vol. 94. – №. 3. – P. 53, 1-10.
239. Sunyer, B. Barnes maze, a useful task to assess spatial reference memory in the mice / B. Sunyer, S. Patil, H. Höger, G. Lubec // *Protocol Exchange*. – 2007. – T. 10. – P. 1-18.
240. Suvisaari, J.M. Obstetric complications as risk factors for schizophrenia spectrum psychoses in offspring of mothers with psychotic disorder / J.M. Suvisaari, V. Taxell-Lassas, M. Pankakoski [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. – 2013. – Vol. 39. – №. 5. – P. 1056-1066.
241. Szalai, G. Full-length human placental sFlt-1-e15a isoform induces distinct maternal phenotypes of preeclampsia in mice / G. Szalai, R. Romero, T. Chaiworapongsa [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – №. 4. – P.e0119547.
242. Tadesse, S. In vivo and in vitro evidence for placental DNA damage in preeclampsia / S. Tadesse, D. Kidane, S. Guller [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – №. 1. – P. e86791.
243. Tal, R. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth

restriction / R. Tal, A. Shaish, I. Barshack [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2010. – Vol. 177. – №. 6. – P. 2950-2962.

244. Tearne, J.E. The association between prenatal environment and children's mental health trajectories from 2 to 14 years / J.E. Tearne, K.L. Allen, C.E. Herbison [et al.] // *European child & adolescent psychiatry*. – 2015. – Vol. 24. – №. 9. – P. 1015-1024.

245. Timpka, S. Hypertensive disorders of pregnancy and offspring cardiac structure and function in adolescence / S. Timpka, C. Macdonald-Wallis, A.D. Hughes [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – №. 11. – P. e003906.

246. Tomimatsu, T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction / T. Tomimatsu, K. Mimura, M. Endo [et al.] // *Hypertension research*. – 2017. – Vol. 40. – №. 4. – P. 305-310.

247. Tomimatsu, T. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors / T. Tomimatsu, K. Mimura, S. Matsuzaki [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – №. 17. – P. 4246.

248. Travaglino, A. Placental morphology, apoptosis, angiogenesis and epithelial mechanisms in early-onset preeclampsia / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Vol. 234. – P. 200-206.

249. 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 & Gynaecology*. – 2010. – Vol. 117. – №. 10. – P. 1236-1242.

250. Tuovinen, S. Hypertensive disorders in pregnancy and cognitive decline in the offspring up to old age / S. Tuovinen, K. Räikkönen, E. Kajantie [et al.] // *Neurology*. – 2012a. – Vol. 79. – №. 15. – P. 1578-1582.

251. Tuovinen, S. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of severe mental disorders in the offspring in adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study / S. Tuovinen, K. Raikkonen, A.K. Pesonen [et al.] // Journal of psychiatric research. – 2012b. – Vol. 46. – №. 3. – P. 303-310.

252. Tuovinen, S. Maternal hypertensive disorders during pregnancy: adaptive functioning and psychiatric and psychological problems of the older offspring / S. Tuovinen, T. Aalto-Viljakainen, J. Eriksson [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2014b. – Vol. 121. – №. 12. – P. 1482-1491.

253. Tuovinen, S. Maternal hypertensive disorders in pregnancy and self-reported cognitive impairment of the offspring 70 years later: the Helsinki Birth Cohort Study / S. Tuovinen, J.G. Eriksson, E. Kajantie [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2013. – Vol. 208. – №. 3. – P. 200. e1-200. e9.

254. Tuovinen, S. Maternal hypertensive pregnancy disorders and cognitive functioning of the offspring: a systematic review / S. Tuovinen, J.G. Eriksson, E. Kajantie, K. Räikkönen // Journal of the American Society of Hypertension. – 2014a. – Vol. 8. – №. 11. – P. 832-847. e1.

255. Turunen, R. Increased postnatal inflammation in mechanically ventilated preterm infants born to mothers with early-onset preeclampsia / R. Turunen, S. Andersson, H. Laivuori [et al.] // Neonatology. – 2011. – Vol. 100. – №. 3. – P. 241-247.

256. Tyurenkov, I.N. Changes in oxidant and antioxidant status of females with experimental gestosis under the effect of GABA derivatives / I.N. Tyurenkov, V.N. Perflova, T.A. Popova [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2013. – Vol. 155. – №. 3. – P. 363-365.

257. Tyurenkov, I.N. Effect of RSPU-189 Compound and Sulodexide on Placental mitochondrial respiration in female rats with experimental preeclampsia / I.N. Tyurenkov, T.A. Popova, V.N. Perfilova [et al.] // SOJ Gynecology, Obstetrics and Women's Health. – 2016. – Vol. 2. – №. 2. – P. 7-7.

258. Tyurenkov, I.N. GABA derivatives citrocard and salifen reduce the intensity of experimental gestosis / I.N. Tyurenkov, L.B. Reznikova, L.A. Smirnova [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2014. – Vol. 157. – №. 1. – P. 42-44.

259. Untereiner, A. GABA promotes β -cell proliferation, but does not overcome impaired glucose homeostasis associated with diet-induced obesity / A. Untereiner, S. Abdo, A. Bhattacharjee [et al.] // The FASEB Journal. – 2019. – Vol. 33. – №. 3. – P. 3968-3984.

260. Vaisbuch, E. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia / E. Vaisbuch, J.E. Whitty, S.S. Hassan et al. // American journal of obstetrics and gynecology. – 2011. – Vol. 204. – №. 2. – P. 152. e1-152. e9.

261. van Wassenaer, A.G. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy / A.G. van Wassenaer, J. Westera, P.E. van Schie [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2011. – Vol. 204. – №. 6. – P. 510. e1-510. e9.

262. Vanderlelie, J. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae / J. Vanderlelie, K. Venardos, V.L. Clifton [et al.] // Placenta. – 2005. – Vol. 26. – №. 1. – P. 53-58.

263. Vasilev, D.S. Prenatal hypoxia in different periods of embryogenesis differentially affects cell migration, neuronal plasticity, and rat behavior in postnatal ontogenesis / D.S. Vasilev, N.M. Dubrovskaya, N.L. Tumanova, I.A. Zhuravin // Frontiers in neuroscience. – 2016. – Vol. 10. – P. 126.

264. Venkatesha, S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S.Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam [et al.] // Nature medicine. – 2006. – Vol. 12. – №. 6. – P. 642-649.

265. Verlohren, S. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia / S. Verlohren, H. Stepan, R. Dechend // Clinical science. – 2012. – Vol. 122. – №. 2. – P. 43-52.

266. von Her, J. Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life / J. von Ehr, F. von Versen-Höynck // Archives of gynecology and obstetrics. – 2016. – Vol. 294. – №. 4. – P. 673-679.
267. Wade, M. Pregnancy hypertension and the risk for neuropsychological difficulties across early development: A brief report / M. Wade, J.M. Jenkins // Child Neuropsychology. – 2016. – Vol. 22. – №. 2. – P. 247-254.
268. Walker, C.K. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay / C.K. Walker, P. Krakowiak, A. Baker [et al.] // JAMA pediatrics. – 2015. – Vol. 169. – №. 2. – P. 154-162.
269. 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 // American journal of hypertension. – 2008. – Vol. 21. – №. 5. – P. 521-526.
270. Wan, Y. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment / Y. Wan, Q. Wang, G.J. Prud'homme // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2015. – Vol. 8. – P. 79.
271. Wang, L. The influence of hypoxia during different pregnancy stages on cardiac collagen accumulation in the adult offspring / L. Wang, M. Li, Z. Huang, Z. Wang // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014.
272. Wang, X. Alteration in methylation level at differential methylated regions of MEST and DLK1 in fetus of preeclampsia / X. Wang, L. Wan, X. Weng [et al.] // Hypertension in pregnancy. – 2018. – Vol. 37. – №. 1. – P. 1-8.
273. Wang, X. Gestational hypoxia induces sex-differential methylation of Crhr1 linked to anxiety-like behavior / X. Wang, F.S. Meng, Z.Y. Liu [et al.] // Molecular neurobiology. – 2013. – Vol. 48. – №. 3. – P. 544-555.
274. Wang, Y. Downregulation of hippocampal GABA after hypoxia-induced seizures in neonatal rats / Y. Wang, L. Zhan, W. Zeng [et al.] // Neurochemical research. – 2011. – Vol. 36. – №. 12. – P. 2409.

275. Washburn, L. Adiposity in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia / L. Washburn, P. Nixon, G. Russell [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2013. – Vol. 162. – №. 5. – P. 912-917. e1.

276. Washburn, L.K. The renin–angiotensin–aldosterone system in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia / L.K. Washburn, K.B. Brosnihan, M.C. Chappell [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2015. – Vol. 16. – №. 3. – P. 529-538.

277. Whitehouse, A.J.O. Do hypertensive diseases of pregnancy disrupt neurocognitive development in offspring? / A.J. Whitehouse, M. Robinson, J.P. Newnham, C.E. Pennell // *Paediatric and perinatal epidemiology*. – 2012. – Vol. 26. – №. 2. – P. 101-108.

278. Witkin, J.M. Animal models of obsessive-compulsive disorder / J.M. Witkin // *Current protocols in neuroscience*. – 2008. – Vol. 45. – №. 1. – P. 9.30. 1-9.30. 9.

279. Wu, C.S. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study / C.S. Wu, E.A. Nohr, B.H. Bech [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2009. – Vol. 201. – №. 3. – P. 269. e1-269. e10.

280. Xiong, F. Antenatal hypoxia induces epigenetic repression of glucocorticoid receptor and promotes ischemic-sensitive phenotype in the developing heart / F. Xiong, T. Lin, M. Song [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2016. – Vol. 91. – P. 160-171.

281. Yu, G.Z. Association of maternal antiangiogenic profile at birth with early postnatal loss of microvascular density in offspring of hypertensive pregnancies / G.Z. Yu, C.Y.L. Aye, A.J. Lewandowski [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68. – №. 3. – P. 749-759.

282. Yu, G.Z. Neonatal microRNA profile determines endothelial function in offspring of hypertensive pregnancies / G.Z. Yu, S. Reilly, A.J. Lewandowski [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – №. 4. – P. 937-945.

283. Yu, Y.C. Hypermethylation of delta-like homolog 1/maternally expressed gene 3 loci in human umbilical veins: Insights into offspring vascular dysfunction born after preeclampsia / Y.-C. Yu, Y. Jiang, M.-M. Yang [et al.] //Journal of Hypertension. – 2019. – Vol. 37. – №. 3. –P. 581-589.

284. Yusrizal, F. Genetic and preeclampsia / F. Yusrizal // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2014. – Vol. 4. – №. 3. – P. 243.

285. Zeng, Y. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy / Y. Zeng, M. Li, Y. Chen, S. Wang //International journal of clinical and experimental pathology. – 2015. – Vol. 8. – №. 11. – P. 15275.

286. Zhang, H. Pregnancy augments VEGF-stimulated in vitro angiogenesis and vasodilator (NO and H₂S) production in human uterine artery endothelial cells / H.H. Zhang, J.C. Chen, L. Sheibani [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Vol. 102. – №. 7. – P. 2382-2393.

287. Zhou, S.S. Preeclampsia and future cardiovascular risk: a point of view from the clearance of plasma vasoactive amines / S.-S. Zhou, Y.-M. Zhou, D. Li [et al.] // Hypertension in Pregnancy. – 2016. – Vol. 35. – №. 1. – P. 1-14.

288. Zohar, I. Differential effect of prenatal stress on the expression of corticotrophin-releasing hormone and its receptors in the hypothalamus and amygdala in male and female rats / I. Zohar, M. Weinstock //Journal of neuroendocrinology. – 2011. – Vol. 23. – №. 4. – P. 320-328.

289. Zonouzi, M. GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury / M. Zonouzi, J. Scafidi, P. Li [et al.] // Nature neuroscience. – 2015. – Vol. 18. – №. 5. – P. 674-682.