

Музыка Елена Андреевна

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

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД – 2021

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Официальные оппоненты:

заведующий кафедрой фармакологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской
академии имени С.М. Кирова», главный
фармаколог Минобороны РФ, доктор
медицинских наук, профессор

Шабанов Петр Дмитриевич

Заведующая лабораторией
психофармакологии ФГБНУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова», ЗДН
РФ, доктор медицинских наук, профессор

Воронина Татьяна Александровна

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский
университет», г. Белгород.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в _____ ч. на заседании
Диссертационного Совета Д 208.008.02 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России по адресу 400131, г. Волгоград, пл. Павших
Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия – 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].

Преэклампсия 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 преэклампсии, 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; Travaglino 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 V.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]. Преэклампсия 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 преэклампсией. 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 нейропротекторными эффектами, 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 преэклампсии у потомства.

Степень разработанности проблемы

На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных проблемам этиопатогенеза преэклампсии, 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;

Travaglini A. et al., 2019]. Внутриутробное гипоксическое повреждение во время критических периодов развития плода, сопряженное с наличием преэклампсии у матери, ассоциируется с высокой вероятностью формирования у ребенка заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, 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 преэклампсии 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 и мочеиспускательной 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 С-реактивного белка, 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, 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 преэклампсии у потомства, как на ранних, так и на поздних стадиях индивидуального развития.

Методические подходы к поиску и доклиническому фармакологическому изучению веществ, которые корригируют 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. и др., 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 международных научно-практических конференциях 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 из которых 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе приведены данные исследований отечественных и зарубежных авторов о возможных патогенетических механизмах развития преэклампсии, о негативном влиянии этого осложнения беременности на детей в ранние и отдаленные периоды онтогенеза.

Вторая глава посвящена описанию материала и методов исследования. Эксперимент проводили в три этапа. Первый этап был выполнен на потомстве в возрасте 40 дней в количестве 81 особи. Второй этап проводили на потомстве (n= 362) в возрасте 70 дней, 3, 6, 8, 12, 14, 18 и 20 месяцев. На третьем этапе эксперимент был выполнен на 25- и 27-месячном потомстве (n=145).

Животные были получены ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область). Содержание и уход за самками и их потомством 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), салифен (композиция фенибута и салициловой кислоты в соотношении 2:1) и фенибут (γ -амино- β -фенилмасляная кислота). Вещества были синтезированы на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета имени А.Н. Герцена (Санкт-Петербург, Россия).¹ В качестве препарата сравнения был использован пантогам (гопантенная кислота, ПИК-ФАРМА ПРО ООО (Россия), сироп 100 мг/мл).

Для спаривания крыс-самок на 12 часов помещали в отдельные клетки в соотношении 2 самки и 1 самец. Наступление беременности определяли по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. После этого каждая беременная самка была отсажена в отдельную клетку. ЭП моделировали путем замены питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия с 1-го по 21-й день беременности [Tyurenkov I.N. et al., 2016]. День рождения крысенка считали первым днем жизни. После завершения лактации на 39 день потомство было отсажено от крыс-самок.

На первом этапе экспериментов животные были поделены на группы: 1, 2 – позитивный контроль – потомство (самцы, n = 20 и самки, n = 21) от крыс без ЭП; 3, 4 – негативный контроль – потомство (самцы, n = 20 и самки, n = 20) от крыс с ЭП.

На втором этапе экспериментов были сформированы следующие группы: 1, 2 – позитивный контроль – потомство (самцы, n = 30 и самки, n = 29) от крыс без ЭП, получавшее дистиллированную воду; 3, 4 – негативный контроль – потомство (самцы, n = 30 и самки, n = 30) от крыс с ЭП, получавшее дистиллированную воду; 5, 6 – опытные группы – потомство (самцы, n = 29 и самки, n = 30) от крыс с ЭП, получавшее сукцикард в дозе 22 мг/кг; 7, 8 – опытные группы – потомство (самцы, n = 31 и самки, n = 31) от крыс с ЭП, получавшее салифен в дозе 7,5 мг/кг; 9, 10 – опытные группы – потомство (самцы, n = 31 и самки, n = 30) от крыс с ЭП, получавшее фенибут в дозе 25 мг/кг; 11, 12 – опытная группа – потомство (самцы, n = 31 и самки, n = 29) от крыс с ЭП, получавшее пантогам в дозе 50 мг.

Производные ГАМК с 40 по 70 сутки (в течение 30 дней) внутривентрикулярно с помощью зонда вводили потомству от крыс с ЭП, животные контрольных групп получали дистиллированную воду аналогичным способом. Исследуемые вещества разводили в дистиллированной воде таким образом, что 0,5 мл раствора содержало 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; Перфилова В.Н. и др., 2017; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Tyurenkov I.N. et al., 2016]. Препарат сравнения пантогам использовали в эффективных дозах по данным литературы [Воронина Т.А., 2009].

На третьем этапе экспериментов выделяли группы: 1, 2 – позитивный контроль – потомство (самцы, n = 11 и самки, n = 12) от крыс без ЭП, получавшее дистиллированную воду; 3, 4 – негативный контроль – потомство (самцы, n = 16 и самки, n = 13) от крыс с ЭП, получавшее дистиллированную воду; 5, 6 – опытные группы – потомство (самцы, n = 16 и самки, n = 10) от крыс с ЭП, получавшее сукцикард в дозе 44 мг/кг; 7, 8 – опытные группы – потомство (самцы, n = 11 и самки, n = 14) от крыс с ЭП, получавшее салифен в дозе 15 мг/кг; 9, 10 – опытные группы – потомство (самцы, n = 14 и самки, n = 13) от крыс с ЭП, получавшее фенибут в дозе 50 мг/кг; 11, 12 – опытные группы – потомство (самцы, n = 9 и самки, n = 6) от крыс с ЭП, получавшее пантогам в дозе 100 мг. 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; Перфилова В.Н. и др., 2017; Tyurenkov I.N. et al., 2014; Tyurenkov I.N. et al., 2016].

¹ Выражаем искреннюю благодарность к.х.н., доц. Васильевой О.С. и другим сотрудникам кафедры органической химии РГПУ им. А.И. Герцена (г. Санкт-Петербург) за предоставленные для исследования вещества.

О развитии ЭП судили по увеличению артериального давления (АД) и белка в суточной моче на 20 день беременности по сравнению с 1 днем.

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).

Определение уровня белка в суточной моче. Для сбора мочи крыс-самок на сутки помещали в метаболическую клетку («Nalgene», Италия). При определении общего белка в моче использовали наборы реагентов КлиниТест-БМ ПГК («Эко-сервис», Россия).

Психэмоциональный статус изучали по выраженности и динамике поведенческих элементов, исследовательского поведения, уровню тревожного, компульсивного и депрессивного поведения, когнитивных функций у потомства разного возраста от крыс с ЭП в тестах «Открытое поле» [Воронина Т.А. и др., 2012a], «Приподнятый крестообразный лабиринт» («ПКЛ») [Воронина Т.А. и др., 2012a], «Закапывание шариков» [Witkin J.M., 2008], «Порсолта» [Porsolt R.D., 2000], «Распознавание нового объекта» [Воронина Т.А. и др., 2012b], «Условная реакция пассивного избегания» («УРПИ») [Воронина Т.А. и др., 2012b] и «Лабиринт Барнс» [Sunyer B. et al., 2007].

Исследование физической работоспособности потомства проводили в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» [Дурнев А.Д., и др., 2012], «Вынужденное плавание с грузом» [Каркищенко Н.Н., 2017] и «Ротарод» [Чепур С.В. и др., 2012], с помощью которых можно определить мышечную силу, смешанную (аэробно-анаэробную) выносливость и координационно-двигательную активность соответственно.

Для определения состояния углеводного и липидного обменов у потомства разного возраста проводили «Пероральный глюкозотолерантный тест» («ПГТТ») (набор реагентов «Оксохром Глюкоза С», Erba Lachema, CZ), измеряли уровень гликированного гемоглобина (набор реагентов «Glycohemoglobin», High Technology, Inc., USA) и определяли концентрации общего холестерина (ОХ) (набор реагентов «Холестерин общий», Ольвекс диагностикум, Россия), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (набор реагентов «Холестерин ЛПВП», Ольвекс диагностикум, Россия), триглицеридов (ТГ) (набор реагентов «Триглицериды», Ольвекс диагностикум, Россия). 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 малонового диальдегида (МДА) в плазме крови проводили по методу И.Д. Стальной в модификации Андреевой Л.И. [Андреева Л.И. и др., 1988] у потомства, **активности суммарной супероксиддисмутазы (СОД)** – по степени торможения реакции окисления кверцетина по методу Костюка В.А. [Костюк В.А. и др, 1990], **измерение активности каталазы** основывалось на способности пероксида водорода образовывать стойкий окрашенный комплекс с солями аммония [Королук М.А. и др., 1988]. **Величину кислотного гемолиза эритроцитов** оценивали по методу Терского И.А. и Гительсона И.И. (1961).

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 использовали точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ и $M \pm m$, где M - выборочное среднее, σ - стандартное отклонение от среднего, m- стандартная ошибка среднего.

В третьей главе представлены результаты изучения постнатального развития 40-дневного потомства от самок с физиологической беременностью и ЭП.

У 40-дневного потомства крыс с ЭП наблюдается отставание психического развития и когнитивных функций по сравнению с потомством здоровых крыс, что проявляется в повышенном уровне тревоги при проведении тестов «Открытое поле» и «ПКЛ» (Таблица 1, 2),

компульсивном поведении в тесте «Закапывание шариков» (Таблица 3), снижении коэффициента дискриминации (Кд), являющегося показателем кратковременной рабочей памяти, в тесте «Распознавание нового объекта» (Таблица 4).

Таблица 1 – 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	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Дефекации	Уринации
Позитивный контроль	Самцы	20	12,05±0,37	17,25±0,29	4,00±0,11	3,65±0,13	2,85±0,21	0,10±0,01
	Самки	21	11,05±0,28	17,95±0,41	5,38±0,11	4,05±0,16	1,76±0,09	0,19±0,01
Негативный контроль	Самцы	20	5,05±0,20*	11,45±0,11*	2,00±0,13*	4,45±0,21*	4,15±0,15*	0,50±0,04*
	Самки	20	6,40±0,11*	14,35±0,28*	4,25±0,10*	2,85±0,14*	3,15±0,18*	0,40±0,15*

Таблица 2 – Параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Время в ОР, с	Свешивания в ОР	Стойки в ОР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР
Позитивный контроль	Самцы	20	38,15±2,59	3,25±0,22	0,40±0,11	3,70±0,19	136,80±2,79	1,85±0,20
	Самки	21	46,38±2,24	3,86±0,38	0,95±0,08	4,29±0,52	125,90±2,30	1,81±0,15
Негативный контроль	Самцы	20	26,80±2,92\$	2,35±0,21*	0,25±0,10	2,50±0,34*	149,20±2,89\$	1,35±0,15
	Самки	20	20,40±0,71\$	2,20±0,14*	0,05±0,05*	3,10±0,19*	152,75±0,95\$	1,45±0,17

Таблица 3 – 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% ^

Таблица 4 – 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	Коэффициент дискриминации
Позитивный контроль	Самцы	20	0,26 ± 0,11
	Самки	21	0,44 ± 0,08
Негативный контроль	Самцы	20	0,04 ± 0,11
	Самки	20	-0,06 ± 0,11*

Изменения статистически значимы по сравнению с группой позитивного контроля: \$- по t-критерию Стьюдента; *- по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$); ^- по F-критерию Фишера ($\phi > 2,31$). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА- исследовательская активность (заглядывания в отверстия), ЛП- латентный период, ЦЗ- центральная зона, ОР - открытый рукав, ЗР- закрытый рукав.

У животных, рожденных крысами с осложненной беременностью, отмечается снижение мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости и координации по сравнению с потомством группы позитивного контроля в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», «Вынужденное плавание с грузом» и «Ротарод» (Рисунок 1А, 1Б, Таблица 5).

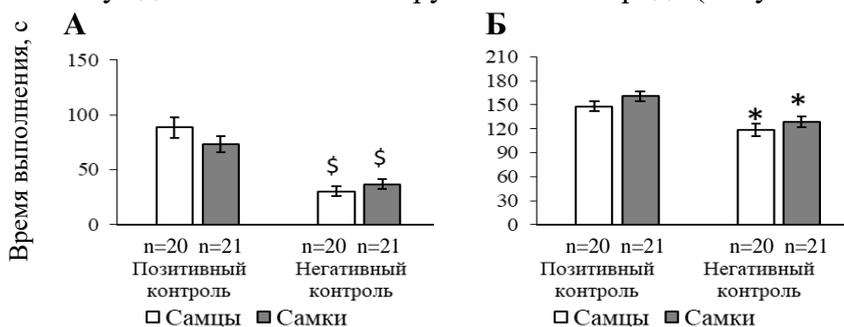


Рисунок 1 – Изменение мышечной силы в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (А) и аэробно-анаэробной выносливости в тесте «Вынужденное плавание с грузом» (Б) у 40-дневного потомства крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$).

Таблица 5 – Показатели 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 сравнению с группой позитивного контроля: \$ - по U-критерию Манна-Уитни; * - по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Кроме того, потомство группы негативного контроля имело более высокий по сравнению с потомством здоровых крыс прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ», что может говорить о нарушении углеводного обмена у первых (Рисунок 2).

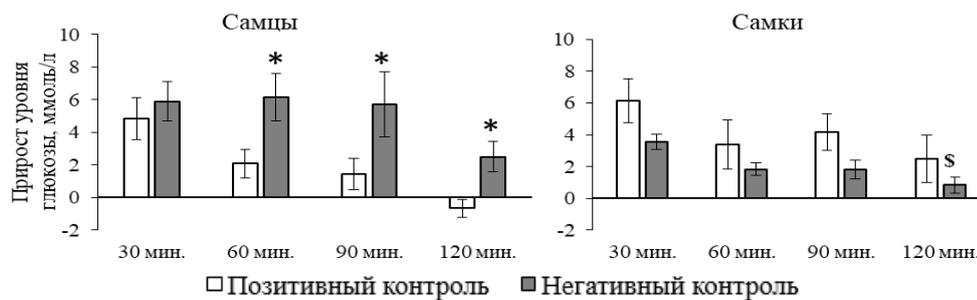


Рисунок 2 – Прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» у потомства в возрасте 40 дней от крыс с физиологической беременностью и ЭП ($M \pm m$, $n=10$ для каждой группы).

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

При изучении экскреторной функции почек в тесте «Водная нагрузка» было выявлено, что у животных, рожденных крысами с ЭП, общее количество выведенной жидкости было меньше по сравнению с группой позитивного контроля, а диурез характеризовался более поздним началом (Таблица 6).

Таблица 6 – Исследование 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	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	20	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	21	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	20	2,90±0,21	0	0	0	0,05±0,05*	0,06±0,03	0,03±0,03	3,95±1,69*
	Самки	20	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 по сравнению с группой позитивного контроля: * - U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Таким образом, у 40-дневных крысят от самок с ЭП, вызванной заменой питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия с 1-го по 21-й день беременности, отмечается отставание психического развития, снижение кратковременной рабочей памяти, ухудшение физической работоспособности, состояния углеводного обмена и экскреторной функции почек.

В четвертой главе показано, что ранняя (с 40 по 70 день жизни) коррекция производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом потомства крыс с осложненной беременностью нивелировала негативное влияние ЭП с 70 дней до 20 месяцев.

При проведении теста «Открытое поле» в возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев у потомства крыс с осложненной беременностью повышен уровень тревожности, о чем свидетельствует меньшее по сравнению с группой позитивного контроля количество стоек без опоры, случаев заглядывания в отверстия, и большее число стоек с опорой, актов короткого груминга, дефекации и уринации. 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 (Таблица 7).

Таблица 7 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Возраст	Группы	Пол	n	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Дефекации	Уринации
70 дней	Позитивный контроль	Самцы	30	7,30±0,19	11,57±0,37	6,07±0,10	2,40±0,36	2,67±0,14	0,83±0,17
		Самки	29	8,41±0,09	10,48±0,09	10,14±0,12	1,72±0,08	1,31±0,09	0,48±0,16
	Негативный контроль	Самцы	30	5,87±0,06*	12,06±0,12*	6,57±0,09	1,67±0,22	2,97±0,08*	0,30±0,11*
		Самки	31	6,03±0,06*	12,68±0,16*	6,68±0,11*	2,74±0,08*	2,19±0,07*	0,87±0,07
	ЭП + сукцикард	Самцы	29	5,28±0,08	11,14±0,15#	8,10±0,10#	1,52±0,12	2,66±0,09	0,28±0,13
		Самки	30	7,57±0,09#	11,83±0,12#	9,67±0,12#	2,23±0,08#	1,10±0,06#	0,53±0,20
	ЭП + салифен	Самцы	31	6,52±0,09+	11,97±0,14+	7,77±0,11#	1,58±0,09	2,00±0,07#+	0,35±0,16
		Самки	31	6,10±0,10+	11,48±0,09#	8,58±0,09#+	1,65±0,09#+	1,29±0,08#	0,16±0,13
	ЭП + фенибут	Самцы	31	4,06±0,65<	10,74±0,12#<	8,55±0,11#<	1,81±0,07	2,52±0,09#<	0,35±0,11
		Самки	30	4,63±0,70+	12,43±0,11<	9,50±0,09#<	1,63±0,09#+	1,70±0,09#+	0,43±0,19
	ЭП + пантогам	Самцы	31	4,45±0,69<	11,29±0,17#	7,52±0,09#%>	2,23±0,08#>	2,90±0,05<	0,87±0,29
		Самки	29	6,24±0,82+	14,00±0,15#>	8,14±0,07#>	2,07±0,05#	1,69±0,09#+	0,48±0,22

Продолжение таблицы 7.

Возраст	Группы	Пол	n	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Дефекации	Уринации
6 месяцев	Позитивный контроль	Самцы	30	3,93±0,05	2,70±0,11	5,50±0,12	0,33±0,09	1,87±0,06	0,53±0,09
		Самки	27	3,78±0,08	4,81±0,12	10,89±0,13	0,67±0,13	0,70±0,09	0,04±0,04
	Негативный контроль	Самцы	30	1,37±0,09*	3,77±0,08*	3,80±0,12*	1,00±0,05*	2,70±0,09*	0,83±0,07*
		Самки	29	2,14±0,07*	4,55±0,11	5,07±0,11*	0,97±0,08*	0,83±0,07	0,21±0,08
	ЭП + сукцикард	Самцы	27	5,26±0,13#	3,33±0,13	6,15±0,07#	0,33±0,09#	1,89±0,06#	0,48±0,10
		Самки	29	3,24±0,08#	4,21±0,09	7,07±0,14#	0,66±0,09	0,55±0,09	0,10±0,06
	ЭП + салифен	Самцы	27	3,00±0,09#+	3,70±0,09	4,67±0,09#+	0,59±0,10	2,00±0,09#	0,63±0,09
		Самки	29	3,14±0,07#	3,62±0,13#	6,72±0,11#	0,90±0,06	0,59±0,09	0,17±0,09
	ЭП + фенибут	Самцы	29	3,59±0,09#+	4,14±0,07+	4,17±0,07+	0,38±0,09#	2,00±0,09#	0,48±0,09
		Самки	29	2,93±0,08#	4,66±0,11<	8,34±0,12#+<	0,72±0,08	0,52±0,09	0,21±0,08
	ЭП + пантогам	Самцы	31	2,42±0,09#+%	3,48±0,14%	4,52±0,11#+	0,52±0,12#	2,00±0,10#	0,42±0,09#
		Самки	28	4,18±0,07#+<%	4,75±0,10<%	8,04±0,13#+<	0,96±0,06	1,04±0,08+%	0,50±0,36
12 месяцев	Позитивный контроль	Самцы	28	2,25±0,08	1,18±0,10	4,14±0,10	0,25±0,08	1,68±0,10	0,36±0,09
		Самки	26	3,42±0,15	3,00±0,18	5,19±0,14	1,08±0,09	0,19±0,08	0,19±0,0
	Негативный контроль	Самцы	30	0,37±0,09*	1,77±0,08*	1,77±0,08*	0,33±0,09	3,07±0,10*	1,00±0,26*
		Самки	28	0,96±0,06*	3,21±0,09	2,86±0,11*	1,32±0,10	0,68±0,09*	0,32±0,10
	ЭП + сукцикард	Самцы	26	3,19±0,14#	1,12±0,13#	3,96±0,13#	0,54±0,10	1,69±0,09#	0,35±0,10
		Самки	28	2,68±0,09#	3,07±0,15	7,07±0,13#	1,00±0,10	0,32±0,09	0,29±0,09
	ЭП + салифен	Самцы	24	1,21±0,08+	0,96±0,07#	4,00±0,16#	0,79±0,08#	2,00±0,10#	0,58±0,10
		Самки	26	1,85±0,12#+	1,81±0,12#+	4,69±0,13#+	0,65±0,10#	0,42±0,10	0,04±0,04
	ЭП + фенибут	Самцы	27	1,37±0,09#+	1,26±0,11#	4,15±0,13#	0,67±0,11	1,93±0,11#	0,33±0,11
		Самки	28	3,39±0,13#<	3,00±0,10<	6,29±0,14#<	0,93±0,10	0,21±0,08#	0,18±0,12
	ЭП + пантогам	Самцы	27	2,41±0,12#<%	1,19±0,14#	3,52±0,13#	0,41±0,10	1,78±0,13#	0,37±0,09
		Самки	27	2,56±0,11#%	2,52±0,10#	5,81±0,12#+	0,96±0,08	0,44±0,10	0,22±0,08
18 месяцев	Позитивный контроль	Самцы	26	1,58±0,21	1,85±0,17	3,08±0,57	0,19±0,08	1,65±0,13	0,50±0,13
		Самки	24	1,25±0,16	3,83±0,57	5,50±0,63	0,42±0,12	0,71±0,09	0,33±0,10
	Негативный контроль	Самцы	28	0,25±0,12*	1,79±0,09	3,00±0,76	0,29±0,09	1,93±0,10*	0,68±0,17
		Самки	26	0,58±0,10*	2,00±0,37*	4,00±0,67*	0,65±0,10	0,92±0,05	0,31±0,09
	ЭП + сукцикард	Самцы	24	1,88±0,10#	1,17±0,10#	3,46±0,70	0,29±0,09	1,42±0,10#	0,71±0,13
		Самки	27	0,93±0,09	3,30±0,63	3,85±0,45	0,70±0,09	0,63±0,09	0,07±0,05
	ЭП + салифен	Самцы	20	0,75±0,10+	1,30±0,11	2,50±0,55	0,30±0,11	1,60±0,15	0,50±0,15
		Самки	22	1,09±0,06	2,86±0,68	4,95±0,83	0,64±0,10	0,23±0,09#	0,09±0,06
	ЭП + фенибут	Самцы	25	1,40±0,10#<	1,60±0,10	3,68±0,56	0,48±0,10	1,52±0,10	0,36±0,10
		Самки	26	1,42±0,10#	2,35±0,14	6,15±1,11	0,69±0,09	0,96±0,28	0,15±0,07
	ЭП + пантогам	Самцы	24	1,04±0,04#+	2,29±0,09+<%	3,42±0,66	0,42±0,10	1,58±0,13	0,50±0,13
		Самки	24	1,83±0,10#+<	2,25±0,24	6,25±0,91	0,63±0,10	0,63±0,10	0,25±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 сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по сравнению с группой, получавшей фенибут (p<0,05). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность (заглядывания в отверстия), ЛП-латентный период, ЦЗ- центральная зона.

Результаты теста «ПКЛ» согласуются с данными, полученными в тесте «Открытое поле».

В тесте «Закапывание шариков» самцы и самки группы негативного контроля в возрасте 70 дней закопали в 3 и 2,7 раза (p<0,05) соответственно больше шариков по сравнению с крысами группы позитивного контроля, в возрасте 6 месяцев - в 1,7 и 3,3 раза (p<0,05), в 12 месяцев - в 2,1 и 3,8 раза (p<0,05), в 18 месяцев - в 2,7 и 4 раза (p<0,05). При этом в возрасте 70 дней доля самцов и самок, выполнивших тест, была в 1,7 и 2,3 раза (φ> 2,31) больше, чем в группе позитивного контроля, в 6 месяцев - в 2,3 и 1,7 раза (φ> 2,31), в 12 месяцев - в 1,5 и 3,2 раза (φ> 2,31), в 18 месяцев - в 1,9 и 2,2 раза (φ> 2,31). Представленные данные свидетельствуют о наличии обсессивно-компульсивного расстройства у потомства крыс с ЭП. У животных опытных групп разного возраста, получавших сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, количество закопанных шариков было меньше, имелась тенденция к снижению доли особей, выполнивших тест (Рисунок 3).

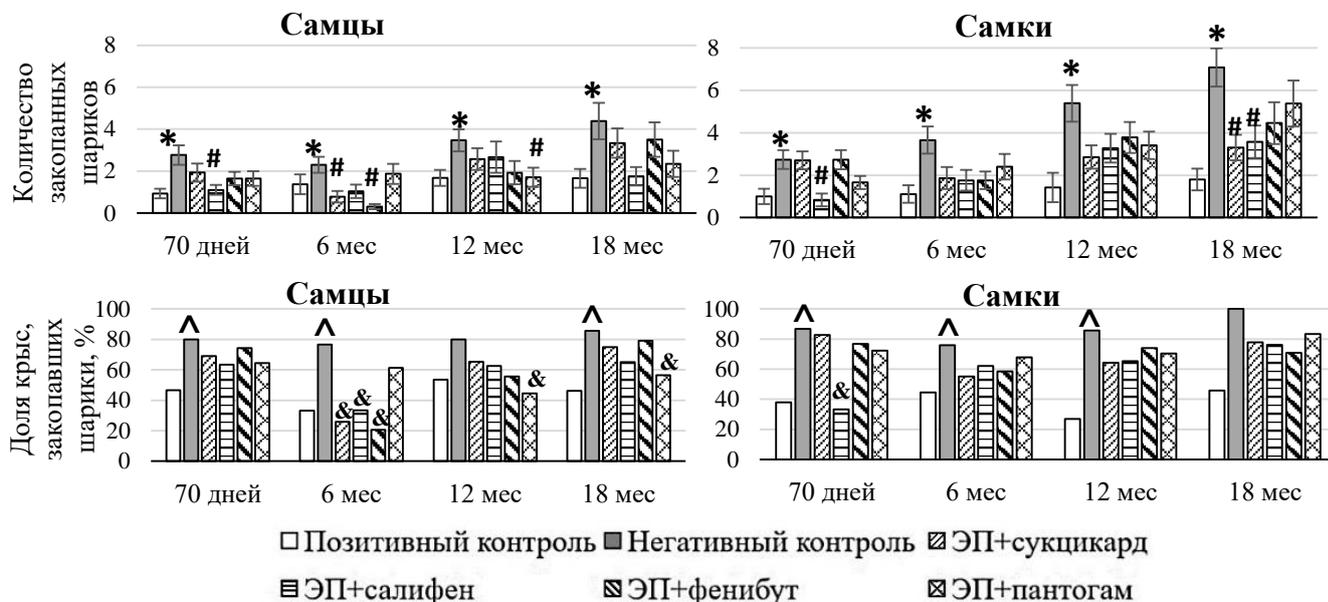


Рисунок 3 – Влияние производных ГАМК на показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

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 F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; & - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля ($p > 2,31$).

В тесте «Порсолта» у 18-месячных самцов и самок, рожденных крысами с осложненной беременностью, наблюдалось депрессивное поведение. Производные ГАМК сукцикард, салифен, фенибут уменьшали проявления депрессии у потомства опытных групп (Таблица 8).

Таблица 8 – 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 сравнению с группой, получавшей салифен; ^ - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; & - по сравнению с группой, получавшей сукцикард; > - по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$).

При проведении теста «Распознавание нового объекта» у 3-, 6-, 12- и 18-месячных крыс, рожденных самками с осложненной беременностью, Кд был достоверно ниже относительно группы позитивного контроля, что свидетельствует об ухудшении у первых кратковременной рабочей памяти. Начиная с 3-месячного возраста у животных, которым вводили исследуемые производные ГАМК и пантогам, Кд был значительно выше, чем у потомства группы негативного контроля, в 18 месяцев – только у получавших сукцикард (Рисунок 4). Это говорит о том, что рабочая память потомства опытных групп, была выше, чем у крыс группы негативного контроля, как на ранних, так и на поздних этапах индивидуального развития.

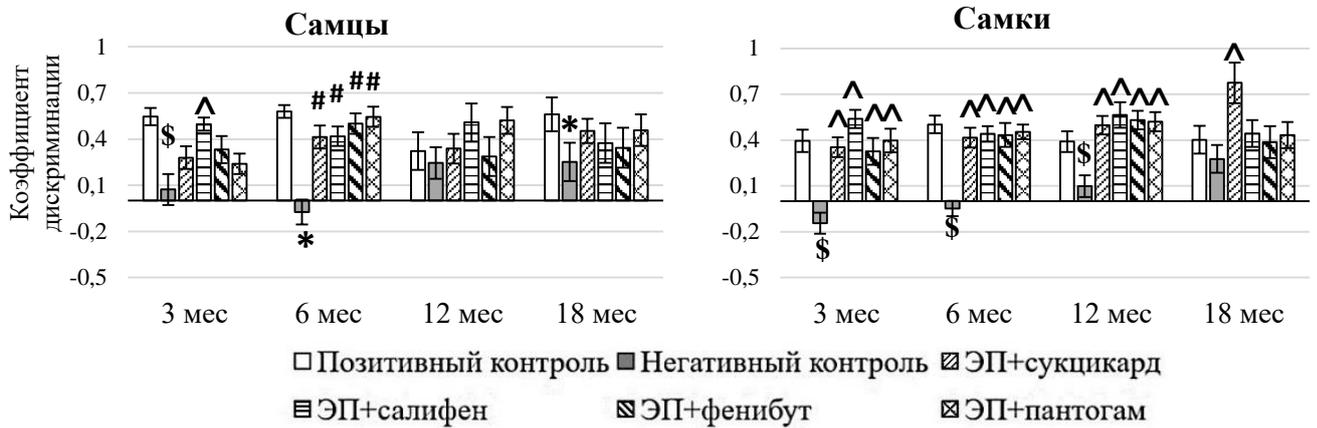


Рисунок 4 – Влияние производных ГАМК на кратковременную рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства возрасте 70 дней, 6, 12 и 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

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 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 тесте «УРПИ» 3-месячные крысята группы негативного контроля быстрее заходили в темную камеру (ТК) по сравнению с животными от самок без ЭП на 7-е, 14-е и 21-е сутки после обучения, а процент зашедших в ТК на 21-е сутки был значительно больше, чем у потомства группы позитивного контроля. В 6 и 12 месяцев животные группы негативного контроля в большем количестве заходили в ТК и имели меньший по сравнению с группой позитивного контроля латентный период (ЛП) захода при воспроизведении навыка. Полученные результаты, говорят о нарушении долговременной памяти у потомства крыс с ЭП в пубертатном возрасте и в отдаленные периоды развития.

У 3-месячных крысят, которым в подростковом периоде вводили сукцикард, салифен, фенибут и пантогам, лучше формировался и сохранялся памятный след. У 6-месячных крыс ЛП захода в ТК и процент зашедших в нее среди животных, которым вводили сукцикард, салифен и фенибут, статистически значимо не отличались от показателей крыс группы негативного контроля, в то время как животные, получавшие пантогам, имели достоверно больший ЛП захода в ТК на 7-е и 14-е сутки воспроизведения УРПИ, чем потомство самок с ЭП контрольной группы. В возрасте 12 месяцев животные, которым вводили фенибут, не заходили в ТК во все дни воспроизведения навыка (рисунок 5, 6А, 6Б).

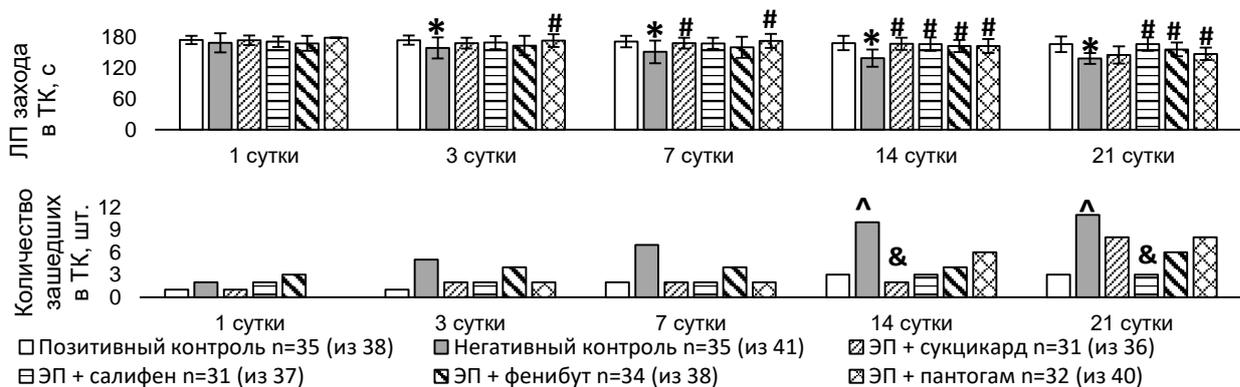


Рисунок 5 – Влияние производных ГАМК на формирование и сохранность памятного следа в возрасте 3 месяцев у потомства самок с ЭП в тесте «УРПИ» ($M \pm m$).

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 F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; & - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля ($\varphi > 2,31$), n - количество обучившихся животных (из общего количества животных в группе). ЛП - латентный период, ТК - темная камера.

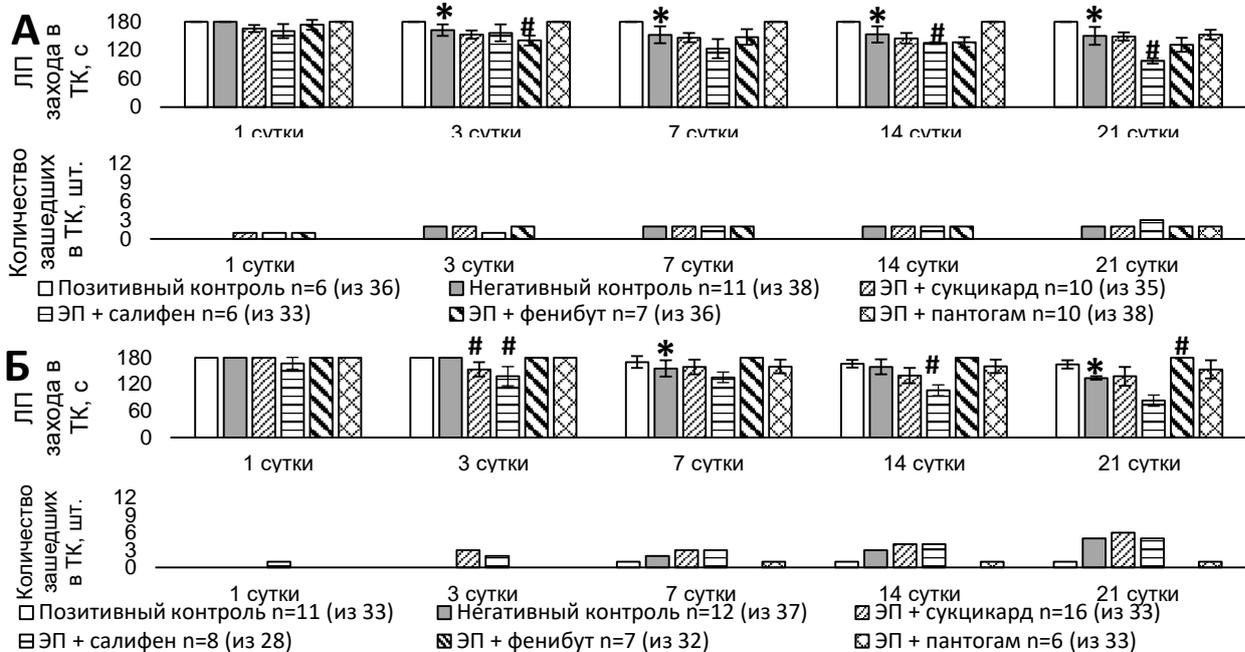


Рисунок 6 – Влияние производных ГАМК на формирование и сохранность памятного следа в возрасте 6 (А) и 12 (Б) месяцев у потомства самок с ЭП в тесте «УРПИ» ($M \pm m$).

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 F-критерию Фишера по сравнению с группой позитивного контроля; & - по F-критерию Фишера по сравнению с группой негативного контроля ($p > 2,31$), n – количество обучившихся животных (из общего количества животных в группе). ЛП- латентный период, ТК – темная камера.

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-болевым раздражении при проведении теста «УРПИ», что значительно снижало объем выборки.

В тесте «Лабиринт Барнс» на 5 день 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.

На 5 день теста «Лабиринт Барнс» ЛП периода нахождения убежища у самцов, получавших с 40 по 70 день жизни 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. 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 (Рисунок 7).

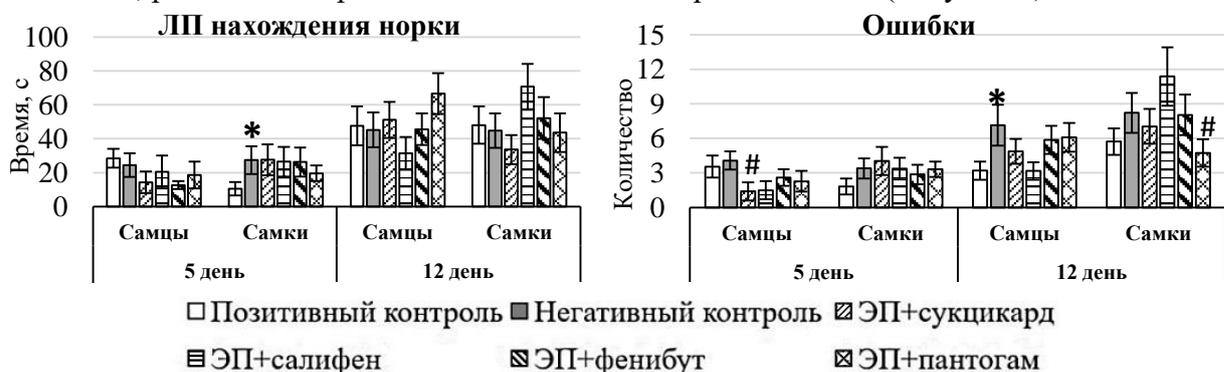


Рисунок 7 – Влияние производных ГАМК на память в тесте «Лабиринт Барнс» у потомства в возрасте 18 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

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 ($p < 0,05$)

В тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате», «Вынужденное плавание с грузом» и «Ротарод» у животных группы негативного контроля в 3, 6, 12 и 18 месяцев была снижена мышечная сила, аэробно-анаэробная выносливость и координация относительно группы позитивного контроля. У 3-, 6-, 12- и 18-месячного потомства, получавшего в пубертатном периоде (с 40 по 70 день жизни) сукцикард, салифен, фенибут и препарат сравнения пантогам, исследуемые показатели были выше, чем у животных от крыс с ЭП контрольной группы (Рисунок 8, 9, 10).

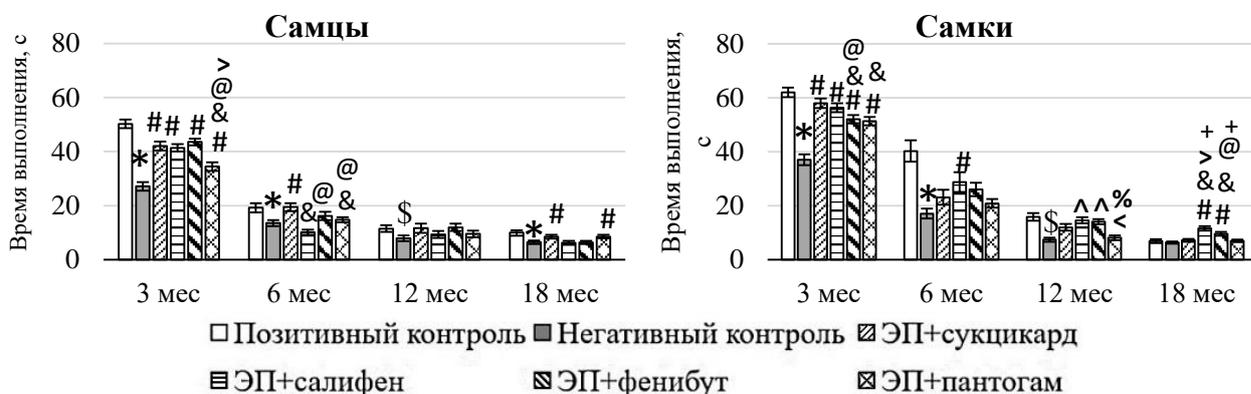


Рисунок 8 – Продолжительность выполнения теста «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» потомством в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев от самок с ЭП под действием производных ГАМК ($M \pm m$).



Рисунок 9 – Продолжительность выполнения теста «Вынужденное плавание с грузом» потомством в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев от самок с ЭП под действием производных ГАМК ($M \pm m$).

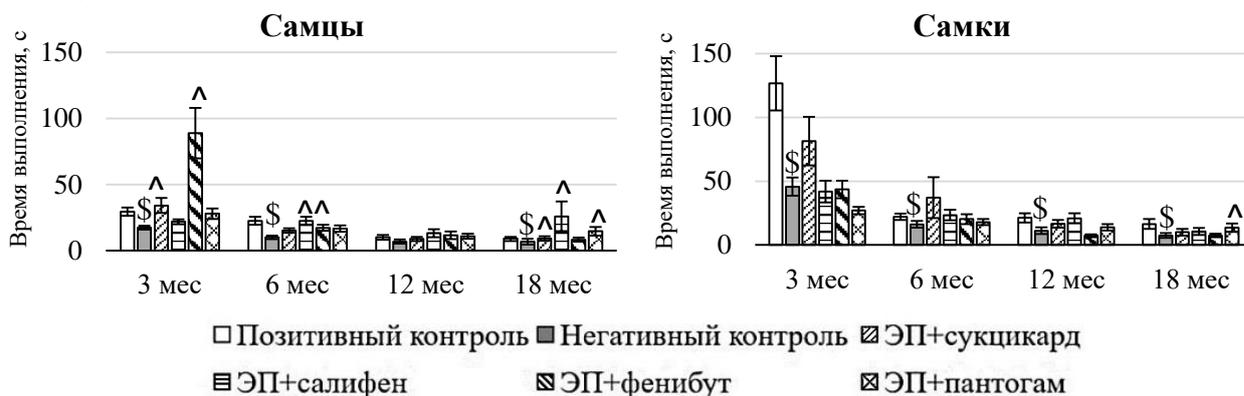


Рисунок 10 – Продолжительность выполнения теста «Ротарод» потомством в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев от самок с ЭП под действием производных ГАМК ($M \pm m$).

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 сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по сравнению с группой, получавшей фенибут; + - по сравнению с группой, получавшей пантогам; ^ - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля; < - по сравнению с группой, получавшей салифен; % - по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$).

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 (Рисунок 11А, 11Б, 11В, 11Г).

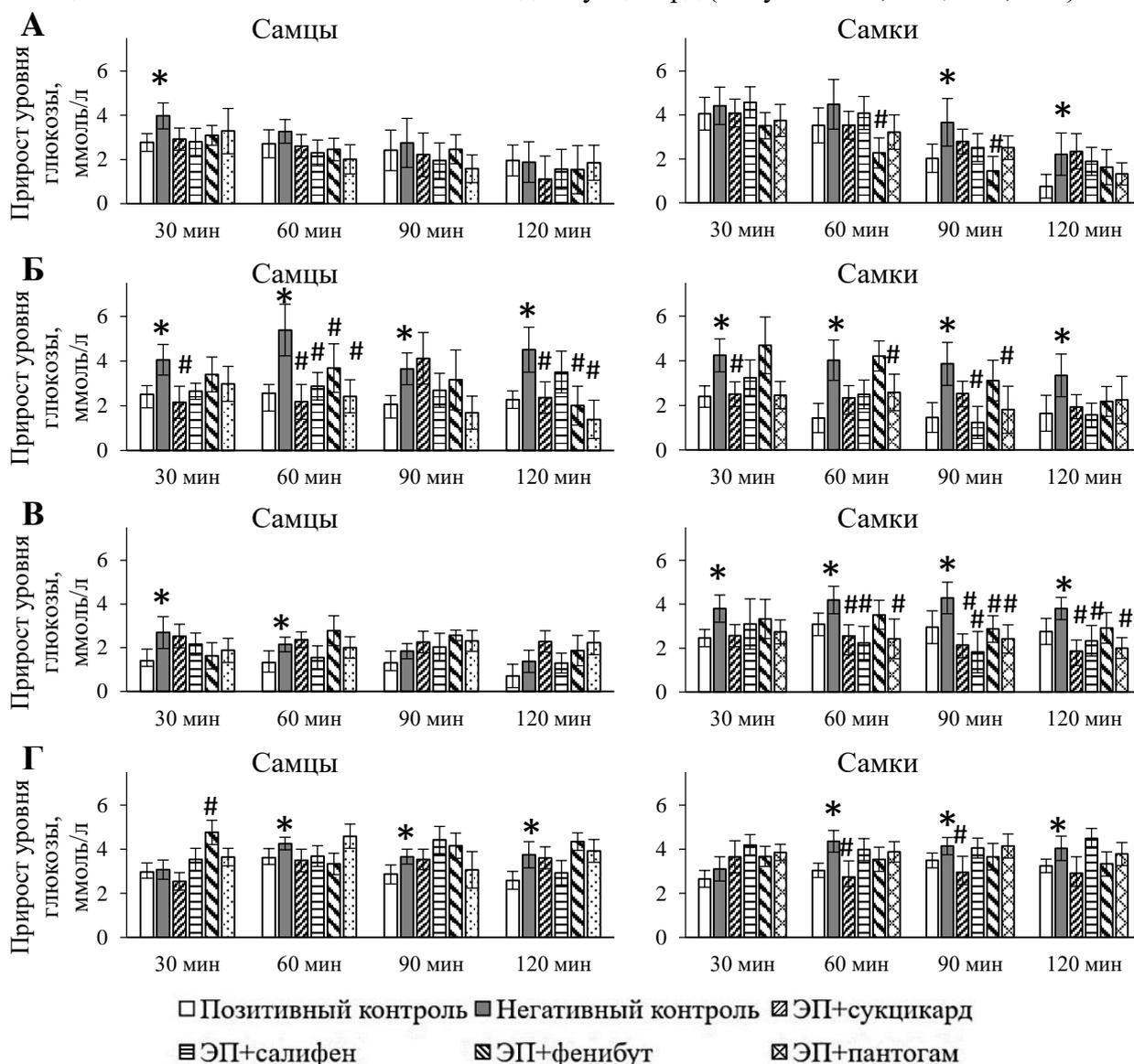


Рисунок 11 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» в возрасте 3 месяцев (А), 6 месяцев (Б), 12 месяцев (В) и 18 месяцев (Г) у потомства самок с ЭП (n=10 для каждой группы, $M \pm m$).

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 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 выше в возрасте 6, 12 и 18 месяцев по сравнению с группой позитивного контроля. Сукцикард способствовал снижению концентрации гликированного гемоглобина у самцов, рожденных крысами с осложненной беременностью.

ЭП неблагоприятно влияет на показатели липидного обмена потомства, начиная с 3-месячного возраста. У животных группы негативного контроля отмечались повышенный уровень ОХ и ТГ с одновременным снижением концентрации ХС ЛПВП по сравнению с группой позитивного контроля. 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 (Рисунок 12А, 12Б, 12В, 12Г).

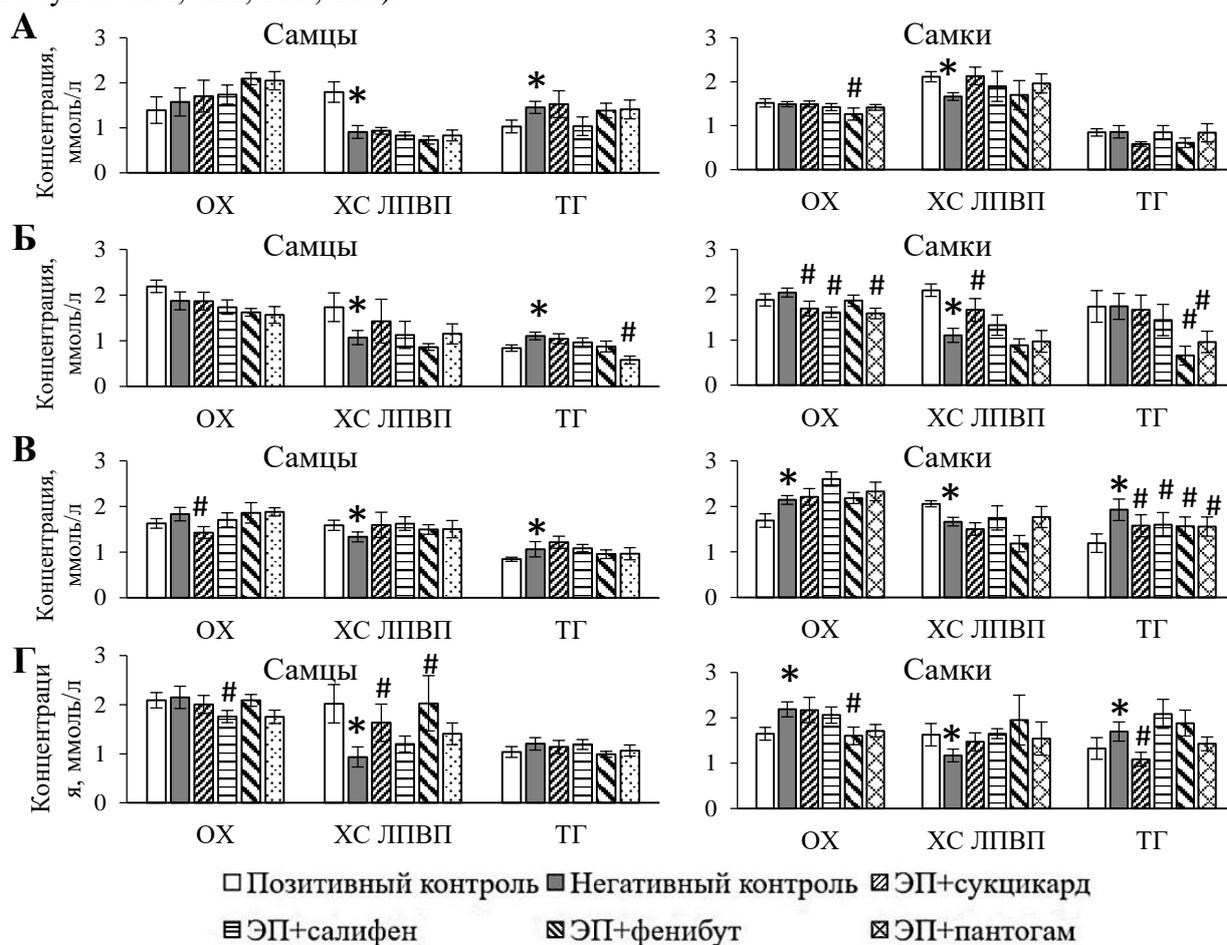


Рисунок 12 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена в возрасте 3 месяцев (А), 6 месяцев (Б), 12 месяцев (В) и 18 месяцев (Г) у потомства самок с ЭП (n=10 для каждой группы, $M \pm m$).

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 потомства, рожденного крысами с ЭП, в возрасте 8, 14 и 20 месяцев отмечалось снижение экскреторной функции почек, что выражалось в меньшем по сравнению с группой позитивного контроля объеме выведенной мочи. Ранняя фармакологическая коррекция в подростковом 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, достоверных отличий от группы негативного контроля не было.

ЭП оказывает негативное влияние на АОС и увеличивает количество продуктов ПОЛ у потомства в возрасте 8, 14 и 20 месяцев. 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 (Рисунок 13, 14, 15).

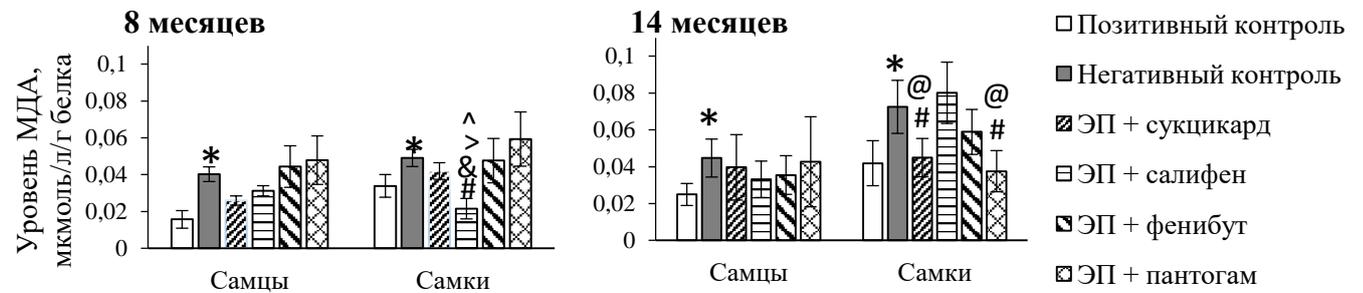


Рисунок 13 – Влияние производных ГАМК на уровень МДА в плазме крови потомства в возрасте 8, 14 и 20 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для каждой группы, $M \pm m$).

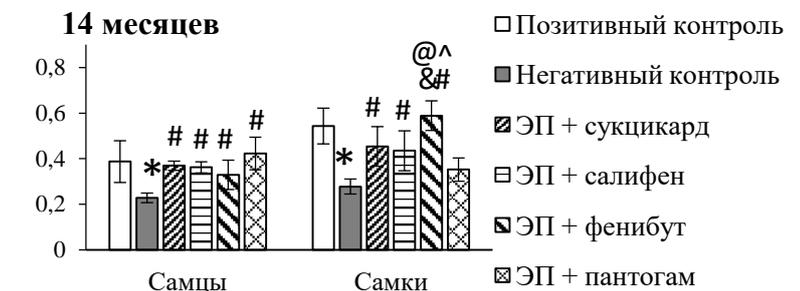
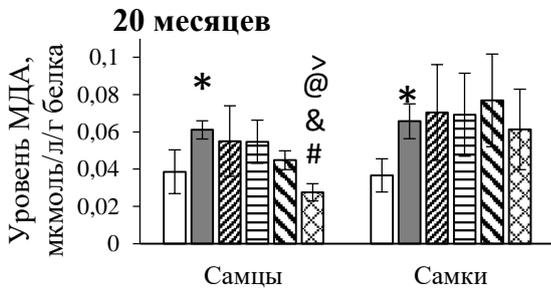


Рисунок 14 – Влияние производных ГАМК на активность СОД в плазме крови потомства в возрасте 8, 14 и 20 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для каждой группы, $M \pm m$).

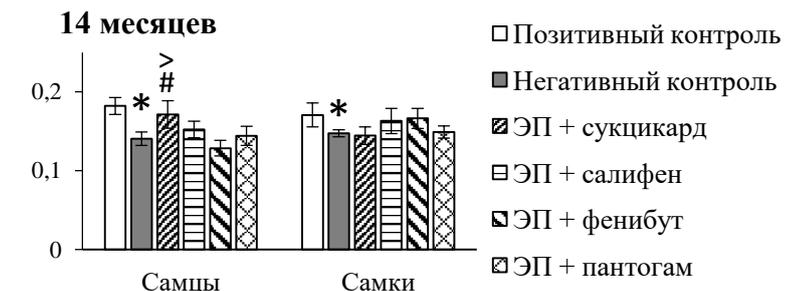
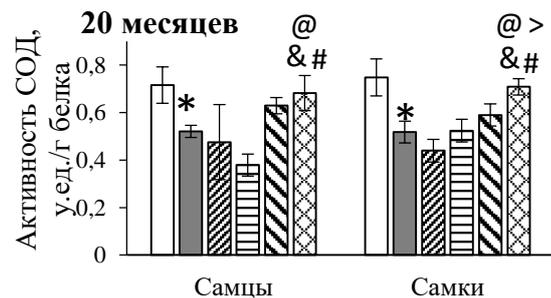
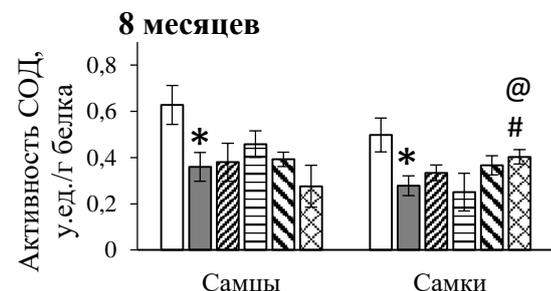
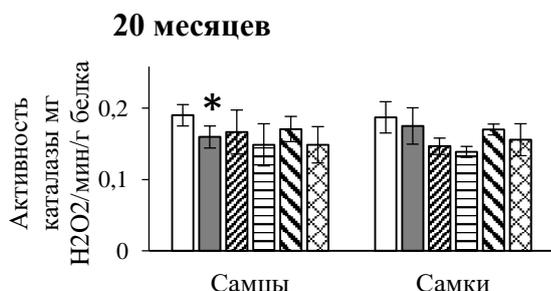
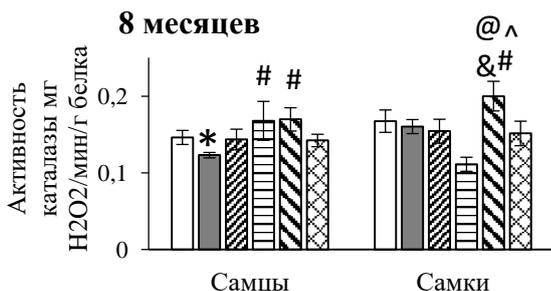


Рисунок 15 – Влияние производных ГАМК на активность каталазы в плазме крови потомства в возрасте 8, 14 и 20 месяцев от крыс с ЭП (n=7 для каждой группы, $M \pm m$).



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

У 8-, 14- и 20-месячных самцов группы негативного контроля время наступления кислотного гемолиза эритроцитов было значительно меньше, чем у потомства здоровых крыс,

что говорит о снижении резистентности мембраны эритроцитов к действию повреждающих агентов. Увеличение резистентности эритроцитов у потомства, которому вводили исследуемые вещества и препарат сравнения, отмечалось в возрасте 8 месяцев.

В пятой главе показано, что в возрасте 25 месяцев у потомства крыс с ЭП сохранялось тревожное поведение в тесте «Открытое поле» и «ПКЛ». Поздняя (на 24 месяце жизни) фармакологическая коррекция исследуемыми производными ГАМК положительно влияла на параметры поведения потомства крыс с ЭП (Таблица 9, 10).

Таблица 9 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «Открытое поле» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Стойки без опоры	Стойки с опорой	ИА	Груминг короткий	Дефекации	Уринации
Позитивный контроль	Самцы	11	0,27±0,08	0,27±0,08	1,27±0,18	0,09±0,04	1,91±0,25	0,27±0,14
	Самки	12	0	0,08±0,04	2,75±0,41	0	0,92±0,08	0,08±0,08
Негативный контроль	Самцы	16	0,13±0,06	0,56±0,13	1,00±0,09	0,38±0,13	3,31±0,21*	1,00±0,46
	Самки	13	0	0,54±0,14*	2,23±0,20	1,31±0,13*	2,23±0,17*	0,31±0,13
ЭП + сукцикард	Самцы	16	0,19±0,06	0#	1,44±0,16	0,19±0,06	2,69±0,20	0,81±0,23
	Самки	10	0,20±0,08	1,00±0,15	1,00±0,15#	0,50±0,17	1,50±0,17	0,30±0,21
ЭП + салифен	Самцы	11	0	0,36±0,07	1,09±0,21	0	2,00±0,12#	0,55±0,16
	Самки	14	0,14±0,06	0,36±0,13	1,29±0,13#	0,07±0,05#	1,14±0,10#	0,21±0,11
ЭП + фенибут	Самцы	14	0,29±0,07	0,29±0,13	1,79±0,19#	0,14±0,10	1,79±0,10#+	0,36±0,17
	Самки	13	0,38±0,14	0,38±0,14	1,69±0,13	0,31±0,13#	1,00±0,11#	0,69±0,36
ЭП + пантогам	Самцы	9	0,33±0,17	0,78±0,15+	1,56±0,29	0,11±0,07	2,67±0,17%	1,11±0,51
	Самки	6	0,33±0,11	0,83±0,17	1,83±0,17	0,50±0,22	1,33±0,17	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 сравнению с группой, получавшей сукцикард; % - по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$). ГДА- горизонтальная двигательная активность, ИА-исследовательская активность (заглядывания в отверстия).

Таблица 10 – Влияние производных ГАМК на параметры поведения в тесте «ПКЛ» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс ЭП ($M \pm m$).

Группы	Пол	n	Время в ОР, с	Сवेशивания в ОР	Стойки в ОР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с	Сумма переходов из ЗР в ЗР
Позитивный контроль	Самцы	11	30,73±3,50	2,27±0,24	0,09±0,09	2,18±0,29	135,36±4,57	0,27±0,14
	Самки	11	19,00±1,31	1,64±0,19	0,09±0,09	2,00±0,23	150,82±3,25	0,18±0,08
Негативный контроль	Самцы	14	28,69±3,68	2,54±0,30	0,15±0,16	2,85±0,23	138,31±4,96	0,46±0,14
	Самки	13	13,23±1,42*	1,31±0,12	0,15±0,10	3,08±0,24*	140,00±2,97	1,23±0,12*
ЭП + сукцикард	Самцы	16	19,69±1,78	2,06±0,28	0,19±0,19	1,69±0,22#	145,63±6,83	0,69±0,12
	Самки	9	19,11±1,83	1,78±0,26	0	2,67±0,29	156,33±1,55	0,56±0,18
ЭП + салифен	Самцы	11	21,09±0,95	1,73±0,18	0,09±0,09	2,09±0,28	146,82±2,13	0,55±0,16
	Самки	14	26,57±3,76	1,57±0,17	0,07±0,07	2,71±0,22	147,29±4,47	0,71±0,13
ЭП + фенибут	Самцы	14	19,64±1,79	1,57±0,12	0	1,86±0,25	139,71±9,52	0,36±0,13
	Самки	12	30,50±2,77^	2,17±0,17#	0,08±0,08	2,08±0,26	138,00±4,26	0,25±0,08#
ЭП + пантогам	Самцы	7	12,71±0,81#<%	0,86±0,14#	0,14±0,14	2,57±0,07	152,71±5,46	0,71±0,18
	Самки	6	37,50±4,27^	2,67±0,11#<	0	1,83±0,28	131,67±4,36	0,17±0,11#

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 ($p < 0,05$), + - по сравнению с группой, получавшей сукцикард; < - по сравнению с группой, получавшей салифен ($p < 0,05$); % - по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$). 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, закопавших шарики, была в 3 и 5 раза ($p < 0,05$) соответственно больше. 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 (Рисунок 16).

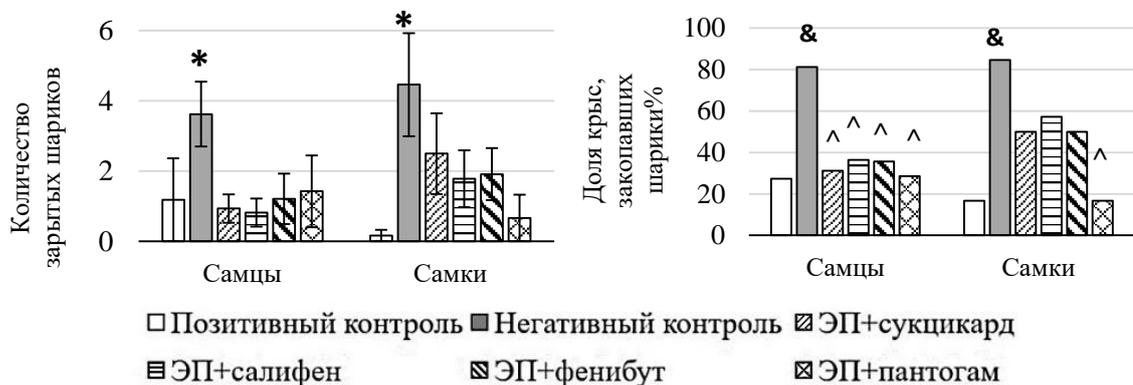


Рисунок 16 – Влияние производных ГАМК на показатели обсессивно-компульсивного расстройства в тесте «Закапывание шариков» у потомства в возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

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 ($\phi > 2,31$).

Поздняя фармакологическая коррекция сукцикардом, салифеном, фенибутом и пантогамом способствовала ограничению депрессивного поведения потомства опытных групп в тесте «Порсолта» (Таблица 11).

Таблица 11 – 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 был в 1,5 и 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с потомством крыс без ЭП, что свидетельствует о более низкой 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 (Рисунок 17).

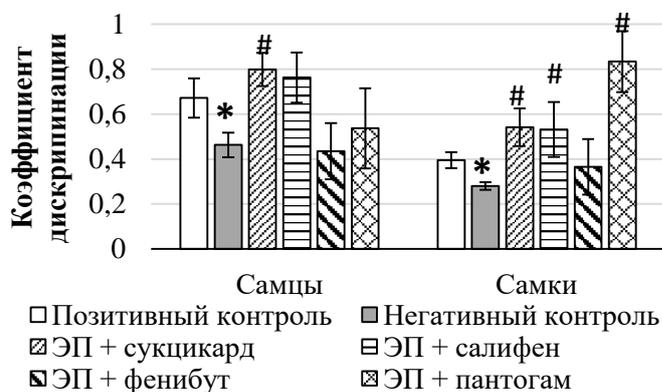


Рисунок 17 – Влияние производных ГАМК на рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» у потомства возрасте 25 месяцев от крыс с ЭП ($M \pm m$).

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 ($p < 0,05$).

У 25-месячного потомства крыс с ЭП отмечалось снижение кратковременной памяти при проведении теста «Лабиринт Барнс». На 5 день теста у самцов и самок, рожденных крысами с осложненной беременностью, ЛП нахождения норки был в 1,5 и 2,8 раза ($p < 0,05$) больше, а количество ошибок у самок негативного контроля - в 2,1 раза ($p < 0,05$) больше относительно потомства здоровых крыс. Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 25 месяц жизни) производными ГАМК способствовала улучшению памяти у потомства крыс с ЭП, получавших сукцикард.

У 25-месячного потомства, рожденного крысами с ЭП, были более низкие по сравнению с группой позитивного контроля мышечная сила, аэробно-анаэробной выносливость и координация. У самцов и самок, получавших сукцикард и пантогам, отмечалось увеличение показателей физической работоспособности (Рисунок 18).

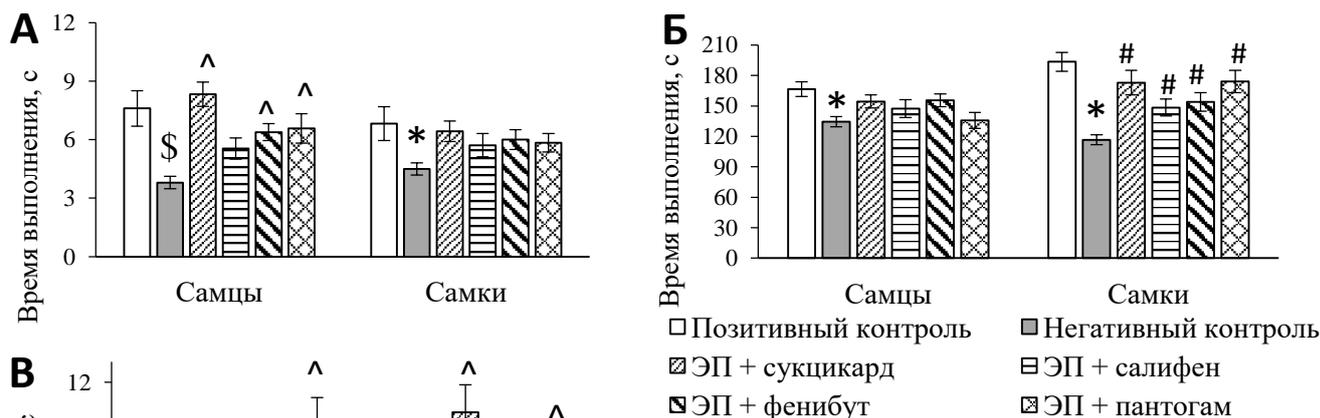


Рисунок 18 – Продолжительность выполнения тестов «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (А), «Вынужденное плавание с грузом» (Б) и «Ротарод» (В) потомством в возрасте 25 месяцев от самок с ЭП под действием производных ГАМК ($M \pm m$).

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 Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; ^ - по критерию Крускала-Уоллиса с пост-тестом Данна по сравнению с группой негативного контроля ($p < 0,05$).

При проведении «ПГТТ» у 27-месячных самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, прирост уровня глюкозы после ее перорального введения был больше по сравнению с группой позитивного контроля. Потомство, получавшее сукцикард, фенибут и препарат сравнения пантогам, имело более низкий прирост изучаемого показателя (Рисунок 19).

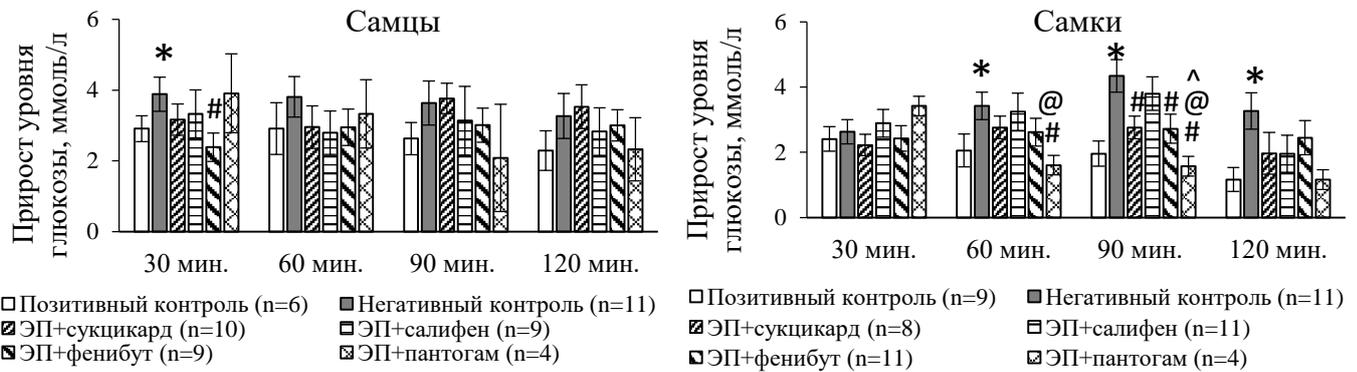


Рисунок 19 – Влияние производных ГАМК на прирост уровня глюкозы при проведении «ПГТТ» в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

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

В возрасте 27 месяцев у потомства от крыс с осложненной беременностью был повышен уровень гликированного гемоглобина. Поздняя фармакологическая коррекция производными ГАМК способствовала снижению концентрации гликогемоглобина относительно группы негативного контроля (Таблица 12).

Таблица 12 – 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 сравнению с группой, получавшей сукцикард; @ - по сравнению с группой, получавшей салифен; > - по сравнению с группой, получавшей фенибут ($p < 0,05$).

У потомства крыс с ЭП сохранялись нарушения липидного обмена. Производные ГАМК способствовали нормализации исследуемых показателей (Рисунок 20).

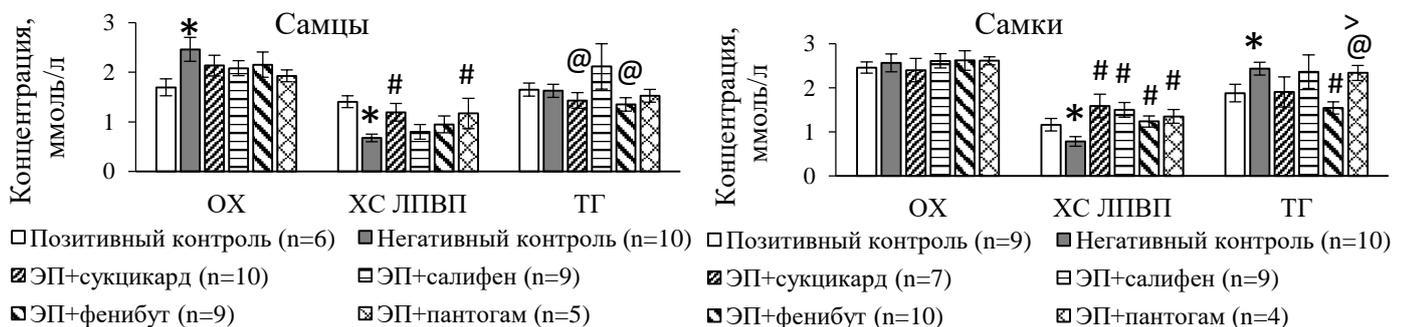


Рисунок 20 – Влияние производных ГАМК на показатели липидного обмена в возрасте 27 месяцев у потомства самок с ЭП ($M \pm m$).

Изменения статистически значимы: * - по t-критерию Стьюдента по сравнению с группой позитивного контроля; # - по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой негативного контроля; @ - по сравнению с группой, получавшей салифен; > - 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.

В возрасте 27 месяцев у потомства, рожденного крысами с ЭП, отмечалась повышенная по сравнению с потомством здоровых крыс концентрации МДА и низкая активность СОД и каталазы в плазме, что говорит о дисбалансе между продукцией активных форм кислорода и активностью ферментов антиоксидантной системы защиты. Поздняя фармакологическая коррекция (с 24 по 25 месяц жизни) производным ГАМК сукцикардом способствовала ограничению процессов ПОЛ, увеличению активности СОД.

У 27-месячных самцов и самок группы позитивного контроля время наступления кислотного гемолиза эритроцитов составляло $99,67 \pm 4,52$ с и $100,56 \pm 3,07$ с соответственно, что было значительно больше по сравнению с группой негативного контроля ($85,50 \pm 2,07$ с и $85,60 \pm 2,48$ с). У самцов, получавших сукцикард, и самок, которым вводили салифен, фенибут и пантогам, данный показатель был статистически значимо больше, чем в группе негативного контроля и был равен $97,57 \pm 1,91$ с, $92,63 \pm 2,53$ с, $93,80 \pm 2,92$ с и $96,75 \pm 3,2$ с соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у потомства крыс с ЭП отмечаются нарушения психических функций, физической работоспособности, показателей углеводного и липидного обменов, экскреторной функции почек, оксидантного и антиоксидантного статусов на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза, что, очевидно, связано с хронической внутриутробной гипоксией, воздействие которой во время критических периодов развития плода способствует нарушению формирования органов развивающегося ребенка.

Ранняя (с 40 по 70 день жизни) и поздняя (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологическая коррекция производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом ограничивали негативные последствия у потомства, вызванные ЭП. Наиболее эффективен был сукцикард.

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 ($p < 0,05$) меньше 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 актидепрессивный 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 преэклампсией.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ

1. **Музыка Е.А.,** Ткачева Г.А., Перфилова В.Н., Матвиенко Л.С., Науменко Л.В., Васильева О.С., Тюренков И.Н. Оценка влияния производных ГАМК на тревожное и компульсивное поведение потомства крыс с экспериментальной преэклампсией // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2019. - Т.168. - № 10. - С. 439-448.
2. **Музыка Е.А.,** Кустова М.В., Суворин К.В., Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** - 2020. – Т.73. - № 1. - С. 98-101.
3. **Музыка Е.А.,** Ткачева Г. А., Очирова А. Э., Суворин К. В., Перфилова В. Н., Нестерова А. А., Тюренков И. Н. Влияние производных ГАМК на физическую работоспособность потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в разные периоды онтогенеза // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** - 2020. - Т. 83. - № 5. - С. 7-14.
4. **Музыка Е.А.,** Ткачева Г.А., Перфилова В.Н., Суворин К.В., Нестерова А.А., Тюренков И.Н. Когнитивная дисфункция у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией на ранних и поздних этапах онтогенеза и ее коррекция производными ГАМК // **Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.** - 2020. - Т.106. - № 6. - С.765–782.
5. **Muzыko E.A.,** Perfilova V.N., Suvorin K.V., Tyurenkov I.N. The effect of early and late pharmacological correction with GABA derivatives of the psychoemotional state of offspring of the rats with experimental preeclampsia // **Research Results in Pharmacology.** – 2020. – V.5. - №2. – P. 67-75.
6. **Музыка Е.А.,** Перфилова В. Н., Кустова М. В., Суворин К. В., Тюренков И. Н., Петров В. И. Отдаленные последствия у потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** - 2020. – Т. 15. - №3. – С.355-359.
7. **Музыка Е.А.,** Перфилова В.Н., Суворин К.В., Тюренков И.Н. Показатели физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК // **Бюллетень сибирской медицины, принято в печать**
8. **Музыка Е.А.,** Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Суворин К.В., Тюренков И.Н. Влияние производного ГАМК сукцикарда на углеводный и липидный обмена потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в ближайшие и отдаленные периоды онтогенеза // **Фармация и фармакология, принято в печать**

Статьи в журналах и сборниках материалов конференций:

1. **Музыка Е.А.,** Ткачева Г.А. Влияние производных ГАМК на память потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в условиях скополаминовой амнезии // В книге: Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина «Достижения современной фармакологической науки» Под ред. Е.Н. Якушевой. - 2018. - С. 77-78.
2. **Музыка Е.А.,** Ткачева Г.А., Матвиенко Л.С., Очирова А.Э. Влияние производных ГАМК на физическую выносливость крыс с отягощенным ранним онтогенезом // Сборник тезисов Медицинского профессорского форума. - 2018. - С.92-94.
3. **Музыка Е.А.** Влияние производного ГАМК сукцикарда на уровень тревожности крыс с отягощенным ранним онтогенезом // В сборнике: «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. - 2018. - С. 379-380.
4. **Музыка Е.А.,** Матвиенко Л.С., Очирова А.Э. Влияние производных ГАМК на углеводный обмен потомства крыс с экспериментальной преэклампсией // В сборнике: LXXX Ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019». - 2019. - С.286-287.
5. **Музыка Е.А.** Изменение показателей липидного обмена потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК // В сборнике:

«Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. - 2019. - С. 370-371.

6. **Музыка Е.А.,** Суворин К.В. Влияние производных ГАМК на физическую работоспособность взрослого потомства крыс с экспериментальной преэклампсией // В сборнике: «Молодежная наука и современность». Материалы 85-ой Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 85-летию КГМУ. - 2020. - С. 764-766.

7. **Музыка Е.А.,** Суворин К.В. Изменение психоэмоционального состояния взрослого потомства крыс с экспериментальной преэклампсией при ранней и поздней фармакологической коррекции производным ГАМК фенибутом // В сборнике тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». - 2020. - С. 74.

8. **Музыка Е.А.,** Суворин К.В. Оценка показателей углеводного обмена у взрослого потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшего производное ГАМК сукцикард // В сборнике: «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». Материалы 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. - 2020. – С.242.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АОС – антиоксидантная система

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

Кд – коэффициент дискриминации

ЛП – латентный период

МДА – малоновый диальдегид

ОР – открытый рукав

ОХ – общий холестерин

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ТГ – триглицериды

ТК – темная камера

УРПИ – условная реакция пассивного избегания

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ЭП – экспериментальная преэклампсия

НО – оксид азота

Музыка Елена Андреевна

**Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного
раннего онтогенеза**

АВТОРЕФЕРАТ

*диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Подписано в печать __. __.20__ г.
Формат 60x84/16. Печать офсетная. Усл.-печ. л. __.
Усл. изд.л. __ Тираж 100 экз. Заказ __
Отпечатано в типографии