

ОТКЛОНЕНИЯ В ПСИХИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ НОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Жакупова Г.А., Лебедева С.А.

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование влияния нового производного гамма-аминомасляной кислоты – соединения РГПУ-242 – на психическое развитие потомства от крыс с экспериментальной преэклампсией. Экспериментальная преэклампсия у самок моделировалась путем замены питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия с 7-го по 21-й день гестации. Локомоторная, ориентировочная и эмоциональная активность, а также когнитивные функции потомства регистрировались в тестах «Открытое поле», «Условная реакция пассивного избегания», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Экстраполяционное избавление» в различные периоды постнатального развития. Установлено, что соединение РГПУ-242 улучшает формирование и развитие психических функций у потомства от крыс с экспериментальной преэклампсией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальный гестоз, психическое развитие, производное гамма-аминомасляной кислоты.

Введение

Преэклампсия является мультисистемным, высоко варьируемым расстройством, возникающим во время беременности, и на протяжении уже многих лет остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности матери и плода [1].

Имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты – сложный процесс эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который может нарушаться и приводить к развитию преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода [2]. В настоящее время общепризнано, что пусковым механизмом развития преэклампсии является эндотелиальная дисфункция, в результате которой происходит нарушение плацентарно-плодового кровообращения, в плаценте наблюдается тканевая гипоксия, обусловленная явлениями окислительного стресса. Окислительный стресс приводит к повреждению эндотелия сосудов, мембран форменных элементов крови, изменению реологических и коагуляционных свойств крови, микроциркуляции [3–

5]. При преэклампсии во время беременности и в родах нарушается нейровегетативная адаптация плода и развивается вегетативная дисфункция, подавляющая его способность адекватно реализовать свои защитно-приспособительные возможности и противостоять усиливающемуся повреждающему действию гипоксии [6]. В результате перенесенной гипоксии возникают перинатальные повреждения нервной системы, которые вызывают широкий спектр отдаленных психомоторных расстройств у детей: синдром дефицита внимания, детский церебральный паралич с двигательными, коммуникативными и интеллектуальными расстройствами [7, 8].

Известно, что дети, рожденные от матерей, перенесших преэклампсию, имеют в дальнейшем повышенный риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушения обмена веществ, развития патологии дыхательной и других систем [9–11].

Во многих исследованиях показано, что препараты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) обладают эндотелиопротекторными, вазодилатирующими, антикоагулянтными, антиагрегантными, антигипоксическими свойствами [12–14].

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать целесообразным и патогенетически обоснован-

✉ Перфилова Валентина Николаевна, тел. 8 (905) 39-45-45; e-mail: vnperfilova@mail.ru

ным поиск веществ с гравидопротекторным действием среди производных ГАМК.

Цель исследования – изучить влияние нового производного ГАМК – соединения РГПУ-242 – на психическое развитие потомства от крыс с экспериментальной преэклампсией.

Материал и методы

Экспериментальную преэклампсию (ЭП) моделировали на белых беспородных крысах-самках массой тела 220–240 г путем замены питьевой воды на 1,8% раствор NaCl с 7-го по 21-й день гестации [15].

Были сформированы следующие группы животных: группа позитивного контроля (6 беременных самок без ЭП); группа негативного контроля (10 беременных самок с ЭП, получавших физиологический раствор); опытная группа № 1 (7 беременных самок с ЭП, получавших соединение РГПУ-242 в дозе 23 мг/кг массы тела (доза, численно равная 1/10 от молекулярной массы)); опытная группа № 2 (6 беременных самок с ЭП, получавших препарат сравнения сулодексид в дозе 30 мг/кг массы тела (доза, оказывающая выраженное гравидопротекторное действие при ЭП [16, 17]). Соединения вводились перорально ежедневно с 7-го дня гестации и до родов.

Локомоторную, ориентировочную и эмоциональную активность, а также когнитивные функции потомства регистрировали в тестах «Открытое поле», «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Экстраполяционное избавление» (ТЭИ) в различные периоды постнатального развития. Эксперименты проводились ежедневно в период с 13:00 до 17:00.

Содержание животных отвечало Международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, Международным рекомендациям по проведению медико-биологических

исследований с использованием животных (1985), а также национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», правилам GLP. При проведении экспериментов соблюдались принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 for Windows с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения. Согласно характеру полученных данных применяли критерий Крускала–Уоллиса. Все расчеты велись по общепринятым формулам. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение от среднего. Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение поведения в тесте «Открытое поле» на 40-й день постнатального развития показало, что в группе крысят, рожденных от самок с ЭП, спонтанная двигательная и ориентировочно-исследовательская активности снижены по сравнению с группой позитивного контроля, о чем свидетельствует меньшее количество пересеченных квадратов, заглядываний в отверстия экспериментальной установки и вертикальных стоек (табл. 1). Крысята от самок из группы негативного контроля реже посещали центральную зону установки и проводили там меньше времени, чем потомство из группы позитивного контроля, что указывает на их тревожное состояние при помещении в незнакомую, неэтологичную среду (табл. 1). Число болюсов у крысят группы негативного контроля было больше, а количество актов кратковременного груминга меньше, чем у потомства группы положительного контроля, что говорит о диссоциации между эмоциональным состоянием и вегетативными проявлениями (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Поведение в тесте «Открытое поле» потомства от самок с экспериментальной преэклампсией, получавших соединение РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид, на 40-е сут постнатального развития						
Группа животных	ГДА	ОИА	Время нахождения в ЦЗ	Количество выходов в ЦЗ	Груминг короткий	Болюсы
Без ЭП ($n = 48$)	47,6 ± 9,5	19,5 ± 4,8	5,3 ± 3,12	1,5 ± 0,8	2,5 ± 1,2	2,0 ± 1,0
ЭП + физ. р-р ($n = 58$)	35,5 ± 8,7*	16,7 ± 2,6*	3,1 ± 0,8*	0,6 ± 0,5*	2,1 ± 0,9	2,6 ± 0,7*
ЭП + РГПУ-242 ($n = 47$)	46,5 ± 10,9 [#]	19,3 ± 2,8 [#]	3,5 ± 1,3	0,8 ± 0,4	1,5 ± 0,6 [#]	2,1 ± 0,3 [#]
ЭП + сулодексид ($n = 52$)	42,3 ± 9,3 [#]	18,7 ± 4,4	2,4 ± 0,4 ^{#,×}	0,7 ± 0,5	3,1 ± 0,9 ^{#,×}	1,9 ± 0,3 [#]

П р и м е ч а н и е. ГДА – горизонтальная двигательная активность; ОИА – ориентировочно-исследовательская активность; ЦЗ – центральная зона.

* $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы позитивного контроля.

[#] $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы негативного контроля.

[×] $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы ЭП + РГПУ-242.

У потомства от самок с ЭП, получавших с 7-го по 21-й день гестации соединение РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид, локомоторная активность, суммарное число заглядываний в отверстия вертикальных стоек были выше таковых группы негативного контроля (табл. 1). У потомства от самок опытной группы № 1 по сравнению с группой негативного контроля число актов кратковременного груминга и фекальных болюсов было меньше в 1,4 и 1,2 раза соответственно, а количество выходов в центральную зону установки и время нахождения в ней больше в 1,1 и 1,3 раза, что в совокупности свидетельствует о снижении уровня тревожности у потомства опытной группы. У крысят от самок с ЭП, получавших сулодексид, также как и в группе негативного контроля наблюдалась диссоциация между эмоциональным состоянием и вегетативными проявлениями, достоверно снижалось время пребывания в центральной зоне, но при этом в 1,2 раза увеличивалось количество выходов в нее (табл. 1).

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», проводившемся на 70-е сут постнатального развития, было обнаружено следующее. У потомства от самок группы негативного контроля количество заходов в открытые рукава было больше, а время нахождения в них достоверно меньше по сравнению с животными, рожденными от самок с неосложненной беременностью. Кроме того, число свешиваний с края открытых рукавов было меньше, а количество заходов в закрытые рукава и время, проведенное в них больше, чем в группе позитивного контроля, что свидетельствует о повышенном уровне тревожности, что согласуется с другими тестами (табл. 2). У крысят, рожденных самками опытной группы № 1, количество заходов и время, проведенное в открытых рукавах, число свешиваний с них было выше, а количество заходов в закрытые рукава и время, проведенное в них ниже, что указывает на меньшую степень тревожности (табл. 2). Такая же направленность изменений в

тесте ПКЛ, но меньшей выраженности, была отмечена и у животных, рожденных от самок с ЭП, получавших сулодексид (табл. 2).

В тесте УРПИ на 60-й день постнатального развития латентный период (ЛП) первого захода в темную камеру при обучении во всех группах значительно не отличался (табл. 3). При проверке сохранности памятного следа в группе позитивного контроля в темную камеру заходили 5; 5; 8% крысят на 3, 7 и 14-е сут соответственно, тогда как в группе негативного контроля 7; 9; 11% особей. Причем ЛП захода в темную камеру при воспроизведении в группе животных, рожденных от самок без ЭП, был выше, а количество заходов и время, проведенное в темной камере меньше, чем в группе потомства от самок с ЭП (табл. 3). В опытной группе № 1 при воспроизведении рефлекса после обучения процент потомства, заходящего в темную камеру, составил 5 и 7% на 7-е и 14-е сут соответственно. Также увеличивался ЛП первого захода в темную камеру при воспроизведении и уменьшалось количество заходов и время нахождения в ней (табл. 3).

При воспроизведении навыка экстраполяционного избавления во всех группах происходило снижение времени, затрачиваемого животными на решение задачи, и увеличение количества животных, решивших ее, что является критерием их обученности рефлексу избавления от аверсивной среды. Однако, крысята, рожденные от самок без ЭП, быстрее справлялись с задачей, по сравнению с животными из группы негативного контроля, и при обучении, и при воспроизведении (табл. 4). У потомства от крыс с ЭП, получавших соединение РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид, при воспроизведении навыка на 1, 3, 7 и 14-е сут латентный период двигательной активности и время подныривания были статистически достоверно меньше, чем в группе негативного контроля, что говорит о высокой скорости ориентировочных реакций (табл. 4).

Таблица 2

Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальной преэклампсией, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид, в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на 70-е сут постнатального развития					
Группа животных	Количество заходов в ОР	Время в ОР, с	Свешивания в ОР	Количество заходов в ЗР	Время в ЗР, с
Без ЭП (n = 48)	2,6 ± 0,7	50,4 ± 11,6	5,5 ± 1,5	3,4 ± 1,0	105,5 ± 9,9
ЭП + физ. р-р (n = 49)	3,1 ± 0,9*	38,5 ± 8,4*	3,9 ± 1,5*	3,9 ± 0,9*	116,5 ± 13,9*
ЭП + РГПУ-242 (n = 42)	3,3 ± 1,1	52,6 ± 11,7 [#]	5,0 ± 1,8 [#]	3,7 ± 0,9	99,4 ± 12,7 [#]
ЭП + сулодексид (n = 51)	2,9 ± 0,9	45,6 ± 13,9 [#]	4,5 ± 1,7	3,7 ± 1,3	108,7 ± 22,8 ^{#,×}

Примечание. ЗР – закрытые рукава, ОР – открытые рукава.

* $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы позитивного контроля.

[#] $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы негативного контроля.

[×] $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы ЭП+РГПУ-242.

Таблица 3

Параметры поведения потомства от самок с экспериментальной презкламписей, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид, в тесте «Условная реакция пассивного избегания» на 60-е сут постнатального развития					
Время	Показатель	Группа ($M \pm \sigma$)			
		Без ЭП ($n = 37$)	ЭП + физ. р-р ($n = 45$)	ЭП + РГПУ-242 ($n = 38$)	ЭП + сулодексид ($n = 55$)
Обучение	ЛП захода в темную камеру, с	38,6 ± 10,1	39,8 ± 13,5	44,2 ± 9,7	34,7 ± 15,5 [*]
Воспроизведение 1-е сут	ЛП захода в темную камеру, с	180,0	180,0	180,0	177,3 ± 7,1 ^{#,*}
	Время в темной камере, с	0	0	0	2,0 ± 0,9 ^{#,*}
	Количество заходов	0	0	0	0,03 ± 0,2
	% крысят, заходящих в темную камеру	0	0	0	2
Воспроизведение 3-и сут	ЛП захода в темную камеру, с	178,4 ± 7,3	170,0 ± 25,3 [*]	180,0 [#]	169,1 ± 19,3 ^{#,*}
	Время в темной камере, с	0,4 ± 0,4	6,2 ± 2,2 [*]	0 [#]	10,2 ± 4,0 ^{#,*}
	Количество заходов	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,3	0	0,1 ± 0,5
	% крысят, заходящих в темную камеру	5	7	0	7
Воспроизведение 7-е сут	ЛП захода в темную камеру, с	176,2 ± 16,5	166,6 ± 22,8	174,6 ± 6,6	159,2 ± 30,6
	Время в темной камере, с	1,8 ± 0,4	6,8 ± 1,9 [*]	0,2 ± 0,4 [#]	17,1 ± 4,0 ^{#,*}
	Количество заходов	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,4
	% крысят, заходящих в темную камеру	5	9	5	18
Воспроизведение 14-е сут	ЛП захода в темную камеру, с	169,8 ± 21,0	162,9 ± 30,7	169,3 ± 15,1	141,6 ± 35,9 [#]
	Время в темной камере, с	3,9 ± 1,6	12,9 ± 4,2 [*]	6,9 ± 1,9	30,2 ± 9,8 ^{#,*}
	Количество заходов	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,5 ± 0,6
	% крысят, заходящих в темную камеру	8	11	7	25

^{*} $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы позитивного контроля.

[#] $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы негативного контроля.

^{*} $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-242.

Таблица 4

Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальной презкламписей, получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид, в тесте «Экстраполяционное избегание» на 70-е сут постнатального развития					
Время	Показатель	Группа ($M \pm \sigma$)			
		Без ЭП ($n = 48$)	ЭП + физ. р-р ($n = 59$)	ЭП + РГПУ-242 ($n = 48$)	ЭП + сулодексид ($n = 60$)
Обучение	ЛП двигательной активности, с	7,5 ± 1,1	7,7 ± 1,5	7,1 ± 1,5	6,7 ± 1,3 [#]
	ЛП подныривания, с	65,6 ± 14,3	110,9 ± 22,4 [*]	72,4 ± 14,3 [#]	94,6 ± 9,0 [*]
	% крысят, решивших экстраполяционную задачу	79	49	73	55
Воспроизведение 1-е сут	ЛП двигательной активности, с	6,7 ± 1,9	6,9 ± 1,8	7,8 ± 1,9	6,1 ± 1,6 [*]
	ЛП подныривания, с	55,2 ± 8,2	88,5 ± 11,3 [*]	71,6 ± 12,1 [#]	83,1 ± 10,1 [*]
	% крысят, решивших экстраполяционную задачу	79	59	71	65
Воспроизведение 3-и сут	ЛП двигательной активности, с	6,1 ± 1,5	11,7 ± 2,4 [*]	7,8 ± 1,9 [#]	9,3 ± 1,9 ^{#,*}
	ЛП подныривания, с	36,9 ± 9,4	82,1 ± 11,1 [*]	61,7 ± 9,9 [#]	59,3 ± 11,6 [#]
	% крысят, решивших экстраполяционную задачу	85	57	71	73
Воспроизведение 7-е сут	ЛП двигательной активности, с	12,1 ± 2,5	16,1 ± 4,8 [*]	8,5 ± 1,9 [#]	11,1 ± 2,8 ^{#,*}
	ЛП подныривания, с	33,2 ± 6,3	62,0 ± 12,4 [*]	44,1 ± 7,2 [#]	54,0 ± 8,6 [*]
	% крысят, решивших экстраполяционную задачу	88	71	79	73
Воспроизведение 14-е сут	ЛП двигательной активности, с	12,7 ± 3,1	11,5 ± 2,7	12,4 ± 2,8	14,9 ± 2,6 ^{#,*}
	ЛП подныривания, с	23,4 ± 5,8	52,2 ± 11,2 [*]	35,4 ± 5,4 [#]	48,3 ± 10,3 [*]
	% крысят, решивших экстраполяционную задачу	94	78	88	78

^{*} $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы позитивного контроля.

[#] $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы негативного контроля.

^{*} $p \leq 0,05$ – различия достоверны по критерию Крускала–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-242.

Таким образом, ЭП, вызванная заменой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl, провоцирует изменение поведенческих реакций у потомства в тесте «Открытое поле», на что указывает уменьшение числа пересеченных горизонтальных квадратов, вертикальных стоек и заглядываний в отверстия. Отмечается диссоциация между эмоциональным состоянием и вегетативными проявлениями у крысят, родившихся от самок с ЭП, о чем свидетельствует снижение числа актов кратковременного груминга и увеличение фекальных болюсов по сравнению с потомством, родившемся от самок без ЭП. Отмечается отставание в развитии когнитивных функций у потомства от группы негативного контроля по сравнению с таковыми группы позитивного контроля, на что указывает укорочение ЛП первого захода в темную камеру, увеличение количества заходов и времени, проведенного в темной камере на этапе воспроизведения рефлекса избегания через 3, 7 и 14 сут после обучения в тесте УРПИ. Выявлена более низкая скорость ориентировочных реакций в тесте «Экстраполяционное избавление» и повышенный уровень тревожности у потомства от крыс с ЭП по сравнению с крысятами, рожденными от самок с неосложненной беременностью. Очевидно, что эти изменения вызваны негативным влиянием экспериментальной преэклампсии на формирование психических функций у потомства, связанным с развитием у самок дисфункции эндотелия, что показано нами в ранее проведенных исследованиях [16–18]. Нарушение функции эндотелия проявляется в вазоконстрикции, гиперагрегации и гиперкоагуляции, способствующих нарушению маточно-плацентарного кровообращения и возникновению внутриутробной гипоксии [19, 20].

Вероятно, исследуемое соединение, ограничивает повреждающее действие экспериментальной преэклампсии на организм самки и плода благодаря наличию

у него эндотелиопротекторных свойств, выявленных у многих производных ГАМК. В ранее проведенных исследованиях обнаружено, что производные ГАМК улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, повышают стабильность и мощность функционирования системы синтеза NO, снижают сопротивление и увеличивают эластичность сосудов. Показана антикоагулянтная (увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбопластинового времени, уменьшение уровня фибриногена) и антиагрегантная (возможно, обусловленная увеличением в эндотелиоцитах продукции простаглицина и изменением концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах при ингибировании кальмодулина) активность производных ГАМК

[17, 20, 22]. В совокупности улучшение вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия, вероятно, приводит к нормализации маточно-плацентарного кровообращения и микроциркуляции, снижению повреждающего действия преэклампсии на центральную нервную систему плода. Очевидно, благодаря этому, у потомства от самок с ЭП, получавших в период гестации соединение РГПУ-242, отмечается увеличение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, снижение уровня тревожности в тестах «Открытое поле» и ПКЛ; улучшение когнитивных функций: закрепление информации в памяти, замедление угасания памятного следа в тесте УРПИ, быстрое решение задачи экстраполяционного избавления при воспроизведении навыка избегания аверсивной среды в ТЭИ. Соединение РГПУ-242 по гравидопротекторному действию превосходит препарат сравнения сулодексид.

Выводы

1. Экспериментальная преэклампсия, вызванная заменой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl у самок в период гестации, способствует отставанию психического развития потомства в постнатальном периоде, что проявляется в изменении у них поведенческих реакций, повышении уровня тревожности, нарушении когнитивных функций.

2. Соединение РГПУ-242 улучшает формирование и развитие психических функций у потомства от самок с ЭП: способствует увеличению локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, снижению степени тревожности, оказывает положительное мнемоторное действие.

Литература

1. Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes // J. Pregnancy. 2011. Article ID 214365. doi: 10.1155/2011/214365.
2. Мондоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М. Применение сулодексид в акушерской практике (обзор литературы) // Проблемы репрод. 2008. Т. 14, № 2. С. 73–76.
3. Wang Y., Alexander J.S. Placental pathophysiology in preeclampsia // Pathophysiol. 2000. № 6. P. 261–270.
4. Roberts J.M., Hubel C.A. Oxidative stress in preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. V. 190. P. 1177–1178.
5. Padmini E., Uthra V. Cytoprotective role of HSP70 in preeclamptic trophoblast and its role in programming of cardiovascular disease // ПЛОАВЖ. 2011. V. 2, iss. 6. P. 79–84.
6. Сидорова И.С., Макаров И.О., Блудов А.А. Биофизический профиль плода при гестозе // Росс. вестн. перинат. и педиатрии. 1999. № 1. С. 14–20.
7. Барашичев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2005. 670 с.
8. Абдаладзе Н.С. Моделирование и коррекция психомоторных расстройств новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 25 с.

9. Чиркова И.В., Севостьянова О.Ю., Якубович О.И. Алгоритм прогноза задержки развития плода и предупреждения перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом // Ур. мед. журн. 2007. № 2. С. 17–20.
10. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009. № 7 (4). P. 521–33.
11. Davis E.F., Newton L., Lewandowski A.J., Lazdam M., Kelly B.A., Kyriakou T., Leeson P. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies // *Clinical Science.* 2012. Jul. № 123 (2). P. 53–72. doi: 10.1042/CS20110627.
12. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК. Волгоград: ВолГМУ, 2008. 204 с.
13. Робертус А.И. Эндотелиопротективные свойства ГАМК при недостаточности половых гормонов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Волгоград, 2010. 25 с.
14. Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам // *Фундам. исслед.* 2012. № 4. С. 243–246.
15. Beausejour A., Auger K., St-Louis J., Brochu M. High-sodium intake prevents pregnancy-induced decrease of blood pressure in the rat // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 285. P. 375–383.
16. Карамышева В.И., Иванова Л.Б., Перфилова В.Н. Анализ влияния производных гамма-аминомасляной кислоты на проявления экспериментального гестоза // *Вестник ВолГМУ.* 2011. № 4 (40). С. 30–34.
17. Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Влияние производных ГАМК на функцию эндотелия крыс с экспериментальным гестозом // *Проблемы репрод.* 2012. № 1. С. 28–30.
18. Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Бородин Д.Д. Влияние новых солей фенибута на физическое и психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом // *Эксперимент. и клинич. фармакология.* 2012. Т. 75, № 3. С. 18–20.
19. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. Влияние производных ГАМК на антитромботическую функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у животных с экспериментальным гестозом // *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция.* 2012. № 2. С. 61–65.
20. Тюренков И.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Лебедева С.А. Изменение показателей гемостаза у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производных ГАМК // *Журн. акушерства и жен. болезней.* 2012. № 4. С. 119–123.
21. Воронков А.В. *Эндотелиальная дисфункция и пути ее фармакологической коррекции:* автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2011. 46 с.
22. Ледяев М.Я. Влияние новых соединений – производных гамма-аминомасляной кислоты на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1986. 23 с.

Поступила в редакцию 16.02.2014 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

Тюренков Иван Николаевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ (г. Волгоград).

Перфилова Валентина Николаевна (✉) – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолГМУ (г. Волгоград).

Михайлова Людмила Ивановна – аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ (г. Волгоград).

Жакупова Гульнара Александровна – канд. пед. наук, докторант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ (г. Волгоград).

Лебедева Светлана Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории синтеза противовирусных средств НИИ фармакологии ВолГМУ (г. Волгоград).

✉ **Перфилова Валентина Николаевна**, тел. 8-905-390-4545; e-mail: vnperfilova@mail.ru

DEVIATIONS IN MENTAL DEVELOPMENT OF THE OFFSPRING OF RATS WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA AND THEIR CORRECTION BY NEW DERIVATIVE OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID

Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Mikhailova L.I., Zhakupova G.A., Lebedeva S.A.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of investigation was to study the effect of a gamma-aminobutyric acid's derivative – a compound

RGPU-242 – on the mental development of the rat's offspring with experimental preeclampsia. Famel's preeclampsia was modeled by replacing the drinking water of 1.8% sodium chloride solution from 7th to the 21th day of gestation. Locomotion, indicative and emotional activity and cognitive functions in progeny were recorded on "Open field", "One-way step-down inhibitory ("passive") avoidance", "Elevated plus maze" and "Test of extrapolative escape" tests in different periods of postnatal development. Found that the compound RGPU-242 has gravidoprotective effect, improves formation and development of mental functions in the offspring.

KEY WORDS: experimental preeclampsia, mental development, derivative of gamma-aminobutyric acid.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 56–62

References

- Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *J. Pregnancy*. 2011. Article ID 214365. doi: 10.1155/2011/214365.
- Mondoeva S.S., Suhanova G.A., Podzolkova N.M. *Russian Journal of Human Reproduction*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 73–76 (in Russian).
- Wang Y., Alexander J.S. Placental pathophysiology in preeclampsia. *Pathophysiol.*, 2000, no. 6, pp. 261–270.
- Roberts J.M., Hubel C.A. Oxidative stress in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, vol. 190, pp. 1177–1178.
- Padmini E., Uthra V. Cytoprotective role of HSP70 in preeclamptic trophoblast and its role in programming of cardiovascular disease. *IIOABJ*. 2011. vol. 2, iss. 6, pp. 79–84.
- Sidorova I.S., Makarov I.O., Bludov A.A. *Russian Gazette of Perinatology and Pediatrics*, 1999, no. 1, pp. 14–20 (in Russian).
- Barashnev Yu.I. *Perinatal neurology*. Moscow, Triada-X Publ., 2005. 670 p. (in Russian).
- Abdaladze N.S. *Modeling and correction of psychomotor disorders of newborns*. Author. dis. cand. med. sci. St. Petersburg, 2011. 25 p. (in Russian).
- Chirkova I.V., Sevost'yanova O.Yu., Yakubovich O.I. *Ural Medical Journal*, 2007, no. 2, pp. 17–20 (in Russian).
- Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2009, no. 7 (4), pp. 521–533.
- Davis E.F., Newton L., Lewandowski A.J., Lazdam M., Kelly B.A., Kyriakou T., Leeson P. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clinical Science*, 2012, Jul., no. 123 (2), pp. 53–72. doi: 10.1042/CS20110627.
- Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. *Cardiovascular and cardioprotective properties of GABA*. Volgograd, VolSMU Publ., 2008. 204 p. (in Russian).
- Robertus A.I. *Endotelioprotective properties at GABA in insufficiency of sex hormones*. Author. dis. cand. bio. sci. Volgograd, 2010. 25 p. (in Russian).
- Bagmetova V.V., Krivickaja A.N., Tyurenkov I.N., Berestovickaja V.M., Vasil'eva O.S. *Fundamental research*, 2012, no. 4, pp. 243–246 (in Russian).
- Beausejour A., Auger K., St-Louis J., Brochu M. High-sodium intake prevents pregnancy-induced decrease of blood pressure in the rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, vol. 285, pp. 375–383.
- Karamysheva V.I., Ivanova L.B., Perfilova V.N. *Gazette VolSMU*, 2011, no. 4 (40), pp. 30–34 (in Russian).
- Ivanova L.B., Karamysheva V.I., Perfilova V.N., Tyurenkov I.N. *Russian Journal of Human Reproduction*, 2012, no. 1, pp. 28–30 (in Russian).
- Perfilova V.N., Ivanova L.B., Karamysheva V.I., Borodin D.D. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2012, vol. 75, no. 3, pp. 18–20 (in Russian).
- Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Ivanova L.B., Karamysheva V.I. *Regional hemodynamics and microcirculation*, 2012, no. 2, pp. 61–65 (in Russian).
- Tyurenkov I.N., Ivanova L.B., Karamysheva V.I., Lebedeva S.A. *Journal of Obstetrics and women's diseases*, 2012, no. 4, pp. 119–123 (in Russian).
- Voronkov A.V. *Endothelial dysfunction and ways of its pharmacological correction*. Author. dis. doct. med. sci. Volgograd, 2011. 46 p. (in Russian).
- Ledjaev M.Ya. The impact of new compounds – derivatives of gamma-aminobutyric acid on platelet aggregation and blood coagulation. Author. dis. cand. med. sci. Moscow, 1986. 23 p. (in Russian).

Tyurenkov Ivan N., Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

Perfilova Valentina N. (✉), Volgograd State Medical University Volgograd, Russian Federation.

Mikhailova Lyudmila I., Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

Zhakupova Gul'nara A., Volgograd State Medical University Volgograd, Russian Federation.

Lebedeva Svetlana A., Volgograd State Medical University Volgograd, Russian Federation.

✉ **Perfilova Valentina N.**, Ph. +7-905-390-4545; e-mail: vnperfilova@mail.ru