

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

## **Сравнение физического развития и скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства крыс с различными моделями экспериментальных преэклампсий**

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

**Цель исследования:** сравнительное изучение влияния АДМА-подобной преэклампсии (ПЭ) и преэклампсии, модулируемой путем замены питьевой воды на 1,8%-ный раствор NaCl в период гестации у самок, на физическое развитие и скорость формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства. **Методика.** Исследование выполнено на 3 группах беременных крыс в возрасте 3—4 мес. с исходной массой 210—250 г и их потомстве. Были сформированы группы: 1-я контрольная — самки с неосложненной беременностью (n = 6) и их потомство (n = 49); 2-я (1-я опытная — беременные самки с ЭП) (n = 6), вызванной внутрибрюшинным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг с 14-го по 21-й день гестации (АДМА-подобная преэклампсия), и их потомство (n = 35); 3-я — опытная 2-я группа — беременные самки с ЭП (n = 6), модулируемой заменой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl в течение всего периода гестации, и их потомство (n = 45). Изучение физического развития потомства крыс с ЭП проводилось по срокам появления признаков: отлипания ушной раковины, появления волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз. Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов и координацию движений потомства крыс с ЭП оценивали по времени появления опоры на задние конечности, подъема всего тела, ползания, поднимания головы и передних лап, переворачивания в свободном падении и на плоскости, отрицательному геотаксису, реакции на акустический стимул, обонятельной реакции, длительности удержания на горизонтальной сетке. **Результаты.** У потомства самок с ЭП обеих опытных групп установлены более поздние сроки отлипания ушной раковины, прорезывания резцов, появления волосяного покрова по сравнению с соответствующими показателями крысят контрольной группы. Также у потомства крыс в опытных группах выявлено отставание в сроках начала выполнения тестов «переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис», «переворачивание в свободном падении», «избегание обрыва», «мышечная сила», «поднимание головы и передних лап», «опора на задние конечности», «обонятельная реакция», «реакция на акустический стимул» относительно таковых у крысят, рожденных от самок с неосложненной беременностью. **Заключение.** ЭП, модулируемые введением беременным самкам АДМА и заменой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl, вызывают задержку физического развития, отставание в формировании сенсорно-двигательных рефлексов и вестибулярной реакции у потомства.

**Ключевые слова:** экспериментальная преэклампсия, физическое развитие потомства, сенсорно-двигательные рефлексы

**Для цитирования:** Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Лашенцова Л.И., Жакупова Г.А., Лебедева С.А. Сравнение физического развития и скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства от крыс с различными моделями экспериментальных преэклампсий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(3): 10—17.

**Для корреспонденции:** Перфилова Валентина Николаевна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ, e-mail: vnperfilova@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.09.2015

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

## ***Comparison of physical development and rate of formation sensory-motor reflexes offspring of rats with different experimental model of preeclampsia***

Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

**Summary.** A comparative study of the physical development and the rate of formation of sensory-motor reflexes offspring of rats with experimental preeclampsia (EP) was carried out. In the first experimental group EP was modeled intraperitoneal conduct of L-NAME at a dose of 25 mg/kg from 14 to 21 days of gestation, the second experimental group — the replacement of drinking water by 1.8% sodium chloride solution for the entire period of gestation. In the offspring of both groups, there was a delay of physical development, which was reflected in the later timing of the hair coat development, incisor eruption, pinna detachment as compared to the pups in the control group. It also noted the gap in the formation of sensory-motor reflexes and vestibular reactions. This was manifested in the delayed appearance of the olfactory response, auditory sensitivity, later performing tests «righting reflex», «negative geotaxis», «aerial righting reflex», «cliff avoidance», «horizontal wire test», «raising the head and forelegs», «supporting their bodies on hind legs» as compared to the indices of the pups of the female rats with an uncomplicated pregnancy. The most pronounced lag in postnatal development was observed in the offspring of rats with EP, which instead of drinking water was prepared 1.8% sodium chloride during the entire period of gestation. **The purpose.** To make a comparative study of the impact of ADMA-like preeclampsia (PE) and preeclampsia modeled by the replacement of drinking water consumed by female rats during gestation with 1.8% NaCl solution on the physical development and the rate of the maturation of sensory motor reflexes of their offspring. **Methods.** The study was performed on three groups of pregnant female rats aged 3—4 months whose original weight was 210—250 g and their pups. They were divided into three groups: 1: Control group including female rats with an uncomplicated pregnancy (n = 6) and their pups (n = 49); 2. Experimental group 1 — pregnant female rats with PE (n = 6) induced by intraabdominal introduction of L-NAME at a dose of 25 mg/kg from 14 to 21 day of gestation (ADMA-like preeclampsia) and their offspring (n = 35); 3. Experimental group 2 — pregnant female rats with PE (n = 6) modeled by the replacement of drinking throughout gestation with 1.8% NaCl solution and their pups. When studying the physical development of the pups we considered the terms of pinna detachment, hair coat development, incisor eruption and the time when they began to open their eyes. To estimate the rate of the maturation of sensory motor reflexes and motor coordination of the pups of the rats with PE we analyzed the time when they started to support their bodies on hind legs, lift their bodies off the floor, crawl, raise their head and forelegs, show the aerial righting reflex and the righting reflex, negative geotaxis, reactions to auditory and olfactory stimuli as well as the time they managed to stay on the horizontal wire. **Results.** The pups of the female rats with PE of both experimental groups were found to have later pinna detachment, incisor eruption and hair coat development as compared to the indices of the control group. In addition, the offspring of the experimental groups demonstrated a delay in the performance of the following tests: «righting reflex», «negative geotaxis», «aerial righting reflex», «cliff avoidance», «horizontal wire test», «raising the head and forelegs», «supporting their bodies on hind legs», «reaction to an olfactory stimulus» and «reaction to an auditory stimulus» as compared to the indices of the pups of the female rats with an uncomplicated pregnancy. **Conclusion.** PE induced by the introduction of ADMA to pregnant female rats and by the replacement of drinking water consumed by female rats during gestation with 1.8% NaCl solution causes a delay in physical development, maturation of sensory motor reflexes and vestibular reactions in their offspring.

**Keywords:** experimental pre-eclampsia, physical development of the offspring, sensory-motor reflexes.

**For citation:** Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Lashhenova L.I., Zhakupova G.A., Lebedeva S.A. Comparison of physical development and rate of formation sensory-motor reflexes offspring of rats with different experimental model of preeclampsia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (3): 10—17. (in Russ).

**For correspondence:** Valentina N. Perfilova, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher Research Institute of Pharmacology of Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation, e-mail: vnperfilova@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### **Information about authors:**

Tyurenkov I.N. [Http://orcid.org/0000-0001-7574-3923](http://orcid.org/0000-0001-7574-3923)

Perfilova V.N. <http://orcid.org/0000-0002-2457-8486>

Received 15.09.2015

## Введение

У детей, родившихся от матерей, перенесших преэклампсию (ПЭ), перинатальная заболеваемость встречается 78% случаев, а смертность в 3—4 раза превышает популяционную. В результате ПЭ может наблюдаться гипоперфузия маточно-плацентарного комплекса и гипоксия, вызывающие плацентарную недостаточность, снижение содержания амниотической жидкости, маленький для гестационного возраста размер плода (small gestational age, SGA), низкую массу тела при рождении [1] и различные патологии постнатального развития [2, 3].

Несмотря на широкий спектр фармакологических препаратов, применяемых для снятия симптомов ПЭ и корригирующих нарушения наблюдаемые у детей, рожденных матерями с этим осложнением беременности, эффект далеко не всегда удовлетворяет требованиям врачей клинической практики. Для поиска новых эффективных лекарственных веществ нужны адекватные экспериментальные модели преэклампсий, отражающие отклонения в постнатальном развитии потомства.

В исследованиях широко используется экспериментальная модель преэклампсии, вызванная внутрибрюшинным введением N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) — ADMA (асимметричный диметиларгинин) — подобная модель ПЭ [4—6]. ADMA — физиологический ингибитор e-NOS (эндотелиальной синтазы оксида азота), он блокирует синтез оксида азота и способен легко вовлекаться в патологические реакции, связанные со свободнорадикальным окислением в организме матери и развитии эндотелиальной дисфункции, являющейся ключевым звеном в патогенезе ПЭ, приводящей к снижению кровообращения в маточно-плацентарном комплексе, возникновению гипоксии и развитию нарушений внутриутробного развития плода. Неселективный блокатор NO-синтаз — L-NAME — моделирует состояние, сходное с повышенным содержанием ADMA в крови, он подавляет выработку NO, что приводит к повышению вазоконстрикции, увеличению артериального давления, нарушению целостности эндотелия сосудов и развитию ПЭ.

В 2007 г. Beausejour A. и соавт. была предложена легко воспроизводимая модель преэклампсии, вызванная заменой питьевой воды на 1,8% раствора хлорида натрия с 14-го дня гестации до родов. В настоящее время она достаточно часто используется в экспериментах.

*Цель исследования* — сравнительное изучение влияния ADMA-подобной преэклампсии (ПЭ) и преэклампсии, модулируемой путем замены питьевой воды на 1,8%-ный раствор NaCl в период гестации,

на физическое развитие и скорость формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства.

## Методика

Исследование выполнено на беременных крысах в возрасте 3—4 мес. с исходной массой 210—250 г и их потомстве.

Крысы были разделены на 3 группы по 6 животных в каждой:

- 1-я группа (контроль — самки с неосложненной беременностью и их потомство (n = 49));
- 2-я (опытная группа 1) — беременные самки с экспериментальной преэклампсией, вызванной внутрибрюшинным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг с 14-го по 21-й день гестации (ADMA-подобная преэклампсия) [7, 6] и их потомство (n = 35);
- 3-я (опытная группа 2) — беременные самки с ЭП, модулируемой заменой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl в течение всего срока гестации [8], и их потомство (n = 45).

Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область) и содержались в условиях вивария ВолгГМУ на обычном рационе и свободном доступе к воде. Уход за ними осуществляли согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [The European Convention, 1986]. Работа выполнена в соответствии с заключением Регионального Независимого Этического Комитета (ГУ Волгоградский Медицинский Научный Центр): протокол № 176-2013 от 28 июня 2013 г.

Физическое развитие потомства крыс с ЭП оценивали по срокам: отлипания ушной раковины, появления волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз.

Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов и координацию движений потомства крыс с ЭП оценивали по времени появления следующих признаков: опора на задние конечности, подъем всего тела, ползание, поднимание головы и передних лап, переворачивание в свободном падении и на плоскости, отрицательный геотаксис, реакция на акустический стимул, обонятельная реакция, длительность удержания на горизонтальной сетке. Все тесты воспроизводились по рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [9].

Тест «Перевоорачивание на плоскости» проводили на плоской поверхности со 2-х сут. после рождения. Крысят укладывали на спину и фиксировали факт возвращения в нормальное положение на все 4 лапы. Тест считался выполненным, если крысята возвращались на все лапы в течение 30 с.

Тест «Отрицательный геотаксис» проводили с 5-х сут. постнатального периода. Крысят помещали на наклонную плоскость (25°) головой вниз. Рефлекс считался сформированным, если крысята поворачивались на 180°.

Тест «Избегание обрыва» проводили с 6-х сут. послеродового периода. Крысят клали на стол таким образом, чтобы передние лапы касались края стола. Формирование рефлекса считалось завершенным, если в течение 10 с они отползали от края.

Тест «Перевоорачивание в свободном падении» проводили на 17-е сут. после рождения. Крысят держали спиной вниз на высоте 60 см над мягкой поверхностью и быстро отпускали. Визуально регистрировали, переворачиваются ли крысята в воздухе, чтобы упасть на все 4 лапы.

Реакцию на акустический стимул регистрировали визуально с 8-х сут. после рождения. Крысят помещали на небольшую площадку в звукоизолированной клетке. Рефлекс считался сформированным, если животное реагировало на акустический стимул (хлопок в ладоши).

Обонятельная реакция изучалась с 10-х сут. постнатального периода. Животное помещали на середину рейки шириной 6 см, которую клали на 2 клетки (одну — пустую, другую — с потомством и матерью, в которой детеныши содержались перед исследованием). Рефлекс фиксировался, если крысенок двигался по направлению к своей клетке.

Поднимание головы и передних лап, ползание, опора на задние конечности и подъем всего тела, регистрировались визуально при помещении крысят на плоскую поверхность, начиная с 8-х, 9-х, 13-х сут. соответственно.

Мышечную силу и тонус мышц у животных оценивали на 15-е сут. постнатального периода по време-

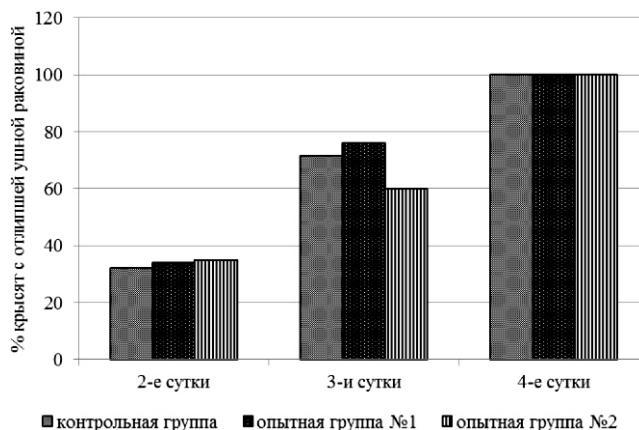


Рис. 1. Сроки отпадения ушной раковины у потомства самок с экспериментальными преэклампсиями.

ни удержания на горизонтальной сетке. Животное помещали на густую проволочную сетку и сразу же переворачивали ее на 180°. Регистрировали время с момента посадки до момента падения с сетки. В каждом сеансе тест повторяли трижды.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». После проверки выборок на нормальность распределения по W-критерию Шапиро—Уилка применяли H-критерий Крускала—Уоллиса, Сигела—Кастеллана. Для сравнения данных с альтернативной формой реакции использовался точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M — выборочное среднее,  $\sigma$  — стандартное отклонение от среднего [10].

### Результаты и обсуждение

При изучении влияния ЭП на физическое развитие потомства выявлено, что отпадение ушной раковины в 100% случаев у крысят всех исследуемых групп отмечается на 4-е сут. постнатального периода, однако у потомства 2-й опытной группы на 3-и сут. наблюдалось незначительное отставание как от контрольной группы, так и от 1-й опытной (рис. 1).

Таблица 1

Сроки прорезывания резцов у потомства самок с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят с прорезавшимися резцами				
	6-е сут.	7-е сут.	8-е сут.	9-е сут.	10-е сут.
Контрольная группа (n = 56)	11 / 19,6	45 / 80,4	53 / 94,6	54 / 96,4	56 / 100
1-я опытная группа (n = 42)	2 / 4,7*	17 / 40,4*	25 / 59,2*	38 / 90,4	42 / 100
2-я опытная группа (n = 59)	0 / 0,0#	19 / 32,2*	27 / 46,6*	29 / 52,7**	59 / 100

Примечание. \* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ); # — изменения статистически значимы относительно потомства 1-й опытной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ )



Сроки открытия глаз у потомства самок с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят, открывших глаза				
	15-е сут.	16-е сут.	17-е сут.	18-е сут.	19-е сут.
Контрольная группа (n = 56)	11/19,6	28/50,0	43/76,8	53/94,6	56/100
1-я опытная группа (n = 43)	10/23,3	25/58,2	32/74,4	36/83,7	43/100
2-я опытная группа (n = 48)	3/6,3 <sup>#</sup>	27/56,3	36/75,0	45/93,7	48/100

Примечание. <sup>#</sup> — изменения статистически значимы относительно потомства 1-й опытной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

Сроки появления вестибулярной реакции в тесте «Переворачивание на плоскости» у потомства самок с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят, выполнивших тест					
	2-е сут.	3-и сут.	4-е сут.	5-е сут.	6-е сут.	7-е сут.
Контрольная группа (n = 56)	37/66,0	42/75,0	50/89,3	56/100		
1-я опытная группа (n = 46)	20/43,4*	24/53,1*	34/73,9	41/89,1*	45/97,8	46/100
2-я опытная группа (n = 60)	33/55,0	39/65,0	47/78,3	59/98,3	60/100	

Примечание. \* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

Последовательность прорезывания резцов у крысят всех 3-х групп представлена в табл. 1. В обеих опытных группах наблюдалось значительное отставание в появлении данного признака в сравнении с потомством самок контрольной группы, но наиболее выражено оно было во 2-й опытной группе.

Отставание в сроках открытия глаз было отмечено во 2-й опытной группе на 15-е сут., появление исследуемого показателя у 100% животных всех групп происходило на 19-е сут. (табл. 2).

Появление волосяного покрова у потомства крыс контрольной группы отмечено на 5-е сут., у крысят

опытных групп — на 6-е сут. На 4-е сут. в 1-й и 2-й опытных группах крысят с волосяным покровом было в 1,4 ( $p < 0,05$ ) и 1,2 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно меньше, чем в контрольной (рис. 2).

У потомства самок с ЭП выявлена задержка в формировании вестибулярной функции и координации движений, на что указывают более поздние сроки выполнения теста «Переворачивание на плоскости» в 100% случаев по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Отставание в выполнении тестов «Избегание обрыва», «Переворачивание в свободном падении» и «Отрицательный геотаксис» наблюдалось в обеих опытных группах, но наиболее выраженным оно было у крысят, рожденных самками с ЭП, воспроизведенной путем замены питьевой воды на 1,8%-ный раствор хлорида натрия (рис. 3, А, Б, В).

Задержка в формировании двигательных рефлексов потомства самок с ЭП, в большей мере выраженная у животных 2-й опытной группы, также отмечается в тестах «Поднимание головы и передних лап» и при формировании навыка ползания (табл. 4, 5).

Выраженное отставание в появлении опоры на задние конечности и подъеме всего тела также наблюдалось у крысят, рожденных самками с ЭП (табл. 6).

Для оценки мышечной силы у крысят на 1-е сут. после рождения было измерено время удержания на горизонтальной сетке, которое составило в контрольной группе крысят  $125 \pm 16$  с, у потомства животных

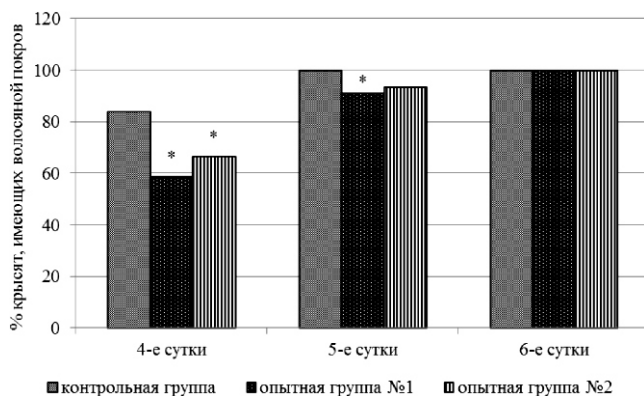


Рис. 2. Сроки появления волосяного покрова у крысят самок с экспериментальными преэклампсиями;

\* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

1-й опытной группы —  $120 \pm 13$  с, у крысят 2-й опытной группы —  $33 \pm 4$  с ( $p < 0,05$ , критерий Крускала—Уоллиса), что свидетельствует о снижении силы и тонуса мышц у потомства самок с осложненной беременностью.

Реакция на акустический стимул у 100% крысят контрольной и 1-й опытной группы отмечалась на 15-е сут., в то время как во 2-й опытной группе — на 18-е сут., но существенное отставание наблюдалось, начиная с 8-х сут. и в течение всего времени наблюдения (табл. 7).

Отмечалось значительное отставание в формировании обонятельной реакции у потомства крыс с обеими формами ЭП по сравнению с контрольной группой (табл. 8).

Таким образом, у потомства самок с ЭП обеих опытных групп наблюдается задержка физического развития, что проявляется в более поздних сроках отлипания ушной раковины, прорезывания резцов, открытия глаз, появления волосяного покрова. Также у крысят, рожденных самками с осложненной беременностью, отмечается отставание в формировании сенсорно-двигательных рефлексов и вестибулярной реакции. Это проявляется в более поздних сроках выполнения тестов «Переворачивание на плоскости», «Отрицательный геотаксис», «Переворачивание в свободном падении», «Избегание обрыва», «Мышечная сила», «Поднимание головы и передних лап», «Опора на задние конечности», «Обонятельная реакция», «Реакция на акустический стимул» по сравнению с потомством самок с неосложненной беременностью.

Преэклампсия, модулируемая путем замены питьевой воды на 1,8% раствор NaCl, оказывает более существенное негативное влияние на плод, чем АДМА-подобная преэклампсия, что выражается в большем отставании потомства этой группы в физическом развитии и сроках формирования сенсорно-двигательных рефлексов. Возможно, это связано с тем, что воздействие производилось в течение всего периода гестации, тогда как в случае с применением L-NAME только с 14-го дня беременности.

Задержка постнатального развития потомства самок с ЭП вероятно связано с нарушением микроциркуляции и повышенным тромбообразованием в плаценте, что ведет к сокращению маточно-плацентарного кровотока, недостаточному обеспечению плода кислородом и питательными веществами, а также неполному и несвоевременному удалению продуктов обмена [11]. Накопление метаболитов и гипоксия могут быть причиной нарушения внутриутробного развития плодов и даже их гибели, а также отклонений в постнатальном онтогенезе.

## Выводы

1. У потомства, рожденного от крыс с экспериментальными преэклампсиями, наблюдается отставание физического развития, о чем свидетельствуют более поздние сроки прорезывания резцов и появления волосяного покрова по сравнению с контрольной группой.

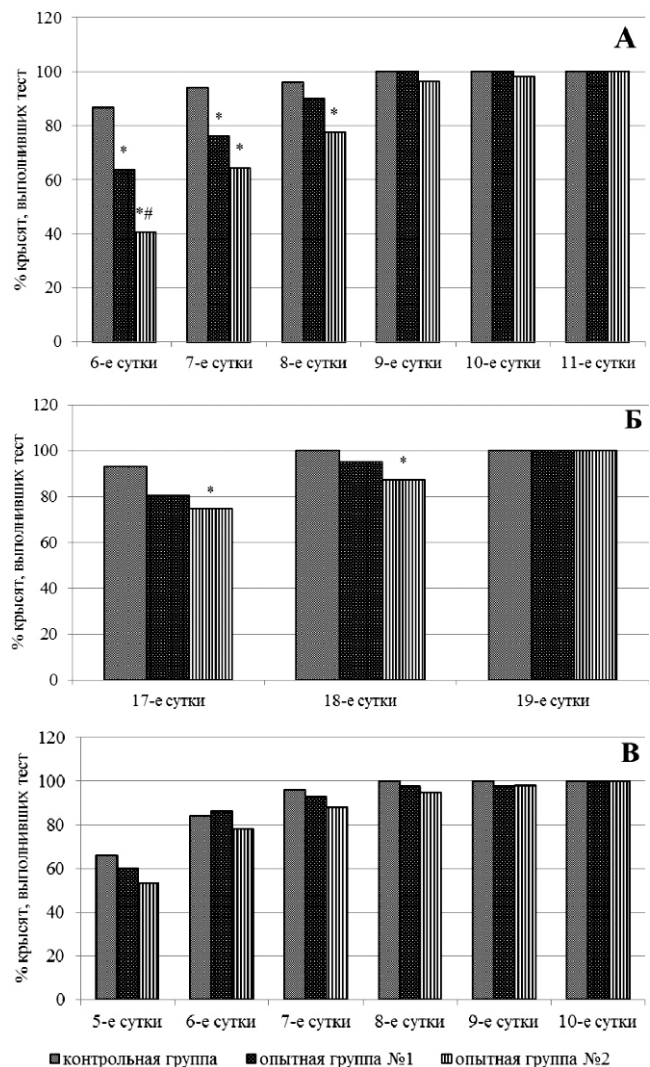


Рис. 3. Сроки формирования вестибулярной реакции у потомства крыс с экспериментальными преэклампсиями в тестах «Избегание обрыва» (А), «Переворачивание в свободном падении» (Б), «Отрицательный геотаксис» (В);

\* — изменения статистически значимы относительно показателей потомства крыс контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ); # — изменения статистически значимы относительно потомства 1-й опытной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

## Поднимание головы и передних лап у потомства крыс с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят, выполнивших тест						
	8-е сут.	9-е сут.	10-е сут.	11-е сут.	12-е сут.	13-е сут.	14-е сут.
Контрольная группа (n = 56)	41/73,2	48/85,7	54/96,4	56/100			
1-я опытная группа (n = 41)	18/43,9*	30/73,2	34/82,9*	37/90,2*	41/100		
2-я опытная группа (n = 52)	15/28,9*	29/55,7*	36/69,2*	42/80,7*	43/82,7*#	56/88,5*	52/100

Примечание. \* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ); # — изменения статистически значимы относительно потомства 1-й опытной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

## Формирование навыков ползания у потомства крыс с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят, выполнивших тест										
	Сроки выполнения теста										
	9-е сут.	10-е сут.	11-е сут.	12-е сут.	13-е сут.	14-е сут.	15-е сут.	16-е сут.	17-е сут.	18-е сут.	19-е сут.
Контрольная группа (n = 56)	15/26,8	31/55,4	45/80,4	56/100							
1-я опытная группа (n = 41)	19/46,3	22/53,6	22/53,6*	26/63,4*	28/68,3*	37/90,2*	41/100				
2-я опытная группа (n = 52)	12/23,1#	15/28,8*#	22/42,3*	25/48,1*	28/53,8*	31/59,6*#	34/65,4*	40/76,9*#	47/90,4*	49/94,2	52/100

Примечание. \* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ); # — изменения статистически значимы относительно потомства 1-й опытной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

## Формирование опоры на задние конечности у потомства крыс с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят, выполнивших тест								
	13-е сут.	14-е сут.	15-е сут.	16-е сут.	17-е сут.	18-е сут.	19-е сут.	20-е сут.	
Контрольная группа (n = 56)	5/8,9	20/35,7	39/69,6	52/92,8	100				
1-я опытная группа (n = 41)	0	6/14,6*	10/24,3*	27/65,8*	34/82,9*	34/82,9*	37/90,2*	41/100	
2-я опытная группа (n = 52)	0	1/1,9*#	13/25*	22/42,3*	38/73,1*	40/76,9*	46/88,5*	100	

Примечание. \* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ); # — изменения статистически значимы относительно потомства 1-й опытной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

## Сроки формирования реакции на акустический стимул у потомства крыс с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят, выполнивших тест										
	Время формирования слуховой чувствительности										
	8-е сут.	9-е сут.	10-е сут.	11-е сут.	12-е сут.	13-е сут.	14-е сут.	15-е сут.	16-е сут.	17-е сут.	18-е сут.
Контрольная группа (n = 56)	14/25	37/66,1	40/71,4	41/73,2	43/76,8	48/85,7	50/89,3	56/100			
1-я опытная группа (n = 41)	3/7,3*	6/15*	11/26,8*	15/36,6*	25/60,9	27/65,8*	34/82,9	41/100			
2-я опытная группа (n = 52)	1/1,9*	4/7,6*	16/30,7*	26/50*	31/59,6	32/61,5*	34/65,3*	40/76,9*#	46/88,5*	46/88,5*	52/100

Примечание. \* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ); # — изменения статистически значимы относительно потомства 1-й опытной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

## Сроки формирования обонятельной реакции у потомства крыс с экспериментальными преэклампсиями

Группа животных	К-во / % крысят, выполнивших тест							
	10-е сут.	11-е сут.	12-е сут.	13-е сут.	14-е сут.	15-е сут.	16-е сут.	17-е сут.
Контрольная группа (n = 56)	27/48,2	40/71,4	49/87,5	52/92,86	52/92,86	54/96,43	56/100	
1-я опытная группа (n = 41)	6/14,6*	14/34,2*	22/53,7*	33/80,5	35/85,4	40/97,6	40/97,6	41/100
2-я опытная группа (n = 52)	14/26,9*	21/40,4*	29/55,8*	38/73,1*	38/73,1*	42/80,1*	43/82,7*	52/100

Примечание. \* — изменения статистически значимы относительно потомства контрольной группы по точному критерию Фишера ( $p < 0,05$ ).

2. Выявлена задержка формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства самок с ЭП по сравнению с крысятами контрольной группы, на что указывают более поздние сроки выполнения тестов: «Переворачивание на плоскости», «Отрицательный геотаксис», «Избегание обрыва», «Переворачивание в свободном падении», «Реакция на акустический стимул», «Обоняние», «Поднимание головы и передних лап», «Опора на задние конечности», «Мышечная сила».

3. Наиболее выраженная задержка постнатального развития наблюдается у потомства крыс с ЭП, вызванной заменой питьевой воды на 1,8%-ный раствор NaCl с 1-го дня гестации по сравнению с ADMA-подобной преэклампсией.

### References

1. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005; 365 (9461): 785-99.
2. Miettola S., Hovi P., Andersson S., Strang-Karlsson S., Pouta A., Laivuori H., et al. Maternal preeclampsia and bone mineral density of the adult. *Am J Obstetrics and Gynecology*. 2013; 209 (5): 1519-22.
3. Ogland B., Nilsen S.T., Forman M.R., Vatten L.J. Pubertal development in daughters of women with pre-eclampsia. *Archives of disease in childhood*. 2011; 7 (96(8)): 740-3.
4. Gureev V.V., Aljohin S.A., Dolzhikov A.A., Mostovoj A.S. Correction ADMA-like preeclampsia in the experiment. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2012; 1: 14-9. (in Russian)
5. Pokrovskij M.V., Filippenko N.G., Korokin M.V., Gureev V.V., Pokrovskaja T.G., Barsuk A.A. et al. Realities and perspectives of pharmacological correction «ADMA-eNOS»-associated pathways in preeclampsia. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2010; 6(6): 882-7. (in Russian)
6. Pokrovskij M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaja T.G., Gladchenko M.P., Artjushkova E.B., Pashin E.N. et al. The methodical approach for quantitative evaluation of the endothelial dysfunction in L-NAME-induced model of nitric oxide deficiency in experiment. *Kubanskiy nauchno-medicinskiy vestnik*. 2006; 10: 72-7. (in Russian)
7. Ribeiro M.O., Antunes E., De-Nucci G., Lovisolo S.M., Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension*. 1992; 20: 298-303.
8. Beausejour A., Bibeau K., Lavoie J.C. Placental oxidative stress in a rat model of preeclampsia. *Placenta*. 2007; 28 (1): 52-8.
9. Durnev A.D., Smol'nikova N.M., Skosyreva A.M., Nemova E.P., Solomina A.S., Shrede O.V. et al. Guidelines for the study of reproductive toxicity of drugs. In book.: Mironov A.N., ed. *Guidelines for pre-clinical studies of drugs [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv]* P.1. Moscow: Grif i K; 2012; 80-94. (in Russian)
10. Agafonov A.A., Piotrovskij V.K. Program M-INR assess systemic pharmacokinetic parameters by model-independent method of statistical moments. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*. 1991; 10: 16. (in Russian)
11. Koval' S.B., Kovalenko T.N., Seredenko M.M. Intratombotsitarnye changes in pregnancies complicated by EPH-preeclampsia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2003; LII (1): 76-9. (in Russian)

### Сведения об авторах:

Тюренок Иван Николаевич, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, зав. каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ

Лашенцова Людмила Ивановна, науч. сотр. лаб. фармакологии сердечно-сосудистых средств «НИИ фармакологии» ВолгГМУ

Жакупова Гульнара Александровна, канд. пед. наук, докторант каф. фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ

Лебедева Светлана Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. синтеза противовирусных средств «НИИ фармакологии» ВолгГМУ, e-mail: vnperfilova@mail.ru