

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

Волгоградский государственный медицинский университет, Российская Федерация

## Сравнительное изучение влияния новых производных нейроактивных аминокислот на постнатальное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом

**Цель исследования:** изучить влияние производных  $\gamma$ -аминомасляной и глутаминовой кислоты на постнатальное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом. **Методы:** эксперименты выполнены на 35 белых беспородных крысах-самках в возрасте 5–7 мес массой 220–240 г и их потомстве (284 особи). Экспериментальный гестоз моделировали заменой питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида беременным самкам с 7-х по 21-е сут гестации. Производное глутаминовой кислоты — соединение РГПУ-135 в дозе 26 мг/кг, производное  $\gamma$ -аминомасляной кислоты — соединение РГПУ-242 в дозе 23 мг/кг и препарат сравнения сулодексид в дозе 30 мг/кг вводили самкам перорально ежедневно с 7-х сут гестации и до родов. Оценивали показатели физического развития потомства, сенсорно-двигательных рефлексов, психических функций. **Результаты:** установлено, что экспериментальный гестоз вызывает задержку физического развития и созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства, на что указывают более поздние сроки прорезывания резцов и открытия глаз, появления реакции на аудио- и обонятельные стимулы, формирования вестибулярной устойчивости и координации движений по сравнению с крысками от самок с физиологической беременностью. У потомства от самок с экспериментальным гестозом отмечается отставание в психическом развитии, о чем свидетельствует снижение ориентировочно-исследовательской активности, обучаемости и памяти, увеличение уровня тревожности. Соединение РГПУ-135 в большей степени способствует улучшению показателей физического развития, увеличению скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов, РГПУ-242 — стимуляции когнитивных функций, сохранности памятного следа, ориентировочно-исследовательской, спонтанной двигательной активности, снижению уровня тревожности. **Заключение:** производные нейроактивных аминокислот ограничивают негативное действие экспериментального гестоза на потомство.

**Ключевые слова:** экспериментальный гестоз, постнатальное развитие, производные нейроактивных аминокислот.  
(Вестник РАМН. 2014; 9–10: 123–130)

123

### Обоснование

Гестоз — одна из наиболее часто встречающихся патологий, осложняющих беременность. Его распространенность составляет 7–22% и в последние годы имеет

тенденцию к нарастанию. Данный симптомокомплекс рассматривают как ведущую причину перинатальной смертности (2–3%) и заболеваемости новорожденных (около 70%) [1, 2]. Среди основных факторов, лежащих в основе патогенеза гестоза, выделяют дисфункцию эн-

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

Volgograd State Medical University, Russian Federation

### Comparative Study of the Effects of New Neuroactive Amino Acid Derivatives on the Postnatal Development of the Rat's Offspring with Experimental Preeclampsia

**Background:** Our aim was to investigate the effect of derivatives of GABA and glutamate on the postnatal development of the offspring of rats with experimental preeclampsia. **Methods:** The experiments were performed on 35 albino female rats aged 5–7 months, weighing 220–240 g, and their offspring in the amount of 284 individuals. Experimental preeclampsia was modeled by replacing the drinking water by 1.8% NaCl solution to pregnant females from 7 to 21 days of gestation. Glutamic acid — compound RSPU-135 at a dose of 26 mg/kg, GABA derivative — compound RSPU-242 at a dose of 23 mg/kg and the reference drug sulodexide in a dose of 30 mg/kg administered to female orally daily, since the 7th day of gestation prior to delivery. Evaluated the physical development of offspring, sensory-motor reflexes, mental functions. **Results:** It was found that the experimental preeclampsia causes a delay in physical development and maturation of sensory-motor reflexes in the offspring, as indicated by the later periods of eruption of the incisors and eye opening, response to the emergence of audio and olfactory stimuli, forming vestibular stability and coordination of movements compared to pups from females with physiological pregnancy. Offspring from females with experimental preeclampsia were noted for lagging behind in mental development, as evidenced by the decline of the orienting-exploratory activity, learning and memory, increase of anxiety level. Compound RSPU-135, to a greater extent, improves physical development, increases the rate of maturation of sensory-motor reflexes, RSPU-242 — stimulation of cognitive functions, keeping the memory trace, orienting-exploratory, spontaneous locomotor activity, and reduce of anxiety level. **Conclusion:** The neuroactive amino acid derivatives limit the negative effects of experimental preeclampsia on the offspring.

**Key words:** experimental preeclampsia, postnatal development, derivatives of neuroactive amino acid.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 123–130)

дотелия сосудов, характеризующуюся снижением вазодилатирующей, антитромботической, противовоспалительной и антипролиферативной функции. Все это ведет к нарушению плацентарно-плодового кровообращения, гипоксии, задержке развития плода и нередко к внутриутробной гибели [3, 4]. Гипоксические поражения центральной нервной системы вызывают широкий спектр отдаленных психических расстройств у детей: синдром дефицита внимания, детский церебральный паралич с двигательным, когнитивным, коммуникативным и интеллектуальным расстройством, вегетативные и гемодинамические расстройства в подростковом периоде [5–7]. Исходя из этого, весьма актуален поиск веществ, способных предупредить развитие и течение гестоза, уменьшить его негативные последствия для плода.

В ряде работ показано, что производные нейроктивных аминокислот (ПНАА), глутамата и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) обладают вазодилатирующими, антикоагулянтными, антигипоксическими, свойствами, способствуют нормализации микроциркуляции [8]. Приведенные данные позволяют предполагать наличие у ПНАА гравидопротекторных свойств.

Целью исследования было сравнительное изучение влияния гидрохлорида-3-фенил-глутаминовой кислоты (соединения под лабораторным шифром РГПУ-135) и гидрохлорида метилового эфира 3 (пиридил-3)- $\gamma$ -аминомасляной кислоты (соединения под лабораторным шифром РГПУ-242) на постнатальное развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ).

## Методы

### План исследования

Моделирование ЭГ выполняли путем замены питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия с 7-х по 21-е сут гестации [9].

### Описание вмешательства

Показатели физического развития потомства (прорезывание резцов, открытие глаз) регистрировали визуально.

Формирование вестибулярной реакции и координации движений наблюдали в тестах «Избегание обрыва», «Переворачивание в свободном падении», развитие мышечной силы и тонуса — в тесте «Удержание на горизонтальной сетке»; регистрировали появление обонятельной реакции, а также реакции на акустический стимул.

Тест «Избегание обрыва»: крысят клали на стол таким образом, что передние лапы касались края стола. Формирование рефлекса считалось завершенным, если в течение 10 с крысята отползали от края [10].

Тест «Переворачивание в свободном падении»: крысят держали спиной вниз на высоте 60 см над мягкой поверхностью и быстро отпускали. Визуально регистрировали их переворот в воздухе и падение на все 4 лапы [10].

Мышечную силу животных оценивали по времени удержания на горизонтальной сетке. Животное помещали на густую проволочную сетку и сразу же переворачивали ее на 180°. Регистрировали время с момента посадки до момента падения с сетки [10].

Реакция на акустический стимул: крысят помещали на небольшую площадку в звукоизолированной клетке. Рефлекс считался сформированным, если животное реагировало на акустический стимул длительностью 0,3 с [10].

Оценку психических функций потомства от самок с ЭГ осуществляли в ювенильном периоде постнатального онтогенеза с использованием общепринятых тестов: «Открытое поле» (на 40-е сут), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (на 70-е сут), «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ; на 60-е сут), «Тест экстраполяционного избегания» (ТЭИ; на 70-е сут) [10].

### Анализ в подгруппах

Были сформированы следующие группы животных: группа позитивного контроля (беременные самки без ЭГ и их потомство); группа негативного контроля (беременные самки с ЭГ, получавшие физиологический раствор, и их потомство); опытная группа № 1 (беременные самки с ЭГ, получавшие соединение РГПУ-135 в дозе 26 мг/кг, и их потомство); опытная группа № 2 (беременные самки с ЭГ, получавшие соединение РГПУ-242 в дозе 23 мг/кг, и их потомство); опытная группа № 3 (беременные самки с ЭГ, получавшие препарат сравнения сулодексид в дозе 30 мг/кг, и их потомство). Соединения вводили самкам перорально, ежедневно, с 7-х сут гестации и до дня родов.

### Этическая экспертиза

Эксперименты были выполнены в соответствии с заключением этической экспертизы: протокол № 176-2013 от 8 мая 2013 года.

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили в пакете программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США) с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения с применением критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от характера полученных данных применяли точный критерий Фишера, Н-критерий Краскела–Уоллиса, q-критерий Ньюмена–Кейлса. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $\sigma$  — стандартное отклонение от среднего. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Участники исследования

Эксперименты выполнены на 35 белых беспородных крысах-самках в возрасте 4–5 мес массой 220–240 г и их потомстве числом 284 особи, содержащихся в виварии при естественном световом режиме и свободном доступе к поилке и пище, в осенне-зимний период.

### Основные результаты исследования

Анализ физического развития и формирования сенсорно-двигательных реакций показал значительное отставание их у потомства самок с ЭГ по сравнению с группой крысят, родившихся от животных с неосложненной беременностью (табл. 1–4, рис. 1). У потомства от самок с ЭГ, получавших в период беременности соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и препарат сравнения сулодексид, имели место более раннее прорезывание резцов (см. табл. 1), открытие глаз (см. табл. 2), формирование вестибулярной реакции: тест «Избегание обрыва» (см. табл. 3), тест «Переворачивание в свободном падении» (см. табл. 4), а также реакции на акустический стимул (табл. 5); обонятельной реакции (табл. 6); развитие мышечной силы и тонуса: тест «Удержание на горизонтальной сетке» (см. рис.). При этом по ряду показателей

**Таблица 1.** Сроки прорезывания резцов у потомства самок с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-х по 21-е сут гестации

Группа животных	Число крысят с прорезавшимися резцами, %							
	6-е сут	7-е сут	8-е сут	9-е сут	10-е сут	11-е сут	12-е сут	13-е сут
Потомство от самок без ЭГ (n=49)	4,1	12,4	53,1	87,8	100	—	—	—
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р (n=62)	11,3	33,8	67,7	83,9	87,1 <sup>#</sup> (p=0,020)	90,3	95,1	100
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=49)	8,2	26,5	61,2	91,8	100 <sup>*</sup> (p=0,020)	—	—	—
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=60)	21,7	40,7	76,3	96,6 <sup>*</sup> (p=0,045)	100 <sup>*</sup> (p=0,020)	—	—	—
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=64)	18,8	54,7 <sup>#</sup>	78,1	87,5	100 <sup>*</sup> (p=0,020)	—	—	—

*Примечание.* # — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок без ЭГ по точному критерию Фишера, \* — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок с ЭГ по точному критерию Фишера.

**Таблица 2.** Сроки открытия глаз у потомства от самок с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-х по 21-е сут гестации

Группа животных	Число крысят, открывших глаза, %						
	13-е сут	14-е сут	15-е сут	16-е сут	17-е сут	18-е сут	19-е сут
Потомство от самок без ЭГ (n=49)	0	8,2	40,8	85,7	95,9	100	—
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р (n=61)	0	3,3	19,7 <sup>#</sup> (p=0,020)	36,7 <sup>#</sup> (p=0,000)	53,3 <sup>#</sup> (p=0,000)	80 <sup>#</sup> (p=0,001)	100
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=49)	4,0	18,4 <sup>*</sup>	44,9 <sup>*</sup> (p=0,004)	63,2 <sup>*</sup> (p=0,007)	100 <sup>*</sup> (p=0,015)	—	—
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=59)	0	1,7	23,7	69,5 <sup>*</sup> (p=0,005)	98,3 <sup>*</sup> (p=0,001)	100 <sup>*</sup> (p=0,001)	—
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=52)	0	1,6	25,4	60,3 <sup>*</sup> (p=0,006)	80,6 <sup>*</sup> (p=0,020)	98,4 <sup>*</sup> (p=0,002)	100

*Примечание.* # — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок без ЭГ по точному критерию Фишера, \* — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок с ЭГ по точному критерию Фишера.

**Таблица 3.** Сроки формирования вестибулярной реакции (тест «Избегание обрыва») у потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-х по 21-е сут гестации

Группа животных	Число крысят, выполнивших тест, %				
	6-е сут	7-е сут	8-е сут	9-е сут	10-е сут
Потомство от самок без ЭГ (n=49)	89,8	100	—	—	—
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р (n=61)	55,7 <sup>#</sup> (p=0,001)	81,9 <sup>#</sup> (p=0,001)	86,8	93,5	100
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=49)	75,5 <sup>*</sup> (p=0,009)	89,8	100 <sup>*</sup> (p=0,083)	—	—
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=60)	80 <sup>*</sup> (p=0,062)	88,1	98,3 <sup>*</sup> (p=0,034)	100	—
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=64)	87,5 <sup>*</sup> (p=0,001)	100 <sup>*</sup> (p=0,001)	—	—	—

*Примечание.* # — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок без ЭГ по точному критерию Фишера, \* — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок с ЭГ по точному критерию Фишера.

**Таблица 4.** Формирование вестибулярной функции в тесте «Переворачивание в свободном падении» у потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-х по 21-е сут гестации

Группа животных	Число крысят, выполнивших тест, %			
	17-е сут	18-е сут	19-е сут	20-е сут
Потомство от самок без ЭГ (n=49)	97,9	100	—	—
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р (n=60)	66,7 <sup>#</sup> (p=0,001)	78,3 <sup>#</sup> (p=0,000)	86,7	100
Потомство от самок с ЭГ+ РГПУ-135 (n=49)	97,9 <sup>*</sup> (p=0,004)	100 <sup>*</sup> (p=0,000)	—	—
Потомство от самок с ЭГ+ РГПУ-242 (n=59)	86,4 <sup>*</sup> (p=0,001)	100 <sup>*</sup> (p=0,000)	—	—
Потомство от самок с ЭГ+ сулодексид (n=62)	96,8 <sup>*</sup> (p=0,004)	100 <sup>*</sup> (p=0,000)	—	—

*Примечание.* # — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок без ЭГ по точному критерию Фишера, \* — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок с ЭГ по точному критерию Фишера.

**Таблица 5.** Сроки формирования реакции на акустический стимул у потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-х по 21-е сут гестации

Группа животных	Число крысят, выполнивших тест, %					
	8-е сут	9-е сут	10-е сут	11-е сут	12-е сут	13-е сут
Потомство от самок без ЭГ (n=49)	77,5	93,8	100	—	—	—
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р (n=61)	31,1 <sup>#</sup> (p=0,000)	37,7 <sup>#</sup> (p=0,000)	44,3 <sup>#</sup> (p=0,000)	80,2	83,6	100
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=49)	93,8* (p=0,000)	95,9* (p=0,000)	100* (p=0,000)	—	—	—
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=59)	67,8* (p=0,001)	91,5* (p=0,000)	98,3* (p=0,000)	100* (p=0,001)	—	—
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=64)	56,2	81,5* (p=0,000)	98,4* (p=0,000)	100* (p=0,001)	—	—

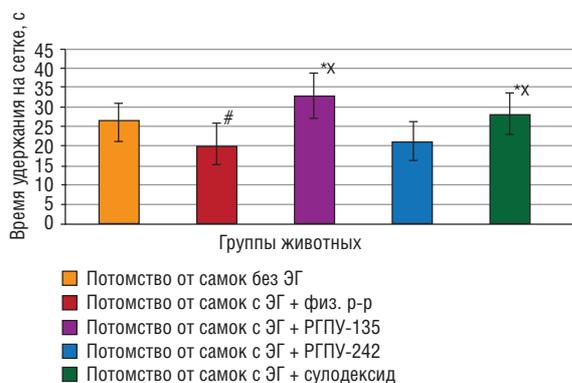
*Примечание.* # — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок без ЭГ по точному критерию Фишера, \* — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок с ЭГ по точному критерию Фишера.

**Таблица 6.** Сроки формирования обонятельной реакции у потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-х по 21-е сут гестации

Группа животных	Число 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
Потомство от самок без ЭГ (n=49)	18,3	51,0	87,7	95,9	100	—	—	—
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р (n=61)	26,2	34,4	52,4 <sup>#</sup> (p=0,001)	57,3 <sup>#</sup> (p=0,000)	65 <sup>#</sup> (p=0,000)	83,3	98,3	100
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n=49)	22,4	40,8	60,4	77,1* (p=0,041)	83,3* (p=0,048)	100* (p=0,002)	—	—
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n=59)	20,3	38,9	66,1	74,5	86,4* (p=0,009)	93,2	100	—
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n=63)	33,4	44,4	73,0* (p=0,025)	88,8* (p=0,001)	96,8* (p=0,000)	100* (p=0,001)	—	—

*Примечание.* # — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок без ЭГ по точному критерию Фишера, \* — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок с ЭГ по точному критерию Фишера.

126



**Рис.** Время удержания на горизонтальной сетке потомства от самок с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид с 7-х по 21-е сут гестации.

*Примечание.* #  $p=0,006$  — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок без ЭГ (критерий Краскела–Уоллиса), \*  $p=0,003$  — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства от самок с ЭГ (критерий Краскела–Уоллиса), x  $p=0,004$  — изменения статистически значимы в сравнении с показателем потомства, рожденного от самок с ЭГ + РГПУ-242 (критерий Краскела–Уоллиса).

крысята, родившиеся от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-135, превосходили таковые у крысят от самок с ЭГ, которым в период беременности вводили соединение РГПУ-242.

В тесте «Открытое поле» на 40-е сут постнатального периода было установлено, что у крысят, рожденных от самок с ЭГ, локомоторная и ориентировочно-исследовательская активность была ниже по сравнению с потомством от самок с неосложненной беременностью, о чем свидетельствует уменьшение числа пересеченных квадратов установки ( $p=0,000$ ), число вертикальных стоек и заглядываний в отверстия ( $p=0,009$ ). Число болюсов у крысят группы негативного контроля было больше ( $p=0,011$ ), а актов кратковременного груминга — статистически недостоверно меньше, чем у потомства группы позитивного контроля, что указывает на диссоциацию между эмоциональным состоянием и вегетативными проявлениями. У потомства от самок с ЭГ, получавших соединения РГПУ-242 и сулодексид, наблюдали увеличение показателей двигательной и исследовательской активности, а также уменьшение числа фекальных болюсов в сравнении с негативным контролем. В опытной группе № 1 горизонтальная двигательная и ориентировочно-исследовательская активность животных оказалась несколько ниже ( $p=0,002$ ), чем в опытной группе № 2 (табл. 7).

В тесте ПКЛ на 70-е сут постнатального периода было отмечено, что крысята, рожденные от самок с ЭГ, меньше времени проводили в открытых рукавах установки относительно группы позитивного контроля ( $p=0,000$ ). У них также зарегистрировано меньшее число свешиваний с открытых рукавов ( $p=0,000$ ). У потомства от самок с ЭГ, получавших во время гестации соединения РГПУ-242 и сулодексид, происходило увеличение времени нахождения в открытых рукавах установки и уменьшение — в закрытых, что свидетельствует о меньшем уровне тревожности у крысят данной группы по

**Таблица 7.** Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, в тесте «Открытое поле» на 40-е сут постнатального периода

Группы животных	ГДА	ОИА	Время нахождения в ЦЗ, с	Число выходов в ЦЗ	Груминг короткой	Болосы
Потомство от самок без ЭГ ( $n=48$ )	47,6±9,5	19,5±4,8	5,3±1,6	1,5±0,8	2,5±1,2	2,0±1,0
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р ( $n=58$ )	35,5±8,7* ( $p=0,000$ )	16,7±2,6* ( $p=0,009$ )	3,1±0,8* ( $p=0,020$ )	0,6±0,5* ( $p=0,000$ )	2,1±0,9	2,6±0,7* ( $p=0,011$ )
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 ( $n=46$ )	38,5±7,4	16,3±2,6	2,2±0,9# ( $p=0,035$ )	0,5±0,5	2,3±0,9	1,9±0,6# ( $p=0,000$ )
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 ( $n=47$ )	46,5±10,9#^ ( $p=0,000$ )	19,3±2,8#^ ( $p=0,012$ )	3,5±1,3^ ( $p=0,015$ )	0,8±0,4	1,5±0,6#^ ( $p=0,046$ )	2,1±0,3# ( $p=0,046$ )
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид ( $n=52$ )	42,3±9,3# ( $p=0,001$ )	18,7±4,4	2,4±0,4#^ ( $p=0,030$ )	0,7±0,5	3,1±0,9#^ ( $p=0,000$ )	1,9±0,3# ( $p=0,000$ )

*Примечание.* ГДА — горизонтальная двигательная активность, ОИА — ориентировочно-исследовательская активность, ЦЗ — центральная зона. \* — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок без ЭГ, # — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок с ЭГ, ^ — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-135, × — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-242.

**Таблица 8.** Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на 70-е сут постнатального периода

Группы животных	Число заходов в ОР	Время в ОР, с	Свешивания в ОР	Число заходов в ЗР	Время в ЗР, с
Потомство от самок без ЭГ ( $n=48$ )	2,6±0,7	50,4±11,6	5,5±1,5	3,4±1,0	105,5±9,9
Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р ( $n=49$ )	3,1±0,9^^ ( $p=0,014$ )	38,5±8,4** ( $p=0,000$ )	3,9±1,5* ( $p=0,000$ )	3,9±0,9* ( $p=0,004$ )	116,5±13,9** ( $p=0,000$ )
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 ( $n=39$ )	2,3±0,6	37,5±5,2	3,9±1,2	3,7±0,5	118,6±7,2
Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 ( $n=42$ )	3,3±1,1^ ( $p=0,000$ )	52,6±11,7#^^ ( $p=0,000$ )	5,0±1,8#^ ( $p=0,000$ )	3,7±0,9	99,4±12,7#^^ ( $p=0,000$ )
Потомство от самок с ЭГ + сулодексид ( $n=51$ )	2,9±0,9^ ( $p=0,004$ )	45,6±13,9#^^ ( $p=0,000$ )	4,5±1,7	3,7±1,3	108,7±22,8#^^ ( $p=0,000$ )

*Примечание.* ЗР — закрытые рукава, ОР — открытые рукава. \* — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок без ЭГ, \*\* — изменения статистически значимы по критерию Ньюмена–Кейлса относительно потомства от самок без ЭГ, # — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок с ЭГ, ^^ — изменения статистически значимы по критерию Ньюмена–Кейлса относительно потомства от самок с ЭГ, ^ — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ + РГПУ-135, ^^ — изменения статистически значимы по критерию Ньюмена–Кейлса относительно группы ЭГ+РГПУ-135, × — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ + РГПУ-242, ^^ — изменения статистически значимы по критерию Ньюмена–Кейлса относительно группы ЭГ+РГПУ-242.

сравнению с негативным контролем. Отличий в поведении между потомством самок, получавших соединение РГПУ-135, и негативным контролем не зафиксировано (табл. 8).

В тесте УРПИ на 60-е сут постнатального периода при формировании и проверке сохранности памятного следа на 1, 3, 7 и 14-е сут после обучения процент потомства от самок с ЭГ, заходящих в темную камеру, был значительно больше, чем в группе позитивного контроля. Под влиянием соединения РГПУ-242 наступало улучшение долговременной памяти у потомства от самок с ЭГ, что выражалось увеличением латентного периода захода в темный отсек ( $p=0,004$ ), а также уменьшением числа крысят, заходивших в темную камеру при воспроизведении навыка, и времени, проведенного в ней ( $p=0,000$ ). Сохранность памятного следа у потомства от самок с ЭГ, получавших соединение РГПУ-135, была сходной с таковой в группе негативного контроля (табл. 9).

В тесте «Экстраполяционное избавление» на 70-е сут постнатального периода процент крысят, решивших задачу избавления от авersiveивой среды, в группе с ЭГ был ниже, чем в группе позитивного контроля, и при обучении, и при воспроизведении навыка. Во всех опытных группах число особей, справившихся с задачей, было выше, чем в группе потомства от самок с ЭГ, получавших физио-

логический раствор. На этапе обучения у потомства от крыс, получавших в период беременности соединение РГПУ-242, латентный период подныривания был меньше, чем у крысят, рожденных от самок, получавших соединение РГПУ-135 и сулодексид. При воспроизведении навыка ЛП подныривания во всех опытных группах практически сравнялся и был меньше, чем в группе негативного контроля, что может свидетельствовать о более высокой скорости ориентировочных реакций у них (табл. 10).

### Обсуждение

Проблема гестозов — одна из причин перинатальных нарушений у матери, плода и новорожденного, приводящая к неблагоприятным последствиям для их здоровья в постнатальном периоде и в последующие годы жизни, является актуальной, о чем свидетельствует высокая частота их встречаемости (16–21%) [11–13].

В настоящее время ведущую роль в патогенезе гестоза отводят эндотелиальной дисфункции [11, 14, 15], триггерными механизмами которой могут быть оксидативный стресс, гипоксия, гипергомоцистеинемия и другие факторы [14, 16]. Дисфункция эндотелия характеризуется генерализованным вазоспазмом, гиперкоагуляцией, ус-

Таблица 9. Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединения РГПУ-135, РГПУ-242 и сулодексид, в тесте «Условная реакция пассивного избегания» на 60-е сут постнатального периода

Время	Показатели	Группа (M ± σ)				
		Потомство от самок без ЭГ (n = 37)	Потомство от самок с ЭГ + физ. р-р (n = 45)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n = 34)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n = 38)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n = 55)
Обучение	ЛП захода в ТК, с	38,6±10,1	39,8±9,6	50,5±13,4	44,2±9,7	34,7±7,4
Воспроизведение 1-е сут	ЛП захода в ТК, с	180,0	180,0	175,1±6,1* (p = 0,002)	180,0^ (p = 0,004)	177,3±7,1#* (p = 0,002)
	Время в ТК, с	0	0	3,1±1,2* (p = 0,000)	0^ (p = 0,000)	2,0±0,9#* (p = 0,000)
	Число заходов	0	0	0,09±0,3	0	0,03±0,2
	Число крысят, заходящих в ТК, %	0	0	6	0	2
Воспроизведение 3-и сут	ЛП захода в ТК, с	178,4±7,3	170,0±25,3* (p = 0,003)	166,5±19,5	180,0#^ (p = 0,000)	169,1±19,3#* (p = 0,046)
	Время в ТК, с	0,4±0,4	6,2±2,2* (p = 0,000)	6,6±1,5	0#^ (p = 0,000)	10,2±4,0#* (p = 0,007)
	Число заходов	0,1±0,3	0,1±0,3	0,09±0,3	0	0,1±0,5
	Число крысят, заходящих в ТК, %	5	7	9	0	7
Воспроизведение 7-е сут	ЛП захода в ТК, с	176,2±16,5	166,6±22,8	167,7±21,4	174,6±6,6	159,2±30,6#* (p = 0,001)
	Время в ТК, с	1,8±0,4	6,8±1,9* (p = 0,001)	8,1±1,9	0,2±0,4#^ (p = 0,000)	17,1±4,0#* (p = 0,000)
	Число заходов	0,1±0,3	0,2±0,4	0,2±0,4	0,1±0,2	0,2±0,4
	Число крысят, заходящих в ТК, %	5	9	9	5	18
Воспроизведение 14-е сут	ЛП захода в ТК, с	169,8±21,0	162,9±30,7	156,1±24,5	169,3±15,1	141,6±35,9# (p = 0,014)
	Время в ТК, с	3,9±1,6	12,9±4,2* (p = 0,000)	14,9±2,5	6,9±1,9#^ (p = 0,007)	30,2±9,8#* (p = 0,000)
	Число заходов	0,1±0,3	0,2±0,4	0,3±0,5	0,2±0,4	0,5±0,6
	Число крысят, заходящих в ТК, %	8	11	18	7	25

Примечание. ТК — темная камера. \* — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок без ЭГ, # — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок с ЭГ, ^ — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-135, \* — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-242.

128

гублением окислительного стресса, плацентарной гипоксией и/или ишемией, ведущих к различным нарушениям как в организме матери, так и формирующегося плода [17].

В ранее проведенных исследованиях показано, что моделирование экспериментального гестоза путем замены питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида самкам в период гестации приводит к увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови [18], увеличению содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в матке, плаценте, мозге и печени [19, 20], развитию эндотелиальной дисфункции, снижению кровотока в маточно-плацентарном комплексе, внутриутробной гипоксии [21]. Нарушение кровообращения в системе мать–плацента–плод и возникающая вследствие этого гипоксия, вероятно, являются причиной задержки постнатального развития, на что указывают более поздние сроки прорезывания резцов и открытия глаз, формирования вестибулярной реакции, координации движений, силы и тонуса мышц, когнитивных функций у потомства от самок с ЭГ по сравнению с таковым, рожденным от крыс с неосложненной беременностью.

Соединения РГПУ-135 и РГПУ-242, по-видимому, ограничивают повреждающее действие ЭГ на потомство. У крысят от самок, получавших соединение РГПУ-135, отмечены более раннее физическое развитие, формирование сенсорно-двигательных систем и вестибулярной функции. Соединение РГПУ-242 позитивно влияет,

в большей степени, на психоэмоциональное состояние потомства, когнитивные функции, уменьшает уровень тревожности. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что соединения РГПУ-135 и РГПУ-242 улучшают эндотелиальную функцию у самок с ЭГ. Показано, что эндотелий при длительном воздействии повреждающих факторов активно борется за поддержание стабильности внутрисосудистого гомеостаза. При этом в сложившихся неблагоприятных условиях постоянно требуются преимущественно вещества, обеспечивающие вазодилатацию, профилактику гиперкоагуляции и гиперагрегации, противовоспалительную и антиоксидантную активность. В конечном счете возникает дисбаланс с преобладанием вазоконстрикторных, протромбогенных, провоспалительных эндотелиальных факторов, о чем свидетельствуют данные по изучению функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях, полученные многими исследователями [22–24]. Показано, что производные ГАМК обладают вазодилатирующим, антиагрегантным действием, ограничивают процессы ПОЛ, что в совокупности может обеспечивать их эндотелиопротекторную активность [25, 26]. Вероятно, вследствие этого увеличивается маточно-плацентарный кровоток, доставка кислорода плоду, что и создает условия для лучшей трофики, формирования и развития различных органов и тканей, в т.ч. и мозга. Ранее нами было показано, что близкие к исследуемым веществам производные ГАМК предупреждают

**Таблица 10.** Параметры поведения потомства от крыс с экспериментальным гестозом (ЭГ), получавших соединение РГПУ-242 и сулодексид, в тесте «Экстраполяционное избавление» на 70-е сут постнатального периода

Время	Показатели	Группа (M ± σ)				
		Потомство от самок без ЭГ (n = 48)	Потомство с ЭГ + физ. р-р (n = 49)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-135 (n = 42)	Потомство от самок с ЭГ + РГПУ-242 (n = 48)	Потомство от самок с ЭГ + сулодексид (n = 60)
Обучение	ЛП двигательной активности, с	7,5±1,1	7,7±1,5	4,8±1,1* (p=0,000)	7,1±1,5* (p=0,000)	6,6±1,3* <sup>^</sup> (p=0,001)
	ЛП подныривания, с	65,6±14,3	110,9±22,4* (p=0,000)	95,6±15,8	72,4±14,3* <sup>^</sup> (p=0,000)	94,6±9,0* <sup>^</sup> (p=0,000)
	% крысят, решивших ЭЗ	79	49	64	73	55
Воспроизведение 1-е сут	ЛП двигательной активности, с	6,7±1,9	6,9±1,8	5,0±1,4* (p=0,000)	7,8±1,9* (p=0,000)	6,1±1,6* (p=0,000)
	ЛП подныривания, с	55,2±8,2	88,5±11,3* (p=0,000)	65,9±7,4* (p=0,000)	71,6±12,1* <sup>^</sup> (p=0,000)	83,1±10,1* <sup>^</sup> (p=0,000)
	% крысят, решивших ЭЗ	79	59	71	71	65
Воспроизведение 3-и сут	ЛП двигательной активности, с	6,1±1,5	11,7±2,4* (p=0,000)	10,8±2,4	7,8±1,9* <sup>^</sup> (p=0,000)	9,3±1,9* <sup>^</sup> (p=0,000)
	ЛП подныривания, с	36,9±9,4	82,1±11,1* (p=0,000)	56,9±6,5* (p=0,001)	61,7±9,9* (p=0,000)	59,3±11,6* (p=0,001)
	% крысят, решивших ЭЗ	85	57	74	71	73
Воспроизведение 7-е сут	ЛП двигательной активности, с	12,1±2,5	16,1±4,8* (p=0,008)	10,1±1,6* (p=0,000)	8,5±1,9* (p=0,000)	11,1±2,8* <sup>^</sup> (p=0,000)
	ЛП подныривания, с	33,2±6,3	62,0±12,4* (p=0,000)	42,9±5,8* (p=0,000)	44,1±7,2* (p=0,000)	54,0±8,6* <sup>^</sup> (p=0,000)
	% крысят, решивших ЭЗ	88	71	81	79	73
Воспроизведение 14-е сут	ЛП двигательной активности, с	12,7±3,1	11,5±2,7	14,8±1,5* (p=0,000)	12,4±2,8* (p=0,001)	14,9±2,6* <sup>^</sup> (p=0,001)
	ЛП подныривания, с	23,4±5,8	52,2±11,2* (p=0,000)	42,3±7,8* (p=0,000)	35,4±5,4* (p=0,000)	48,3±10,3* <sup>^</sup> (p=0,022)
	% крысят, решивших ЭЗ	94	78	83	88	78

*Примечание.* ЛП — латентный период, ЭЗ — экстраполяционная задача. \* — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок без ЭГ, # — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно потомства от самок с ЭГ, ^ — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-135, × — изменения статистически значимы по критерию Краскела–Уоллиса относительно группы ЭГ+РГПУ-242.

повышение у самок с ЭГ содержания гомоцистеина, который известен как нейротоксический агент, способный негативно влиять на внутриутробное развитие мозга [18]. Известно, что ГАМК и ее производные обладают ноотропным действием, повышают утилизацию глюкозы и дыхательную активность тканей, активируют энергетические процессы, высшие интегративные функции головного мозга, благоприятно влияют на обучение, улучшают память, оказывают умеренное психостимулирующее и антигипоксическое действие [27]. Очевидно, ограничение повреждающего воздействия гестоза на развитие потомства под влиянием производных γ-аминомасляной и глутаминовой кислоты можно объяснить их поливалентным действием.

Полученные данные позволяют сделать заключение о целесообразности продолжения поиска среди производных нейроактивных аминокислот новых высокоэффективных и безопасных веществ для профилактики и лечения гестоза, а также коррекции отклонений в постнатальном развитии.

### Заключение

ЭГ, вызванный заменой питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия, приводит к замедлению формирования сенсорно-двигательных рефлексов, физического развития потомства, повышает у них уровень тревож-

ности, оказывает негативное влияние на когнитивные функции. У потомства от самок с ЭГ, получавших во время беременности производное глутаминовой кислоты, соединение РГПУ-135, наблюдаются более высокие показатели физического развития, формирования вестибулярной и сенсорной функций по сравнению с крысятами от самок с ЭГ контрольной группы и получавших производное γ-аминомасляной кислоты — соединение РГПУ-242. При этом у потомства от самок с ЭГ, которым в период беременности вводили соединение РГПУ-242, показатели когнитивных функций, ориентировочно-исследовательского поведения превышали таковые контрольной группы и группы, получавшей соединение РГПУ-135.

Результаты исследования свидетельствуют о перспективности углубленного изучения фармакологической активности соединений РГПУ-135 и РГПУ-242 с целью возможной разработки на их основе новых препаратов с политропным патогенетическим механизмом действия для ограничения повреждающего действия гестоза на организм матери и ребенка.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Нестеренко Т.Г., Сухомосова Е.Л. Возможности прогнозирования гестоза и тактика ведения беременности. *Проблемы беременности*. 2001; 3: 53–56.
2. Марусов А.П., Брагин Ю.А., Федоткина Е.П. Гестоз: диагностика, лечение и родоразрешение. *Саранск: Изд-во Мордовского университета*. 2010. 148 с.
3. Roberts J.M., Hubel C.A. Oxidative stress in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190: 1177–1178.
4. Гестоз: клиника, диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия. Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, З.М. Мусаева. М.: *Информед*. 2007. 79 с.
5. De Vries L.S., Jongmans M.J. Long term outcome after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* 2010; 95: 220–224.
6. Абдаладзе Н.С. Моделирование и коррекция психомоторных расстройств новорожденных. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. *СПб*. 2011. 25 с.
7. Whitehouse A.J., Robinson M., Newnham J.P., Pennell C.E. Do hypertensive diseases of pregnancy disrupt neurocognitive development in offspring? *Paediatr. & Perinat. Epidemiol.* 2012; 26 (2): 101–108.
8. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. Влияние производных ГАМК на антиромботическую функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у животных с экспериментальным гестозом. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2012; 2: 61–65.
9. 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; 285: 375–383.
10. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: в 2 т. М.: *Гриф. и Ко*. 2012. 944 с.
11. Айламазян Э.К., Мозгова Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: *МЕДэкспн*. 2008. 271 с.
12. Drost J.T., Maas A.H., van Eyck J., van der Schouw Y.T. Preeclampsia as a female-specific risk factor for chronic hypertension. *Maturitas*. 2010; 67 (4): 321–326.
13. Carty D.M., Anderson A.L., Duncan C.N., Baird D.P., Rooney L.K., Dominiczak A.F., Delles C.J. Peripheral arterial tone: assessment of microcirculatory function in pregnancy. *Hypertens.* 2012; 30 (1): 117–123.
14. Мурашко Л.Е., Файзуллин Л.З., Бадоева Ф.С. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В<sub>12</sub> в крови беременных с преэклампсией. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4: 22–25.
15. Yanxia L., Li N., Li Y., Liu X., Li H., Wan X. HSP70 Is associated with Endothelial Activation in Placenta Vascular Diseases. *Molmed.* 2008; 5: 561–566.
16. Mert I., Oruc A.S., Yuksel S., Cakar E.S., Buyukagnici U., Karaer A., Danisman N. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012; 38 (4): 658–664.
17. Eiland E., Nzerue C., Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J. Pregnancy*. 2012; Article ID: 586578.
18. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б., Смирнова Л.А., Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А. Производные ГАМК — шитрокард и салифен уменьшают тяжесть течения экспериментального гестоза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 157 (1): 49–52.
19. Beausejour A., Bibeau K., Lavoie J.C., St-Louis J., Brochu M. Placental oxidative stress in a rat model of preeclampsia. *Placenta*. 2007; 28 (1):52–58.
20. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А., Карамышева В.И., Резникова Л.Б., Прокофьев И.И., Мокроусов И.С., Гридин Е.И., Михайлова Л.И., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Влияние производного ГАМК — соединения РГПУ-151 на развитие окислительного стресса у крыс с экспериментальным гестозом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76 (12): 11–14.
21. Мясникова В.В., Лысенков С.П., Галенко-Ярошевский П.А., Барбакадзе Т.Р., Сукоян Г.В. Нарушение в системе легкие–плацента в условиях экспериментального гестоза у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005; 140 (7): 24–27.
22. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев Ю.В., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами АПФ. *Consilium medicum*. 2001; 3 (2): 23–28.
23. Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 22 (1): 99–104.
24. Загидуллин Ш.З., Загидуллин Н.Ш., Валева К.Ф., Гасанов Н. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. *Кардиология*. 2010; 5: 54–60.
25. Кресюн В.И., Кравченко Л.С., Кадырова Л.Л. Влияние пирасетама и метионина на течение экспериментального инфаркта миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1993; 3: 14–16.
26. Едигарова Л.В., Акопян В.П. Антиагрегантная активность сосудистой стенки и возможность ее регуляции ГАМКергическими средствами в условиях гипокинезии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2000; 5: 41–43.
27. Воронина Т.А., Середин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007; 70 (4): 44–58.

130

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Тюренков Иван Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолГМУ  
**Адрес:** 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3а, **тел.:** +7 (8442) 97-81-80, **e-mail:** fibfuv@mail.ru

**Перфилова Валентина Николаевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолГМУ  
**Адрес:** 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3а, **тел.:** +7 (8442) 97-81-80, **e-mail:** vnperfilova@mail.ru

**Михайлова Людмила Ивановна**, аспирант кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолГМУ  
**Адрес:** 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3а, **тел.:** +7 (8442) 97-81-80, **e-mail:** mih-li@mail.ru

**Жакупова Гульнара Александровна**, кандидат педагогических наук, докторант кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолГМУ  
**Адрес:** 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3а, **тел.:** +7 (8442) 97-81-80, **e-mail:** g.a.zhakupova@yandex.ru

**Лебедева Светлана Александровна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза противовирусных средств НИИ фармакологии ВолГМУ  
**Адрес:** 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3а, **тел.:** +7 (8442) 97-81-80, **e-mail:** lebedeva.farm@mail.ru