

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 612.663:618.3:612.127.2:616.157:547.393.594]-092.9

**МИЛОШ**  
**Татьяна Сергеевна**

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ, ПРООКСИДАНТНО-  
АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ, КИСЛОРОД-  
ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ В СИСТЕМЕ  
«МАТЬ-ПЛОД» У КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ  
БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНА И ТАУРИНА  
В ОРГАНИЗМЕ**

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.00.16 – патологическая физиология

Минск 2010

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Максимович Наталия Евгеньевна**,  
доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой патологической  
физиологии УО «Гродненский  
государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Нечипуренко Наталия Ивановна**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий лабораторией клинической  
патофизиологии нервной системы  
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»

**Сидоренко Валентина Николаевна**,  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры акушерства и гинекологии  
УО «Белорусский государственный медицин-  
ский университет»

Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный  
медицинский университет»

Защита состоится 23 апреля 2010 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; (rector@bsmu.by, тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «19» марта 2010 года.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Герасимович А.И.

## ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья матери и ребёнка – приоритетное направление в здравоохранении. Актуальной проблемой современного акушерства является инфекция во время беременности, что определяется высоким уровнем мертворождаемости и ранней неонатальной смертности при данной патологии, а также большой встречаемостью инфекционно-воспалительных заболеваний беременных и родильниц [Жарко В.И. и др., 2007; Орджоникидзе Н.В. и др., 2008, БЕЛТА, 2009].

Среди инфекционных факторов, способствующих возникновению нарушений в системе «мать-плод», значительную роль играют грамотрицательные бактерии. Патогенные эффекты этих микроорганизмов во многом обусловлены входящим в их состав липополисахаридом (ЛПС) или эндотоксином, обладающим способностью стимулировать образование в макрофагах биологически активных веществ, интерлейкинов, простагландинов – так называемых медиаторов воспаления и лихорадки [Макаров О.В. и др., 2003].

Недостаточная эффективность проводимой терапии свидетельствует об отсутствии полных представлений о патогенезе возникающих в условиях бактериальной эндотоксинемии нарушений.

Отсутствуют представления о зависимости патологии репродуктивной функции и развития потомства от сроков беременности, в которые осуществляется действие эндотоксина, не определен их характер при действии различных доз ЛПС. Не изучены изменения прооксидантно-антиоксидантного состояния, кислородтранспортной функции крови, вазоактивных свойств сосудов, не определена их роль в возникновении нарушений репродуктивной функции и развития потомства в условиях действия бактериального эндотоксина. Не разработаны эффективные способы коррекции этой патологии.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы на базе кафедры патологической физиологии УО «ГрГМУ» в соответствии с темами грантов «Наука-М» ФФИ: «Роль оксида азота в возникновении нарушений в системе «мать-плод» при беременности, осложнённой инфекцией, и обоснование путей их патогенетической коррекции» (2006–2008 г.; № государственной регистрации 20063273 от 11-07-2006) и «Состояние кислородтранспортной функции крови матери и характеристика функционального состояния нервной системы потомства в условиях воздействия микробных агентов и тау-

рина в период беременности» (2008–2010 г.; № государственной регистрации 20082366 от 18-09-08).

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования – в эксперименте установить роль изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния, кислородтранспортной функции крови, вазоактивных свойств эндотелия сосудов в возникновении патологии репродуктивной функции у крыс при действии бактериального эндотоксина (липополисахарида) в организме и эффективность таурина в коррекции выявленных нарушений.

### **Задачи исследования:**

1. Определить состояние репродуктивной функции у крыс в условиях действия бактериального эндотоксина в зависимости от сроков беременности, в которые осуществляется его введение, и дозы.

2. Установить характер нарушений у потомства крыс (физического развития, развития нервной системы, показателей крови) после использования липополисахарида в период плацентации.

3. Оценить изменение прооксидантно-антиоксидантного состояния в организме беременных крыс после введения эндотоксина в период плацентации.

4. Выяснить морфофункциональное состояние эндотелия кровеносных сосудов и кислородтранспортной функции крови у беременных крыс, получавших липополисахарид в период плацентации.

5. Определить характер нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния, выраженность дисфункции эндотелия и изменений кислородтранспортной функции крови у беременных крыс в условиях действия эндотоксина и таурина и оценить эффективность аминокислоты в коррекции нарушений в системе «мать-плод» при введении липополисахарида.

**Объект исследования** – белые беременные крысы-самки массой тела 200-240 г и их плоды, крысята, кровь, плазма крови, плацента, яичники, кольца аорты крыс.

**Предмет исследования** – репродуктивная функция, перинатальные нарушения, прооксидантно-антиоксидантное состояние, морфофункциональное состояние эндотелия кровеносных сосудов, кислородтранспортная функция крови.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Действие бактериального эндотоксина *E. coli* в период беременности приводит к нарушениям репродуктивной функции (увеличение до- и постимплантационной смертности плодов и др.) и развития потомства (снижение прироста массы тела, запаздывание сроков физического развития и др.), характер которых зависит от дозы препарата и сроков беременности, в которые осуществляется его введение.

2. Нарушения у потомства крыс, получавших эндотоксин в период беременности, обусловлены активацией перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты, ухудшением вазоактивных свойств эндотелия кровеносных сосудов, а также кислородтранспортной функции крови.

3. Введение таурина уменьшает нарушения прооксидантно-антиоксидантного состояния, кислородтранспортной функции крови, улучшает функциональное состояние эндотелия сосудов у беременных крыс с бактериальной эндотоксинемией, нормализует репродуктивную функцию и развитие потомства.

## **Личный вклад соискателя**

Автор самостоятельно выполнял определение изучаемых показателей, а также эксперименты по всем разделам диссертации, включая статистическую обработку полученных данных, обобщение и анализ результатов исследования. Экспериментальная часть работы выполнена на базе кафедры патологической физиологии, а также лаборатории по исследованию газотранспортной функции крови ЦНИЛа УО «ГрГМУ».

## **Апробация результатов диссертации**

Основные результаты исследований, включённые в диссертацию, представлены в виде докладов и обсуждены на IV, V-й международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия» (Витебск, 2006, 2008), международном симпозиуме «Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии» (Гродно, 2006), VIII съезде педиатров Республики Беларусь «Здоровая мать – здоровый ребенок» (Минск, 2006), конференции студентов и молодых учёных, посвящённой памяти проф. И.Я. Макшанова (Гродно, 2006), Third International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors (Bialystok, 2007), международной научной конференции «Лекарственные средства и биологически активные соединения» (Гродно, 2007), конференции студентов и молодых учёных, посвя-

щённой памяти профессора Г.В. Кулаго (Гродно, 2007), Республиканской конференции «Аминокислоты: от эксперимента к клинике» (Минск, 2007), международной научной конференции студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины» (Минск, 2007), VIII съезде акушеров-гинекологов и неонатологов «Безопасное материнство в XXI веке» (Витебск, 2007), Third neuroconferencia studenska «Neuronus» (Krakow, 2008), конференции студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора В.Ч. Бржегского (Гродно, 2008), конференции, посвящённой 50-летию УО «ГрГМУ» (Гродно, 2008), Республиканской научно-практической конференции и 18-й итоговой научной сессии «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2009), I-й Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых учёных (Гомель, 2009), конференции студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора Н.И. Аринчина (Гродно, 2009), научно-практической конференции, посвящённой 50-летию кафедры нормальной физиологии УО «ГрГМУ» «Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии» (Гродно, 2009).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 25 работ, из них 7 статей в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации диссертационных исследований (общим объёмом 3,56 авторских листа), 10 статей – в сборниках конференций, 8 тезисов докладов – на международных и республиканских съездах и конференциях, подана заявка на изобретение. Объём всех опубликованных материалов по теме диссертации составляет 119 страниц или 5,98 авторских листа. Список публикаций приведен в конце диссертации и автореферата.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице печатного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, главы анализа полученных результатов, заключения, библиографического списка, включающего список использованных источников (283 наименования работ, из них 131 – на русском языке, 152 – на иностранных языках) и список публикаций соискателя. Диссертационная работа содержит 17 таблиц и 19 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследований

Эксперименты выполнены на белых беременных крысах массой тела 200-240 г (n=342) и крысятах (n=301) в течение первого месяца жизни.

Для решения поставленных задач крысам осуществляли внутримышечное введение бактериального эндотоксина – ЛПС (Lipopolysacharide Escherichia coli, Serotype O127:B8, «Sigma») в разные сроки беременности: имплантации и эмбриогенеза, плацентации, завершения органогенеза в диапазоне доз от 0,04 до 10 мг/кг. Часть исследуемых животных наряду с ЛПС в дозе 0,4 мг/кг получали таурин «Sigma», в те же сроки в дозах 10 мг/кг однократно, 70 мг/кг (по 10 мг/кг в течение 7 суток) в первый и второй периоды беременности и 40 мг/кг (по 10 мг/кг ежедневно), начиная с 17-го дня беременности – в третий период беременности и 100 мг/кг однократно – во все периоды (таблица 1).

Выполнение манипуляций на животных проводили, руководствуясь положением комитета биомедицинской этики по гуманному обращению с экспериментальными животными УО «Гродненский государственный медицинский университет» (приказ ректора от 27.12.2006 г. № 125) в условиях полноценной анальгезии (тиопентал натрия в дозе 60 мг/кг внутримышечно). Также проведены исследования на крысятах исследуемых групп. В экспериментах использовали кровь, плазму, плоды, органы (плацента, яичники) и ткани (кольца аорты).

Нарушения состояния репродуктивной функции крыс выявляли с помощью общепринятых тестов: в яичниках определяли количество жёлтых тел (ЖТ), в рогах матки подсчитывали количество мест имплантации (МИ) и живых плодов (ЖП), определяли массу плацент – МП [Бурыкин И.М., 2004]. Рассчитывали показатели эмбриональной или доимплантационной смертности (ДИС) и плодовой или постимплантационной смертности (ПИС). Высчитывали плацентарно-плодовый коэффициент (ППК).

Выраженность нарушений у потомства изучали путём оценки физического развития, развития нервной системы – по скорости появления сенсорно-двигательных рефлексов: переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, избегание обрыва, открытое поле, реакция на акустический стимул, обонятельная реакция, мышечная сила [Воронина Т.А., 1982; Смольникова Н.М., 1982; Буреш Я., 1991]. У крысят определяли степень изменений показателей крови: содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объёма крови.

Прооксидантно-антиоксидантное состояние оценивали по концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови и плаценте беременных крыс: диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), основания Шиффа (ОШ) и показателей антиоксидантной защиты (АОЗ): ретинола и  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -Т) в плазме крови, а в плаценте – ретинола,  $\alpha$ -токоферола и каталазы.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

№ серии	Группа	Подгруппа	Доза ЛПС, мг/кг	Доза таурина, мг/кг	Сутки беременности	n	n <sub>1</sub>		
I	Контроль	контроль 1	-	-	2-е	8	-		
		контроль 2			11-е	32	136		
		контроль 3			17-е	8	-		
II	ЛПС	1-й период беременности	0,04	-	2-е	14	-		
			0,4			34	-		
			2,4			10	-		
		2-й период беременности	0,04	-	11-е	7	-		
			0,4			19	97		
			2,4			16	-		
			5,0			10	-		
			10			3	-		
		3-й период беременности	0,04	-	17-е	7	-		
			0,4			19	-		
			2,4			8	-		
			5,0			12	-		
		III	ЛПС+ таурин	1-й период беременности	0,4	10	2-е	22	-
						70		28	-
						100		18	-
2-й период беременности	0,4			-	11-е	10	-		
						70	17	68	
						100	10	-	
3-й период беременности	0,4			-	17-е	10	-		
						40	17	-	
						100	6	-	
Итого:						342	301		

Примечания:

1 – ЛПС – липополисахарид.

2 – n – количество крыс.

3 – n<sub>1</sub> количество крысят, используемых в эксперименте.

Концентрацию ДК определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре «СФ-46», Россия [Гаврилов В.Б. и др., 1983; Камышников В.С., 2002]. Содержание МДА оценивали спектрофотометрически на основании концентрации его комплексов с тиобарбитуровой кислотой [Rice-Evans S.A. et al., 1991; Kosugi H. et al., 1991]. Уровень ОШ определяли на спектрофлюориметре F-4010 «Hitachi», Япония [Fletcher B.L. et al., 1973].

Концентрацию ретинола и  $\alpha$ -Т оценивали на спектрофлюориметре «F-4010» фирмы «Hitachi» (Япония), используя способность их соединений флуоресцировать в гексановой среде [Черняускене Р.Ч. и др., 1984]. Активность каталазы определяли путем регистрации окрашенного продукта реакции перекиси водорода с молибденовокислым аммонием на спектрофотометре [Королук М.А. и др., 1988].



Уровень метаболитов NO определяли по концентрации нитратов и нитритов в плазме крови на фотометре КФК-3 [Granger D.N. et al., 1996].

Состояние эндотелия сосудов оценивали по эндотелий-зависимой дилатации (ЭЗД) колец аорты на основании определения диаметра колец аорты (d), предварительно спазмированных норадреналином (НА,  $10^{-6}$  моль) под влиянием ацетилхолина (АцХ,  $10^{-5}$  моль), и эндотелий-независимой дилатации (ЭНД) под влиянием глицеролтринитрата (ГТН,  $10^{-6}$  моль) [Chlopicki S., 1992].

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 1 л плазмы крови [Власов Т.Д., 1998; Hladovec J., 1973].

Определяли значения показателей кислородтранспортной функции (КТФК) в артериальной и венозной крови: содержание гемоглобина (Hb), кислородную ёмкость крови (КЕ), количество оксигемоглобина ( $HbO_2$ ), парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ), степень насыщения крови кислородом ( $SO_2$ ), содержание кислорода ( $CO_2$ ). Аффинитет гемоглобина к кислороду определяли по показателю  $p_{v50}$  венозной крови при стандартных условиях ( $pH=7,4$ ,  $pCO_2=40$  мм рт. ст. и температуры =  $37^\circ C$ ) –  $p_{v50}$  стандартное ( $p_{v50_{ст.}}$ ) при их реальных значениях –  $p_{v50}$  реальное ( $p_{v50_{реал.}}$ ) [Scheid P., 1978].

На микрогазоанализаторе определяли показатели кислотно-основного состояния (КОС): pH, парциальное давление углекислого газа ( $pCO_2$ ), концентрация бикарбоната при реальных [ $HCO_3^-$ ] и при стандартных условиях – Standart bicarbonate concentration (SBC), избыток буферных оснований при реальных – Actual bicarbonate excess (ABE) и стандартных условиях – Standart bicarbonate excess (SBE).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0» [Реброва О.Ю., 2002]. После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка использовали непараметрические методы статистики: рассчитывали медиану, межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Различия между группами устанавливали с помощью критериев Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛОД» ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В ПЕРИОД ПЛАЦЕНТАЦИИ**

### **Репродуктивная функция самок крыс в условиях действия бактериального эндотоксина в разные периоды беременности**

Максимальная выраженность нарушений репродуктивной функции крыс отмечалась после введения ЛПС в период имплантации и эмбриогенеза, наименьшая – в период завершения органогенеза (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели репродуктивной функции у самок-крыс после введения липополисахарида (ЛПС) в период беременности

Группа животных	П	Доза ЛПС (мг/кг)	n <sub>1</sub>	Кол-во ЖТ	Кол-во МИ	ДИС (%)	Кол-во ЖП	ПИС (%)	n <sub>2</sub> (%)
Контроль	1	-	8	12,0 (11,0; 12,0)	11,0 (9,5; 12,0)	8,3	11,0 (10,0; 11,0)	0	0
	2	-	9	12,0 (12,0; 13,0)	11,0 (11,0; 12,0)	8,3	11,0 (10,0; 12,0)	0	0
	3	-	8	12,0 (11,5; 12,0)	11,0 (11,0; 11,0)	8,3	11,0 (10,5; 11,0)	0	0
ЛПС – 1-й период (n=51)	1	0,04	7	11,0 (11,0; 11,0)	5,0 (4,0; 5,0)*	54,5	4,0 (3,0; 4,0)**	20,0	50 (n=7)
	2	0,4	8	10,5 (10,0; 11,0)	3,5 (3,0; 4,0)*	66,7	3,0 (2,0; 3,0)**	14,3	70 (n=19)
	3	2,4	1	-	-	100	-	-	90 (n=9)
ЛПС – 2-й период (n=44)	1	0,04	7	12,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0) <sup>Ψ</sup>	8,3	9,0 (9,0; 9,0) <sup>*Ψ</sup>	18,2	0 (n=0)
	2	0,4	8	12,0 (11,0; 12,0)	11,0 (10,5; 11,0) <sup>Ψ</sup>	8,3	6,5 (6,0; 8,0) <sup>*Ψ</sup>	40,9	27 (n=3)
	3	2,4	8	13,0 (12,0; 13,0)	11,0 (11,0; 11,5)	15,4	3,5 (2,5; 5,0) <sup>*α</sup>	68,2	50 (n=8)
	4	5,0	1	-	11,0 (9,5; 12,0)	-	-	100	90 (n=9)
ЛПС – 3-й период (n=35)	1	0,04	7	11,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)	0	10,0 (10,0; 11,0) <sup>Ψ</sup>	9,1	0
	2	0,4	8	10,0 (9,5; 10,5)	9,0 (8,5; 10,0)	10,0	8,0 (7,0; 8,5) <sup>*</sup>	11,1	0
	3	2,4	7	11,0 (10,0; 12,0)	10,0 (10,0; 11,0)	9,1	7,0 (7,0; 8,0) <sup>*α</sup>	30,0	15 (n=1)
	4	5,0	8	12,0 (12,0; 12,5)	11,0 (9,0; 12,0)	8,3	4,0 (4,0; 5,5) <sup>*α</sup>	63,6	35 (n=5)

Примечания:

1 – данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й проценти).

2 – n<sub>1</sub> – количество крыс без полной резорбции плодов.

3 – n<sub>2</sub> – количество крыс с полной резорбцией плодов.

4. – П – подгруппы.

5 – ЖТ – жёлтые тела.

6 – МИ – места имплантации.

7 – ЖП – живые плоды.

8 – ДИС – доимплантационная смертность плодов.

9 – ПИС – постимплантационная смертность плодов.

10 – \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,001 – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.

11 – <sup>α</sup> – p < 0,05, <sup>αα</sup> – p < 0,001 – различия статистически значимы между показателями 1-й и другими подгруппами в пределах данной группы.

12 – <sup>Ψ</sup> – p < 0,05, <sup>ΨΨ</sup> – p < 0,001 – различия достоверны между показателями группы крыс, получавших ЛПС в 1-м периоде, и группе крыс после введения ЛПС во 2-м либо 3-м периодах.

Установлены дозозависимые нарушения репродуктивной функции (снижение количества МИ в рогах матки, увеличение резорбции плодов, показате-

лей ДИС и ПИС и снижение количества ЖП), характер которых определялся сроками беременности, в которые вводили бактериальный эндотоксин.

У потомства крыс, получавших ЛПС, во все изучаемые сроки постнатального развития, установлено снижение прироста веса: через 1 сутки – на 18 % ( $p < 0,001$ ), на 5-е сутки – на 43 % ( $p < 0,001$ ), на 7-е сутки – на 55 % ( $p < 0,001$ ), на 20-е сутки – в 4 раза ( $p < 0,05$ ), чем у крысят в контроле.

Появление других признаков физического развития (отлипание ушных раковин, волосяной покров, прорезывание резцов, открытие глаз) у крысят этой группы запаздывало на несколько суток по сравнению с крысятами контрольной группы ( $p < 0,001$ ), наблюдали развитие анемического синдрома, отставание созревания нервной системы, о чём свидетельствовало более позднее появление всех сенсорно-двигательных рефлексов.

### Характеристика прооксидантно-антиоксидантного состояния в организме беременных крыс после введения эндотоксина

Выявлено увеличение концентрации стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов, продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и плаценте с одновременным снижением показателей антиоксидантной защиты (концентрации ретинола и  $\alpha$ -токоферола) в плазме крови и повышением активности каталазы в плаценте, что свидетельствует об участии оксида азота и окислительного стресса в патогенезе нарушений у потомства, получавших в период беременности микробный ЛПС компонент (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание нитратов и нитритов ( $\text{NO}_x$ ), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), ретинола,  $\alpha$ -токоферола в плазме крови и плаценте беременных крыс после введения липополисахарида (ЛПС) в период плацентации

Показатели	Единицы	Объект исследования	Группы животных	
			Контроль	ЛПС
$\text{NO}_x$	мкмоль/л	плазма	36,5 (18,9; 41,7)	95,0 (86,6; 22,8)**
ДК	$\Delta\text{D}_{233}/\text{мл}$	плазма	1,1 (0,9; 1,5)	2,1 (1,5; 2,3)**
	$\Delta\text{D}_{233}/\text{мг}$	плацента	7,2 (5,4; 8,0)	12,0 (11,0; 12,7)**
МДА	мкмоль/л	плазма	1,8 (1,1; 2,0)	2,8 (2,2; 3,6)**
	нмоль/г	плацента	4,2 (2,9; 9,2)	12,8 (12,0; 15,8)*
ОШ	ЕД/мл	плазма	137,3 (129,6; 140,9)	148,1 (142,1; 156,7)*
	ЕД/мг	плацента	94,4 (79,9; 106,7)	137,2 (130,0; 142,0)**
Ретинол	мкмоль/л	плазма	5,2 (3,6; 6,3)	3,7 (3,1; 3,9)*
	мкмоль /г	плацента	82,0 (80,5; 87,7)	50,2 (49,8; 69,5)**
$\alpha$ -токоферол	мкмоль/л	плазма	24,8 (24,3; 25,4)	23,2 (22,1; 23,8)**
	нмоль/г	плацента	127,0 (125,0; 131,3)	126,0 (122,5; 130,3)
Каталаза	ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{схг}$ белка	плацента	0,5 (0,2; 0,6)	1,3 (1,2; 1,4)**

Примечания: 1 – Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентили).

2 – \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытной групп.

Изучение функциональных свойств эндотелия осуществляли на основании вазодилатации колец аорты крыс. Диаметр колец аорты ( $d$ ), предварительно спазмированных надреналином (НА,  $10^{-6}$  моль), после добавления эндотелий-зависимого дилатора (ЭЗД) ацетилхолина (АцХ,  $10^{-5}$  моль) у крыс первой опытной группы оказался существенно меньше – 74,3 (52,0; 80,0) %, чем в контроле – 97,8 (96,9; 98,6) % ( $p < 0,001$ ). При этом эндотелий-независимые вазодилаторные реакции у крыс, получавших ЛПС, определяемые добавлением глицеролтринитрата ( $10^{-6}$  моль), нарушены не были ( $p > 0,05$ ).

### **Характеристика кислородтранспортной функции крови у крыс, получавших липополисахарид**

При исследовании показателей КТФК крыс после введения ЛПС в период беременности установлено: снижение КЕ артериальной крови ( $p < 0,001$ ),  $CO_2$  артериальной ( $p < 0,05$ ) и венозной ( $p < 0,001$ ) крови, уровня  $SO_2$  ( $p < 0,001$ ),  $pO_2$  артериальной ( $p < 0,001$ ) и венозной ( $p < 0,05$ ) крови, повышение  $p_{v50_{реал.}}$  и  $p_{v50_{ст.}}$  ( $p < 0,001$ ), что указывает на сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и уменьшение аффинитета гемоглобина к кислороду, снижение содержания  $HbO_2$  в артериальной ( $p < 0,001$ ) и венозной ( $p < 0,05$ ) крови. Выявленные изменения показателей КТФК свидетельствуют об ухудшении кислородного снабжения организма самок-крыс при действии в период беременности микробного агента, что является фактором патогенеза нарушений в системе «мать-плод» при беременности, осложнённой инфекцией.

Наряду с изменением КТФК у крыс, получавших ЛПС, отмечено изменение показателей КОС: уменьшение рН в артериальной крови от 7,416 (7,393; 7,426) ед. ( $p < 0,001$ ) в контрольной группе до 7,290 (7,235; 7,345) ед., и в венозной крови – от 7,326 (7,314; 7,360) ед. ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе до 7,260 (7,235; 7,300) ед., что свидетельствует об ацидозе. Выявлено уменьшение значения  $pCO_2$  в артериальной крови ( $p < 0,05$ ) и увеличение в венозной крови ( $p < 0,001$ ). Причиной увеличения  $pCO_2$  в венозной крови может быть ухудшение тканевого метаболизма, а снижения  $pCO_2$  в артериальной крови – увеличение вентиляционной активности лёгких, в качестве компенсаторной реакции метаболического ацидоза. Также отмечено уменьшение  $[HCO_3^-]$  в венозной крови ( $p < 0,05$ ), значения АВЕ артериальной ( $p < 0,001$ ) и венозной ( $p < 0,001$ ) крови, показателя SBE артериальной ( $p < 0,05$ ) и венозной ( $p < 0,001$ ) крови.

### **Характеристика изменений в системе «мать-плод» после введения эндотоксина и таурина**

При действии таурина в дозах 10, 70 и 100 мг/кг наблюдалась тенденция к снижению доимплантационной смертности плодов (до 4,3 %, 8,3 % и

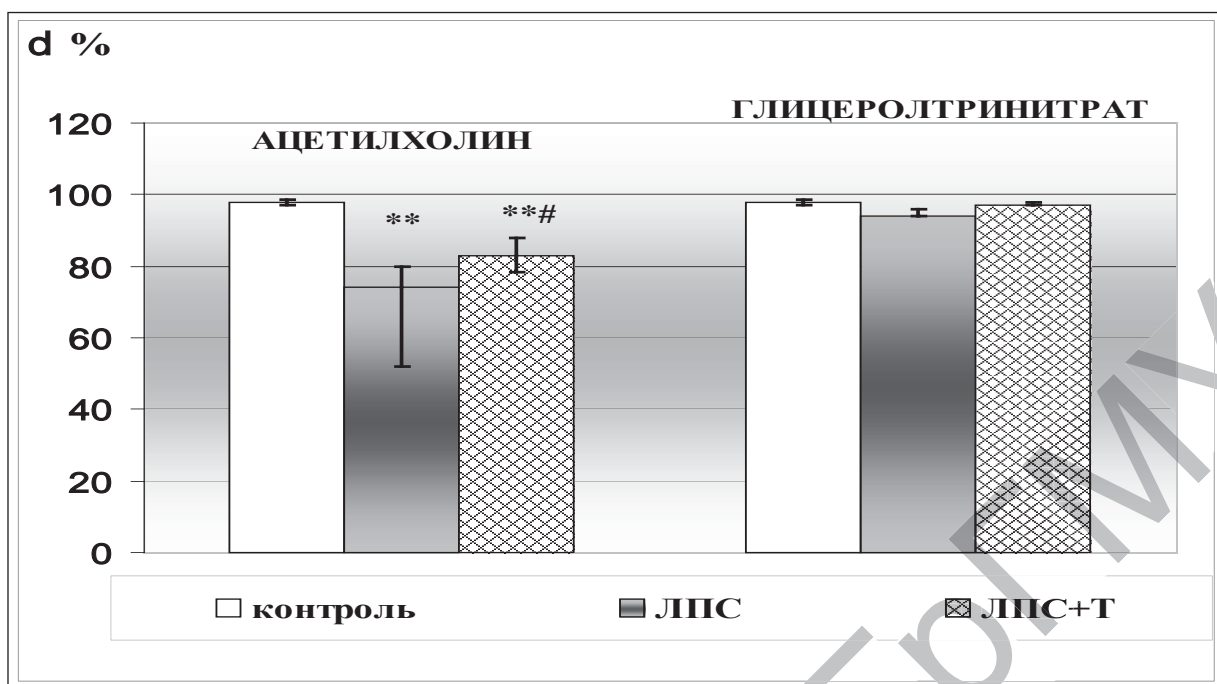
8,3 %,  $p > 0,05$  соответственно) по сравнению с ДИС в группе крыс, получавших ЛПС (8,3 %). Отмечалось большее снижение резорбции плодов у крыс в условиях действия таурина в дозах 70 и 100 мг/кг (11 %,  $p < 0,05$  и 10 %,  $p < 0,05$  соответственно), в группе крыс после введения ЛПС показатель составил 27 %. В группах крыс, получавших таурин, отмечено снижение показателя постимплантационной смертности плодов в дозах таурина 70 и 100 мг/кг до 27,3 % ( $p < 0,05$ ) и 27,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, в то время как в группе крыс в условиях действия эндотоксина этот показатель составил 40,9 %.

В условиях введения таурина отмечалось улучшение физического развития крысят. Вес крысят, рождённых самками крыс, получавших таурин, был выше во все исследуемые сроки в сравнении с весом крысят после введения только ЛПС, и приближался к весу крысят в контроле, что показывает эффективность препарата для профилактики гипотрофии нарушений у потомства в постнатальном периоде. Корректирующие свойства таурина проявлялись в нормализации других признаков физического развития у потомства. У крысят, получавших таурин в дозе 70 мг/кг, сроки появления признаков физического развития были короче, чем в группе при действии бактериального эндотоксина и приближались к значениям в контроле.

Выявлена способность таурина корректировать формирование сенсорно-двигательных рефлексов у потомства крыс с влиянием инфекционного агента в период беременности. Таурин также оказывал нормализующее действие в отношении показателей крови. Содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объёма крови возросло на 20 % ( $p < 0,05$ ) и 18 % ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с показателем у крысят группы крыс после введения ЛПС.

В группе крыс, получавших ЛПС и таурин (70 мг/кг), наблюдалось увеличение диаметра колец аорты под действием эндотелий-зависимого вазодилатора ацетилхолина до 83 (78,5; 88,0) % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с его значением в первой опытной группе, но был меньше, чем в контроле – 97,8 (96,9; 98,6) % ( $p < 0,001$ ), что отражает улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия (рисунок).

Введение таурина не вызвало изменений эндотелий-независимых вазодилаторных реакций колец аорты. Диаметр колец аорты самок-крыс этой группы составил 97,0 (97,0; 98,0) % ( $p > 0,05$ ), что указывает на отсутствие нарушений гуанилатциклазного механизма вазодилатации. Во второй опытной группе отмечено уменьшение выраженности десквамации эндотелия кровеносных сосудов, как маркера морфологического повреждения, оцениваемой по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови, на 76 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с их количеством в плазме крови у крыс, получавших только ЛПС.



Me (25-й; 75-й процентиля)

диаметр колец аорты крыс, предварительно спазмированных норадреналином ( $10^{-6}$  моль), после добавления ацетилхолина ( $10^{-5}$  моль) и глицеролтринитрата ( $10^{-6}$  моль)

**Рисунок – Эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые вазоактивные реакции колец аорты беременных крыс, получавших липополисахарид (ЛПС) и таурин (Т) в период плацентации**

Таурин, введенный в дозе 70 мг/кг, уменьшил содержание  $\text{NO}_x$  в крови на 27 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с концентрацией  $\text{NO}_x$  в группе крыс, получавших ЛПС, что отражает способность таурина уменьшать уровень нитритов и нитратов либо в результате нейтрализующего действия в отношении NO либо вследствие ингибирования индуцибельной NO-синтазы (Marcinkiewicz J., 1995).

У крыс после введения ЛПС и таурина в период плацентации отмечалось уменьшение активности окислительного стресса, что выражалось в снижении уровня показателей ПОЛ: диеновых конъюгатов в плазме крови на 62 % ( $p < 0,001$ ) и в плаценте – на 70 % ( $p < 0,05$ ), малонового диальдегида в плазме крови – на 18 % ( $p < 0,05$ ) и плаценте – на 23 % ( $p < 0,05$ ), оснований Шиффа (в плазме крови – на 4,9 %,  $p < 0,05$ ), в плаценте – на 14,5 % ( $p < 0,001$ ) в сравнении со значениями в первой опытной группе.

Наряду с этим, в группе крыс, получавших таурин отмечалось повышение антиоксидантной защиты, что проявлялось в увеличении концентрации ретинола в плазме крови на 27 % ( $p < 0,001$ ) и в плаценте – на 58 % ( $p < 0,05$ ),  $\alpha$ -токоферола в плазме крови – на 6,9 % ( $p < 0,001$ ) и в плаценте – на 98 % ( $p < 0,05$ ), а также снижение активности каталазы в плаценте на 54 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями показателей при введении ЛПС.

Использование таурина уменьшало выраженность патогенных эффектов ЛПС в отношении КТФК беременных крыс, одним из проявления которых явилось снижение показателя  $p_{v50_{\text{реал.}}}$  и  $p_{v50_{\text{ст.}}}$ ,  $p < 0,05$  (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели кислородтранспортной функции артериальной (а) и венозной (в) крови беременных крыс после введения липополисахарида (ЛПС) и таурина (Т) в период плацентации

Группы животных		КЕ, об %	CO <sub>2</sub> , об %	SO <sub>2</sub> , %	pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	p <sub>v50 реал.</sub> (мм рт.ст.)	p <sub>v50 ст.</sub> (мм рт. ст.)	HbO <sub>2</sub> (%)
Конт- роль	а	16,2 (16,0; 19,6)	18,3(17,8; 18,5)	99,2 (99,0; 99,6)	-	-	96,6 (94,4; 97,5)	-
	в	-	13,8(13,0; 14,1)	57,7 (55,9; 59,1)	32,1 (31,4; 33,9)	29,2 (27,4; 31,4)	52,6 (46,5; 56,1)	29,2 (27,4; 31,4)
ЛПС	а	13,9 (8,5; 14,9)**	14,9(12,6; 16,0)*	54,7 (45,2; 62,2)**	-	-	53,8 (44,6; 76,2)**	-
	в	-	8,1 (7,7; 8,5)**	36,5 (33,0; 38,5)**	44,4 (41,6; 48,8)**	35,5 (33,1; 40,1)**	35,3 (32,7; 39,0)*	35,5 (33,1; 40,1)**
ЛПС +Т	а	16,5(15,3; 17,4)###	15,5 (15,3; 16,5)**	97,3 (98,3; 99,6)##	-	-	93,6 (93,1; 95,8)##	-
	в	-	12,1 (10,3; 12,4)###	63,0 (59,6; 69,6)##	35,9 (35,9; 36,0)*#	32,6 (31,9; 33,9)*#	48,5 (47,0; 54,4)#	32,6 (31,9; 33,9)*#

Примечания:

1 – Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля).

2 –\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп.

3 – # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями опытных групп.

4 – КЕ – кислородная ёмкость крови.

5 – CO<sub>2</sub> – содержание кислорода в крови в объёмных %.

6 – SO<sub>2</sub> – степень насыщения крови кислородом.

7 – pO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода.

8 –  $p_{v50_{\text{реал.}}}$  – показатель полунасыщения крови кислородом при реальном рН венозной крови.

9 –  $p_{v50_{\text{ст.}}}$  – показатель полунасыщения крови кислородом при стандартном рН венозной крови.

10 – Hb – содержание гемоглобина.

11 – HbO<sub>2</sub> – содержание оксигемоглобина.

12 – COHb – содержание карбоксигемоглобина.

13 – MetHb – содержание метгемоглобина.

Наряду с корригирующим эффектом в отношении показателей КТФК у крыс после введения аминокислоты таурин отмечена нормализация показателей КОС: рН артериальной и венозной крови ( $p < 0,05$ ). У крыс этой группы установлено снижение  $p_{\text{CO}_2}$  в венозной ( $p < 0,05$ ) крови, увеличение  $[\text{HCO}_3^-]$  в венозной ( $p < 0,001$ ) крови, увеличение АВЕ в артериальной ( $p < 0,001$ ) и в ве-

нозной ( $p < 0,001$ ) крови и повышение SBE в венозной крови ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой крыс, получавших ЛПС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные экспериментальные данные проведенной работы представлены в следующих выводах:

1. Характер нарушений репродуктивной функции (снижение количества мест имплантации в рогах матки, увеличение резорбции плодов, показателей до- и постимплантационной смертности плодов и снижение количества живых плодов) при действии эндотоксина у беременных крыс зависит от введённой дозы и периода беременности. Наиболее выраженные нарушения имели место после введения ЛПС в период имплантации и эмбриогенеза, наименее выраженные – в период завершения органогенеза. В условиях действия эндотоксина в первый период беременности в дозе 0,04 и 0,4 мг/кг отмечается повышение как доимплантационной смертности эмбрионов ( $p < 0,05$ ), так и постимплантационной смертности плодов ( $p < 0,001$ ) и снижение количества живых плодов в помёте ( $p < 0,001$ ). Максимальные нарушения отмечались после введения ЛПС в дозе 2,4 мг/кг в период плацентации в виде уменьшения количества живых плодов на 68% ( $p < 0,05$ ) и повышения показателя постимплантационной смертности до 68 % ( $p < 0,05$ ). В условиях действия эндотоксина в период завершения органогенеза снижение количества живых плодов ( $p < 0,05$ ) отмечалось при инъекции наиболее высоких доз препарата – 2,4 и 5 мг/кг [4, 22].

2. Введение липополисахарида беременным крысам сопровождается морфофункциональными изменениями эндотелия кровеносных сосудов и возникновением его дисфункции – уменьшение вазодилатации колец аорты в ответ на ацетилхолин до 74,3% ( $p < 0,001$ ) и увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток на 95 % ( $p < 0,001$ ), а также ухудшением кислород-транспортной функции крови – снижение степени насыщения крови кислородом ( $p < 0,001$ ), содержания кислорода в артериальной и венозной крови ( $p < 0,05$ ) и развитием метаболического ацидоза, что является патогенетическими звеньями нарушений при беременности, осложнённой действием инфекционных агентов [1, 10, 12, 13, 20, 24].

3. Возникновение нарушений репродуктивной функции у самок-крыс и их потомства в условиях действия эндотоксина в период плацентации обусловлено изменением прооксидантно-антиоксидантного состояния (увеличением концентрации нитритов и нитратов в плазме крови на 62 % ( $p < 0,001$ ), диеновых конъюгатов – на 48 % ( $p < 0,001$ ), малонового диальдегида – на 36 % ( $p < 0,001$ ), оснований Шиффа – на 7,3 % ( $p < 0,05$ ) и уменьшением содержания в плазме крови ретинола на 29 % ( $p < 0,05$ ),  $\alpha$ -токоферола – на 6 %



( $p < 0,001$ ) с аналогичными изменениями в плаценте, что свидетельствует об участии окислительного стресса в патогенезе нарушений в системе «мать-плод» [1, 2, 8, 9, 10, 13, 24].

4. Потомство крыс, получавших эндотоксин в период плацентации, характеризовалось более низким весом плодов ( $p < 0,05$ ), замедлением физического развития ( $p < 0,001$ ), отставанием созревания сенсорно-двигательных рефлексов (переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис и др.), а также развитием анемии [1, 2, 8, 10, 13, 24].

5. Таурин, вводимый в дозе 70 мг/кг в период плацентации в условиях действия эндотоксина, оказывает корригирующее влияние на прооксидантно-антиоксидантного состояние. Это проявляется снижением концентрации нитратов и нитритов на 27 % ( $p < 0,001$ ), диеновых конъюгатов – на 62 % ( $p < 0,001$ ), малонового диальдегида – на 18 % ( $p < 0,05$ ), оснований Шиффа – на 4,9 % ( $p < 0,05$ ) и повышением концентрации ретинола в плазме крови на 27 % ( $p < 0,001$ ),  $\alpha$ -токоферола – на 6,9 % ( $p < 0,001$ ) с аналогичными изменениями в плаценте. Данная аминокислота уменьшает выраженность морфофункциональных изменений эндотелия кровеносных сосудов: улучшает вазоактивные свойства колец аорты, уменьшает количество циркулирующих эндотелиальных клеток ( $p < 0,001$ ), корригирует процессы транспорта кислорода путём повышения аффинитета гемоглобина к кислороду (снижение показателя  $p_{v50_{\text{реал.}}}$  и  $p_{v50_{\text{ст.}}}$ ,  $p < 0,05$ ), нормализует кислотно-основное состояние [3, 5, 6, 11, 14, 15, 17, 21].

Это способствует уменьшению выраженности патологии репродуктивной функции, нормализации физического развития потомства, созревания сенсорно-двигательных рефлексов, показателей крови [3, 5, 7, 11, 16, 18, 21, 23, 25].

6. Результаты проведенных исследований по изучению механизмов развития патологии беременности и потомства в условиях действия бактериальных эндотоксинов показали, что окислительный стресс, дисфункция эндотелия сосудов и изменения кислородтранспортной функции крови являются важными факторами патогенеза, что важно для практической медицины в целях разработки эффективных, патогенетически обоснованных способов коррекции этой патологии. Выявленное корригирующее действие аминокислоты таурин даёт основание для его клинических испытаний по изучению эффективности в профилактике и лечении инфекционной патологии в системе «мать-плод» [3, 5, 6, 7, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 23].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Установленные экспериментально закономерности изменения концентрации нитритов и нитратов, прооксидантно-антиоксидантного состояния, морфофункциональных изменений эндотелия сосудов и кислородтранспортной функции крови имеют существенное значение для практической медицины, яв-

ляясь научным обоснованием для формирования более глубоких представлений о патогенезе нарушений репродуктивной функции, развития потомства в условиях бактериальной эндотоксинемии в период беременности. Они могут быть использованы для разработки новых эффективных патогенетически обоснованных способов коррекции.

2. Результаты исследований имеют прикладное значение для лабораторной диагностики патологии беременности. Выявленные сдвиги показателей кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного состояния и вазоактивных свойств сосудов могут быть использованы в качестве дополнительных критериев наряду с общепринятыми, свидетельствуя о нарушении в системе «мать-плод», что дает возможность акушеру-гинекологу оценивать риск возникновения патологии у плода, прогнозировать её тяжесть и особенности течения в постнатальном периоде.

3. Повышение содержания стабильных метаболитов оксида азота, продуктов перекисного окисления липидов, количества циркулирующих эндотелиальных клеток наряду со снижением концентрации показателей антиоксидантной защиты в крови беременных в условиях действия бактериальных эндотоксинов может быть признаком нарушения репродуктивной функции и служить основанием для своевременной профилактики и коррекции возникающих нарушений.

4. Предложен новый эффективный способ коррекции нарушений в системе «мать-плод» в условиях действия бактериальных эндотоксинов путём применения таурина, что даёт основания для проведения клинических исследований по использованию аминокислоты при действии инфекционных агентов во время беременности. После необходимых клинических испытаний таурин может быть использован в целях профилактики патологии в системе «мать-плод», вызванной действием бактериальных эндотоксинов, в акушерской практике.

5. Результаты исследований и сделанные на их основе выводы используются в учебном процессе на кафедрах патофизиологии УО «ГрГМУ», УО «БГМУ», УО «ВГМУ», акушерства и гинекологии УО «ГрГМУ» при рассмотрении тем, связанных с изучением механизмов действия бактериальных эндотоксинов, вопросов патологии внутриутробного развития и в ориентированных фундаментальных исследованиях на соответствующих кафедрах. Полученные результаты исследований могут найти широкое применение в учебном процессе и научной работе на кафедрах педиатрии, акушерства и гинекологии, патофизиологии и других кафедрах высших учебных медицинских заведений.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в научных журналах:

1. **Милош, Т.С.** NO-зависимые механизмы дисфункции эндотелия – фактор патогенеза нарушений потомства при экспериментальном введении липополисахарида / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Медицинский журнал. – 2007. – № 4 (22). – С. 78–80.

2. **Милош, Т.С.** Роль оксида азота, окислительного стресса в патогенезе нарушений развития потомства при экспериментальном введении липополисахарида / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович, Ю.Г. Куровская // Вестник Витебск. гос. мед. ун-та. – 2008. – № 1. – Т. 7. – С. 32–38.

3. **Милош, Т.С.** Эффект таурина на состояние потомства, окислительных процессов, продукции оксида азота у беременных крыс при эндотоксинемии / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 54–57.

4. **Милош Т.С.** Репродуктивная функция крыс при введении липополисахарида / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 3(21). – С. 117–121.

5. **Милош, Т.С.** Состояние потомства, эндотелия кровеносных сосудов и уровень метаболитов оксида азота у крыс при введении липополисахарида и таурина в период беременности / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Медицинский журнал. – № 4 (30). – 2009. – С. 64–66.

6. **Милош Т.С.** Характеристика показателей кислородтранспортной функции крови и кислотно-основного состояния у крыс в условиях эндотоксинемии и введения таурина / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Медицинский журнал. – № 2 (28). – 2009. – С. 78–81.

7. **Милош Т.С.** Эффект таурина в корригировании нарушений репродуктивной функции крыс при эндотоксинемии / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Вестник Витебск. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 3. – Т. 8. – С. 21–26.

### Статьи в сборниках научных работ:

8. **Милош, Т.С.** Перспективы профилактики и лечения нарушений в системе «мать-плод» при инфицированной беременности / **Т.С. Милош**, Е.Н. Максимович // Здоровая мать – здоровый ребенок: материалы VIII съезда педиатров Республики Беларусь, Минск, 2006 г. / БелМАПО, Минск; редкол.: Г.Я. Хулуп [и др.]. – Минск, 2006. – С. 306–309.

9. **Милош, Т.С.** Состояние окислительных процессов в организме беременных крыс после введения липополисахарида / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович, Ю.Г. Куровская // Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии: материалы междунар. симпозиу-

ма, Гродно, 28–29 сентября.: в 2 ч. / Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси, Гродно; редкол.: И.И. Степура [и др.]. – Гродно, 2006. – Ч. 2. – С. 22–24.

10. Максимович, Е.Н. Оксид азота, окислительный стресс и дисфункция эндотелия – факторы патогенеза нарушений в системе «мать-плод» при инфицированной беременности / Е.Н. Максимович, **Т.С. Милош**, Н.В. Зинчук // Актуальные проблемы современной медицины матер. междунар. науч. конф. студ. и молод. учен., Минск, 2007 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С.Л. Кабак [и др.]. – Минск, 2007. – Ч. I – С. 333–334.

11. **Милош, Т.С.** Таурин – как фактор корригирования нарушений у потомства при экспериментальной инфицированной беременности / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Альманах аминокислоты: сборник трудов Республикан. конф. «Аминокислоты: от эксперимента к клинике», Минск, 29 июня 2007 г. / БелМАПО, Минск; редкол.: Г.Я. Хулуп [и др.]. – Минск, 2007. – С. 36–40.

12. **Милош, Т.С.** Кислородтранспортная функция крови в условиях моделируемой инфицированной беременности / **Т.С. Милош**, Е.Н. Максимович // Лекарственные средства и биологически активные соединения: материалы междунар. науч. конф., Гродно, 11–12 октября 2007 г. / Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси, Гродно; редкол.: П.С. Пронько [и др.]. – Гродно, 2007. – С. 109–111.

13. **Милош, Т.С.** Оксид азота и дисфункция эндотелия как факторы патогенеза нарушений в системе «мать-плод» при экспериментальном введении липополисахарида / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Безопасное материнство в XXI веке: сборник материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов республики Беларусь, Витебск, 17–18 октября 2007 г. / Мин. здравоохран. РБ, Витебс. гос. мед. ун-т; редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 271–273.

14. **Милош, Т.С.** Состояние кислородтранспортной функции крови при беременности в условиях эндотоксемии и введения таурина / **Т.С. Милош**, Е.Н. Максимович // Дисфункция эндотелия: материалы V междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 22–23 мая 2008 г. / Витебс. гос. мед. ун-т; редкол.: Г.И. Сидоренко [и др.]. – Витебск, 2008 г. – С. 259–262.

15. **Милош, Т.С.** Использование таурина в коррекции кислородтранспортной функции крови при эндотоксинемии в период беременности / **Т.С. Милош**, Е.Н. Максимович // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник науч. стат. I Респуб. науч.-практ. конф. с междунар. участ. студентов и молод. учёных, Гомель, 26–27 марта 2009 г.: вып. 1, в 2 Т. / Гомельс. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 108–109.

16. **Милош, Т.С.** Состояние репродуктивной функции крыс в условиях эндотоксинемии и введения таурина в период плацентации / **Т.С. Милош**, Н.Е.

Максимович // Актуальные проблемы медицины: сборник науч. стат. Респуб. науч.-практ. конф. и 18-й итог. науч. сессии, Гомель, 26–27 февраля 2009 г.: в 4-х Т., 3 Т. / Гомельс. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 86–88.

17. **Милош, Т.С.** Эффект введения таурина на кислородтранспортную функцию крови и кислотно-основное состояние у крыс в условиях эндотоксинемии / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии: материалы науч.-практ. конф., посв. 50-летию кафедры норм. физиол, Гродно 20–21 мая 2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 113–117.

#### **Тезисы съездов, симпозиумов:**

18. **Милош, Т.С.** Физическое развитие и показатели крови потомства крыс, получавших во время беременности липополисахарид и таурин / **Т.С. Милош** // Тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора Г.В. Кулаго: Гродно, 11–13 апреля 2007 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2007. – С. 333–334.

19. **Милош, Т.С.** Формирование сенсорно-двигательных рефлексов, эмоционального поведения у потомства крыс, получавших во время беременности липополисахарид и таурин / **Т.С. Милош** // Тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора Г.В. Кулаго: Гродно, 11–13 апреля 2007 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2007. – С. 334–335.

20. **Милош, Т.С.** Изменение показателей кислотно-основного состояния у беременных крыс после введения липополисахарида / **Т.С. Милош**, Е.Н. Максимович, Н.В. Зинчук // Тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора В.Ч. Бржеского: Гродно, 10–11 апреля 2008 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 13–14.

21. **Милош, Т.С.** Использование таурина при эндотоксинемии в период беременности / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Актуальные вопросы медицины: материалы конф., посвященной 50-летию УО «ГрГМУ» 2008 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – 228 с.

22. **Милош, Т.С.** Репродуктивная функция у крыс после введения липополисахарида в период плацентации / **Т.С. Милош**, Е.Н. Максимович // Тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора Н.И. Аринчина: Гродно, 16–17 апреля 2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 214–215.

23. **Милош, Т.С.** Эффективность таурина в корригировании нарушений репродуктивной функции крыс после введения липополисахарида в период плацентации / **Т.С. Милош**, Н.Е. Максимович // Тезисы докладов конференции

молодых ученых, посвященной памяти профессора Н.И. Аринчина: Гродно, 16–17 апреля 2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 213–214.

24. **Milosh, T.S.** Nitric oxide, oxidative stress and endothelium dysfunction- as pathogenesis factors of disturbances in system «mother-fetus» at infection pregnancy / **T.S. Milosh**, E.N. Maksimovich // Third International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors, Bialystok, 10–11 may 2007/Students Scientific of Medical Students; honorare patronage: Jan Gorski. – Bialystok, 2007. – 107 p.

25. **Milash, T.** Development of nervous system at progeny of rats with endotoxinaemia and introduction of taurine during pregnancy / **T. Milash**, Ye. Maksimovich // Abstracts of neuroconferencia studencka «Neuronus», Krakow, 11–13 kwietnia, 2008 / Honorare patronage: M.H. Lewandowski. – Krakow, 2008.– 58 p.

## РЭЗЮМЭ

**Мілаш Таццяна Сяргееўна**

**Рэпрадуктыўная функцыя, прааксідантна-анціаксідантны стан, кіслародтранспартная функцыя крыві ў сістэме «маці-плод» у пацукоў пры дзеянні бактэрыяльнага эндатаксіну і таурыну ў арганізме**

**Ключавыя словы:** цяжарнасць, ліпаполісахарыд, рэпрадуктыўная функцыя, акісляльныя працэсы, эндатэлій сасудаў, кіслародтранспартная функцыя крыві, таурын.

**Аб'ект даследавання:** цяжарныя пацукі, кроў, узятая з іх арганізма, плазма крыві, плацэнта, яечнікі, кольца аорты пацукоў, нованароджаныя пацучанята.

**Мэта працы:** у эксперыменце даследваць ролю змяненняў прааксідантна-анціаксідантнага стану, кіслародтранспартнай функцыі крыві, вазактыўных уласцівасцей эндатэлію сасудаў пры ўзнікненні паталогіі рэпрадуктыўнай функцыі пацукоў ва ўмовах дзеяння бактэрыяльнага эндатаксіну (ліпаполісахарыду) і эфектыўнасць таурыну ў карэкцыі, выяўленых парушэнняў.

**Метады даследавання:** фізіялагічныя, мікраскапічныя, біяхімічныя.

**Выкарыстаная апаратура:** фотаэлектракаларыметр КФК-3 (Польшча), спектрафотометр «СФ-46» (Расія), спектрафлюарыметр А-4010 «Hitachi» (Японія), мікрагазааналізатар «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory Company), лабараторны ўзрушвацель «ML-1U».

Вопыты на цяжарных пацуках і нованароджаных пацучанятах паказалі, што ўвядзенне ліпаполісахарыду самкам-пацукоў прыводзіць да дозалежных парушэнняў рэпрадуктыўнай функцыі, што вызначаецца часам яго дзеяння і з'яўляецца найбольш выразным пры ўвядзенні прэпарата ў перыяд імплантацыі і эмбрыягенезу. У пацучанят парушэнні выяўляліся запаволеннем фізічнага развіцця, адставаннем паспявання сэнсарна-рухальных рэфлексаў, развіццём анеміі. У цяжарных пацукоў адзначалася павышэнне канцэнтрацыі прадуктаў перакіснага акіслення ліпідаў, канцэнтрацыі стабільных метабалітаў аксіду азоту з адначасовым зніжэннем паказчыкаў антыаксідантнай аховы, развіццё дысфункцыі эндатэлію сасудаў, пагаршэнне кіслародтранспартнай функцыі крыві, развіццё метабалічнага ацыдозу. Увядзенне таурыну ў перыяд плацэнтацыі пацукам, якія атрымлівалі ліпаполісахарыд у аналагічны перыяд, аказвае карыгуючы эфект на развіццё парушэнняў ў сістэме «маці-плод». Атрыманыя звесткі маюць важнае значэнне для распрацоўкі новых эфектыўных падыходаў карэкцыі паталогіі пры цяжарнасці, ускладненай ўвядзеннем мікробных агентаў ліпаполісахарыднай прыроды.

**Галіна прымянення:** навукова-даследчыя лабараторыі, тэарэтычны курс па паталагічнай і нармальнай фізіялогіі, акушэрству і гінекалогіі ў ВНУ медыцынскага і біялагічнага профілю.

## РЕЗЮМЕ

Милош Татьяна Сергеевна

**Репродуктивная функция, прооксидантно-антиоксидантное состояние, кислородтранспортная функция крови в системе «мать-плод» у крыс при действии бактериального эндотоксина и таурина в организме**

**Ключевые слова:** беременность, липополисахарид, репродуктивная функция, окислительные процессы, эндотелий сосудов, кислородтранспортная функция крови, таурин.

**Объект исследования:** беременные крысы, забранная из их организма кровь, плазма крови, плацента, яичники, аорта крыс, новорожденные крысята.

**Цель работы:** Цель исследования – в эксперименте установить роль изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния, кислородтранспортной функции крови, вазоактивных свойств эндотелия сосудов в возникновении патологии репродуктивной функции у крыс при действии бактериального эндотоксина (липополисахарида) в организме и эффективность таурина в коррекции выявленных нарушений.

**Методы исследования:** физиологические, микроскопические, биохимические.

**Использованная аппаратура:** фотоэлектроколориметр КФК-3 (Польша), спектрофотометр «СФ-46» (Россия), спектрофлуориметр F-4010 «Hitachi» (Япония), микрогазоанализатор «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory Company), лабораторный встряхиватель «ML-1U».

В опытах на беременных крысах показано, что введение липополисахарида приводит к дозозависимым нарушениям репродуктивной функции, наиболее выраженным после введения препарата в период имплантации и эмбриогенеза. У крысят нарушения проявлялись замедлением физического развития, отставанием созревания сенсорно-двигательных рефлексов, развитием анемии. У крыс отмечалось повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, концентрации стабильных метаболитов оксида азота и снижение показателей антиоксидантной защиты, развитие дисфункции эндотелия сосудов, ухудшение кислородтранспортной функции крови, развитие метаболического ацидоза. Введение таурина в период плацентации крысам, получавшим липополисахарид, оказывает корригирующий эффект на развитие нарушений в системе «мать-плод». Полученные сведения имеют важное значение для разработки новых эффективных подходов коррекции патологии при беременности, осложнённой введением микробных агентов липополисахаридной природы.

**Область применения:** научно-исследовательские лаборатории, теоретический курс по патологической и нормальной физиологии, акушерству и гинекологии в вузах медицинского профиля.



## SUMMARY

**Milosh Tatsiana Sergeevna**

**Reproductive function, status of oxidative processes, blood oxygen transport function in the system «mother-fetus» in rats following the injection of bacterial endotoxine and taurine**

**Key words:** pregnancy, lipopolysaccharide, reproductive function, oxidative processes, vascular endothelium, blood oxygen transport function, taurine.

**The object of the research:** pregnant rats, blood taken from rats, plasma, placenta, ovaries, rats' aorta rings, newborn rats.

**The purpose of the research:** to determine the role of disturbances of oxidative processes, blood oxygen transport function, vasoactive characteristics of vascular endothelium in the pathology of reproductive function of rats after injection of bacterial endotoxine (lipopolysaccharide) and to estimate efficiency of taurine in correction of the revealed disturbances.

**The methods of the research:** physiological, microscopical, biochemical.

**Used equipment:** photoelectrocolorimeter CFC-3, spectrophotometer «SF-46» (Russia), spectrofluorimeter F-4010 «Hitachi» (Japan), microgasanalyser «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory Company), laboratory shaker «ML-1U» (Poland).

The experiments on pregnant rats and newborn rats show that the injection of lipopolysaccharide leads to dose-dependent disorders of reproductive function. These disorders are determined by the time of lipopolysaccharide injection and dominate mostly in the period of implantation and embryogenesis. Infant rats experience inhibited physical development, backwardness of sensorimotor reflexes and anemia. Pregnant rats have a growing concentration of lipid peroxidation products and stable metabolites of nitric oxide. At the same time decreasing of antioxidant protection, development of vascular endothelium dysfunction, impairment of oxygen transport function of blood, development of metabolite acidosis are revealed. Taurine injection into rats together with the introduction of lipopolysaccharide during placentation leads to correction processes in the system «mother-fetus» as far as damages caused by endotoxine are concerned. Our findings have great importance for the development of new effective ways of correction of disturbances in the system «mother-fetus» in pregnancy complicated by the lipopolysaccharide microbial agents.

**Field of application:** research laboratories, theoretical courses in pathophysiology and physiology, obstetrics and gynecology of medical and biological universities.

Научное издание

**МИЛОШ Татьяна Сергеевна**

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ, ПРООКСИДАНТНО-  
АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ, КИСЛОРОД-  
ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ В СИСТЕМЕ  
«МАТЬ-ПЛОД» У КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ  
БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНА И ТАУРИНА  
В ОРГАНИЗМЕ**

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.00.16 – патологическая физиология

Подписано в печать 17.03.2010. Формат 60x84/8. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,4. Тираж 70 экз. Заказ 60 п.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.