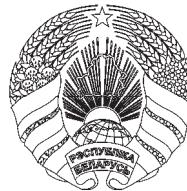


# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ (19) BY (11) 13519



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(13) C1

(46) 2010.08.30

(51) МПК (2009)

A 61K 31/185

A 61P 39/00

(54)

## СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД ПРИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

(21) Номер заявки: а 20080495

(22) 2008.04.18

(43) 2009.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования  
"Гродненский государственный ме-  
дицинский университет" (BY)

(72) Авторы: Милош Татьяна Сергеевна;  
Максимович Наталия Евгеньевна  
(BY)

(73) Патентообладатель: Учреждение  
образования "Гродненский госу-  
дарственный медицинский универ-  
ситет" (BY)

(56) КАЖИНА и др. Инфекции репродук-  
тивного тракта женщин. - Гродно, 2005. -  
С. 167-170.

МИЛОШ Т.С. и др. Дисфункция эндо-  
телия: экспериментальные и клиничес-  
кие исследования. Труды IV между-  
народной научно-практической конфе-  
ренции. - Витебск, 2006. - С. 93-96.

МИЛОШ Т.С. и др. Здоровая мать -  
 здоровый ребенок: Сб. материалов  
VIII съезда педиатров Республики Бе-  
ларусь. - Минск, 2006. - С. 306-309.

ШЕЙБАК Л.Н. и др. Биологически ак-  
тивные соединения в регуляции метабо-  
лического гомеостаза. Материалы между-  
народной научной конференции. Ч. 2. -  
Гродно, 2000. - С. 298-301.

(57)

Применение таурина в качестве средства для коррекции нарушений в системе мать-плод в период беременности при эндотоксинемии, вызванной бактериальным липополи- сахаридом.

Изобретение относится к области медицины, а именно к лекарственным средствам, и может быть использовано для коррекции нарушений в системе мать-плод при эндотокси- немии, имеющей место при инфицировании во время беременности.

Инфекция во время беременности определяет уровень мертворождаемости и ранней неонатальной смертности, является актуальной проблемой современного акушерства. У выживших детей с внутриутробной инфекцией очень часто в дальнейшем развиваются серьезные нарушения здоровья, среди которых значительное место составляют нарушения со сто- роны нервной системы [Черенкевич А.А., Богданович Л.Н., Сматъ И.И., Гаврилюк С.И., Медведик О.В., Ницypорович И.Н. Особенности течения перинатального периода у детей с патологией нервной системы. Безопасное материнство в XXI веке: Сб. материалов VIII съезда акушеров-генекологов и неонатологов республики Беларусь. - 2007. - С. 523-525].

Известно применение для профилактики осложнений инфекции в период беременно- сти и предотвращения внутриутробной инфекции плода антимикробных препаратов, ан-

# BY 13519 С1 2010.08.30

тибиотиков, противогрибковых, противовирусных средств, иммуномодуляторов, средств системной энзимтерапии, антиоксидантов, эубиотиков [Кажина М.В. Инфекции репродуктивного тракта женщин. Монография, 2005. - С. 167-216].

Недостатком данных препаратов является их токсичность для плода, возможность возникновения внутриутробных пороков развития плода, недостаточная эффективность.

Задача изобретения - расширить арсенал средств с низкой токсичностью и высоким терапевтическим эффектом, используемых для лечения нарушений в системе мать-плод при эндотоксинемии, обуславливающей возникновение патологии при инфицировании во время беременности.

Поставленная задача решается путем применения аминокислоты таурин для коррекции нарушений в системе мать-плод при эндотоксинемии в период беременности, вызванной бактериальным липополисахаридом.

Нами были проведены эксперименты на 140 беременных крысах, 46 плодах и 192 новорожденных крысятах путем проведения исследований по изучению физического развития и показателей крови потомства крыс, а также продукции оксида азота, активности окислительных процессов и морфофункциональных изменений эндотелия сосудов в организме самок крыс.

Экспериментальные животные в количестве 140 белых беспородных беременных крыс массой 200-230 г были разделены на 3 группы (2 опытные,  $n = 119$  и контрольная,  $n = 21$ ). Выявление беременных крыс осуществляли по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке (1-й день беременности). Беременным крысам первой опытной группы ( $n = 50$ ) моделировали инфицирование путем внутримышечного введения компонента грамотрицательных микроорганизмов - липополисахарида (ЛПС) E. Coli "Sigma" в дозе 0,4 мг/кг внутримышечно. Контрольная и первая опытная группа были, в свою очередь, подразделены на три подгруппы (1, 2, 3), в которых введение препаратов осуществляли соответственно на 2-5-е сутки - ранний период имплантации и эмбриогенеза, на 11-14-е сутки - период плацентации и на 17-18-е сутки беременности - поздний период, или период органогенеза.

Животным второй опытной группы ( $n = 44$ ) с 11-х суток беременности наряду с ЛПС внутримышечно вводили аминокислоту таурин в дозе 10 мг/кг в течение 7 суток ежедневно. Крысы трех контрольных групп ( $n = 46$ ) в аналогичные сроки беременности внутримышечно получали эквиобъемное количество изотонического раствора NaCL (0,5 мл).

У 21 беременной крысы (опыт -  $n = 14$ , контроль -  $n = 7$ ) оценивали прибавку веса за период беременности (с 1-х по 20-е сутки), определяли количество крысят в помете и у 109 крысят опытных групп и 44 крысят контрольной группы в постнатальном периоде изучали физическое развитие (вес, прирост массы тела, сроки отлипания ушей, появления шерсти, прорезывания резцов, открытия глаз).

У 39 новорожденных крысят (8 крысят 1-й опытной, 12 крысят 2-й опытной, 10 крысят 3-й опытной группы и 18 крысят контрольной группы) определяли содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови на 1-е, 5-е, 12-е сутки постнатального развития. Подсчет содержания эритроцитов осуществляли в сетке Горяева общепринятым методом, определение гемоглобина - фотометрически на КФК-3 гемоглобинцианидным методом с использованием трансформирующего раствора и калибровочной кривой.

Взятие материала (крови и плацент, аорты) для исследований осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 40-60 мг/кг). Плазму крови получали путем центрифугирования крови, забранной из общей сонной артерии, с добавлением гепарина (20 ЕД/мл) при 1000 об/мин в течение 10 мин, а также при 3000 об/мин в течение 20 мин. Плаценты, взятые для исследований, замораживали в жидкем азоте, а перед исследованием гомогенизировали с использованием фосфатного буфера.

# ВУ 13519 С1 2010.08.30

У самок крыс изучали продукцию оксида азота (NO), активность окислительных процессов, а также морфофункциональное состояние эндотелия сосудов.

Изучение продукции оксида азота в организме 74 беременных самок крыс производили общепринятым фотометрическим методом на основании определения уровня нитритов и нитратов в плазме крови с помощью реактива Грисса и кадмия на фотометре КФК-3 при  $\lambda = 525$  нм [Granger D.N., Kubis P. D.N. Nitric oxide as antiinflammatory agent. Methods in Enzymology, 1996. V. 269. - P. 434-442].

Оценку активности окислительных процессов в организме беременных крыс, получавших ЛПС, в плазме крови осуществляли по степени перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровню показателей антиоксидантной защиты (АОЗ). Определение содержания показателей прооксидантно-антиоксидантного состояния выполнено в плазме крови 76 крыс и плацентах 31 крысы.

Определение активности перекисного окисления липидов осуществляли спектрофотометрически (СА-46, ЛОМО, Россия) по концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ). Содержание ДК определяли по интенсивности УФ-поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов при длине волны 232-234 нм [Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопросы мед. химии. - 1984. - № 4. - С. 125-127].

Определение МДА оценивали по образованию с тиобарбитуровой кислотой окрашенных продуктов на спектрофотометре [Mihara M., Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal. Biochem, 1978. - V. 86. - P. 271-278; Rice-Evans C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. - Elsevier, 1991. - Elsevier Amsterdam - London - New York - Tokyo. - 291 p.].

Уровень ОШ определяли на спектрофотометре фирмы "Hitachi" по интенсивности флуоресценции хлороформного экстракта при длинах волн возбуждения и эмиссии 344 нм и 440 нм соответственно [Rice-Evans, C.A., Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C.A. Rice-Evans, A.T. Diplock, M.C.R. Symons // - Elsevier. - 1991. - Elsevier Amsterdam-London-New York-Tokyo. - 291 p.].

Состояние антиоксидантной защиты в плазме крови оценивали по концентрации ретинола и  $\alpha$ -токоферола, а в плаценте - ретинола,  $\alpha$ -токоферола и каталазы на спектрофлуориметре "F-4010" фирмы "Hitachi". Содержание ретинола (витамина А) определяли по интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 335 нм и длине волны флуоресценции (эмиссии) 460 нм. Уровень  $\alpha$ -токоферола (витамина Е) оценивали по интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длинах волн возбуждения и флуоресценции 292 и 325 нм соответственно [Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флюориметрическое определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Лабораторное дело. - 1984. - Т. 6. - С. 362-365]. Активность каталазы определяли колориметрическим методом, основанном на реакции солей молибдена с перекисью водорода, генерируемой каталазой [Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы / Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19].

У 42 беременных крыс определяли выраженность функциональных нарушений эндотелия кровеносных сосудов (эндотелий-зависимой дилатации и эндотелий-независимой дилатации), а также осуществляли оценку его морфологических повреждений (степень десквамации эндотелия кровеносных сосудов). Эндотелий-зависимую дилатацию (ЭЗД) изучали микроскопически на основании определения прироста диаметра колец аорты бе-

# BY 13519 С1 2010.08.30

ременных крыс, предварительно спазмированных норадреналином ( $10^{-6}$  М), в ответ на ацетилхолин (АцХ,  $10^{-5}$  М). Эндотелий-независимую дилатацию (ЭНД) колец аорты оценивали аналогичным образом в ответ на глицеролтринитрат (ГТН,  $10^{-6}$  М) [Busse R., Fleming I., Schini V. Nitric oxide formation in the vascular wall: regulation and functional implications / In: The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology (eds. Koprowski, H., Maeda, H.). - Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1995. - P. 7-18.; Chlopicki S., Gryglewski R.J. The endothelium-dependent and the endothelium-independent vasodilators in the isolated, perfused guinea pig heart / J. Physiol Pharmacol. - 1992. - V. 43. - P. 353-365.].

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 100 мл плазмы крови методом микроскопии [Hladovec J., Rossman P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats / Thromb. Res. - 1973. - V.3. - P. 665-674] в модификации [Власов Т.Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии / Патофизиология микроциркуляции и гемостаза: Сб. науч. трудов ". - Санкт-Петербург, 1998. - С. 90-106].

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Установлен целый ряд нарушений в течении беременности и постнатального периода после введения беременным крысам инфекционного агента.

У крыс ( $n = 11$ ) с введением ЛПС во время беременности в 24 % случаев установлено ее прерывание (у 5 крыс - в раннем периоде и 6 крыс - в период плацентации).

У крыс с введением ЛПС отмечали также более низкую прибавку массы тела, особенно у крыс, получавших ЛПС в 1-й и 2-й периоды. Так, прибавка массы тела крыс, получавших ЛПС, за период беременности составила: после введения препарата в период эмбриогенеза -  $84,3 \pm 2,97$  г ( $n = 7$ ,  $p < 0,05$ ), что меньше, чем у крыс 1-й контрольной группы -  $106,4 \pm 5,08$  г ( $n = 7$ ); после введения ЛПС в период плацентации -  $85,7 \pm 2,54$  г ( $n = 7$ ,  $p < 0,001$ ), в контроле 2 -  $106,4 \pm 3,89$  г ( $n = 7$ ); после введения ЛПС в период завершения органогенеза -  $91,0 \pm 4,88$  г ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ), в контроле 3 -  $106,4 \pm 5,08$  г ( $n = 7$ ).

В помете крыс, получавших ЛПС в 1-й период беременности, количество крысят составило  $7,6 \pm 0,46$  ( $n = 8$ ,  $p < 0,001$ ), что меньше, чем у крыс 1-й контрольной группы ( $11,5 \pm 0,46$ ,  $n = 8$ ), у крыс, получавших ЛПС во 2-й период -  $7,5 \pm 0,63$  ( $n = 8$ ,  $p < 0,001$ ), во 2-й контрольной группе -  $11,1 \pm 0,35$  ( $n = 8$ ), а у крыс с введением ЛПС в период органогенеза -  $9,5 \pm 0,73$  ( $n = 8$ ), в контроле 3 -  $11,3 \pm 0,37$  ( $n = 8$ ). Таким образом, количество крысят в помете крыс, получавших ЛПС во все периоды беременности, было меньше, чем в контроле, наименьшее количество крысят отмечалось у крыс, получавших препарат в периоды эмбриогенеза и плацентации.

Определение динамики веса крысят в постнатальном периоде выявило следующие изменения (табл. 1). Вес новорожденных крысят 1-й подгруппы составил  $5,6 \pm 0,05$  г ( $n = 17$ ), в 1-й контрольной группе -  $5,9 \pm 0,14$  г ( $n = 13$ ). Через сутки прирост веса крысят опытной группы составил 10,7 % ( $p < 0,05$ ), что меньше, чем у крысят в контроле (16,9 %), на 5-е сутки - 26,8 % ( $p < 0,001$ ), в контроле - 54,2 %, на 7-е сутки - 30,4 % ( $p < 0,001$ ), в контроле - 100 % ( $n = 15$ ), на 12-е сутки - 250 % ( $p < 0,05$ ), в контроле - 280 % ( $n = 11$ ), на 20-е сутки - 432 % ( $p > 0,05$ ), в контроле - 470 % ( $n = 10$ ).

Таким образом, крысята 1-й опытной группы отставали в весе от контрольных до 20-х суток постнатального развития. Установлено, что при рождении вес крысят 3-й подгруппы не отличался от веса крысят контроля 3, а со 2-х суток крысята отставали в прибавке их массы тела по сравнению с контрольными крысятами.

Таблица 1

**Масса тела (г) крысят от крыс с введением липополисахарида (ЛПС) в различные сроки беременности, а также ЛПС и таурина в период плацентации ( $M \pm m$ )**

Подгруппы животных	0 сут.	2 сут.	5 сут.	7 сут.	12 сут.	20 сут.
Контроль 1	5,9±0,14 (n = 13)	6,9±0,17 (n = 8)	9,1±0,35 (n = 14)	11,8±0,58 (n = 15)	22,4±0,43 (n = 11)	33,6±2,11 (n = 10)
Контроль 2	6,1±0,07 (n = 8)	7,1±0,11 (n = 8)	9,2±0,33 (n = 14)	11,6±0,79 (n = 10)	22,5±0,41 (n = 11)	34,9±2,31 (n = 10)
Контроль 3	6,2±0,07 (n = 7)	7,1±0,11 (n = 8)	9,4±0,36 (n = 14)	11,8±0,73 (n = 10)	22,2±0,36 (n = 11)	32,7±1,75 (n = 10)
Опыт 1 (ЛПС, 1-й период)	5,6±0,05* (n = 17)	6,2±0,12* (n = 6)	7,1±0,19** (n = 34)	7,3±0,25** (n = 16)	19,6±0,58* (n = 13)	29,8±1,04 (n = 8)
Опыт 2 (ЛПС, 2-й период)	5,1±0,13** (n = 7)	5,6±0,22** (n = 7)	7,0±0,09** (n = 6)	7,4±0,19** (n = 28)	16,5±1,10** (n = 11)	20,3±1,32** (n = 10)
Опыт 3 (ЛПС, 3-й период)	5,5±0,22* (n = 8)	5,8±0,42* (n = 8)	7,3±0,12 (n = 7)	10,3±0,22 (n = 8)	19,3±0,24 (n = 11)	27,9±0,47 (n = 8)
ЛПС + таурин (2-й период)	6,2±0,12## (n = 11)	7,0±0,32## (n = 11)	9,0±0,33## (n = 11)	14,1±1,31## (n = 11)	20,9±0,34# (n = 11)	35,7±1,87## (n = 11)

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытных и контрольной групп; # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытных групп.

Вес новорожденных крысят 2-й подгруппы крыс, получавших ЛПС в период плацентации, составил 5,1±0,13 г (n = 7,  $p < 0,001$ ), в контроле - 6,1±0,07 г (n = 8). На 2-е сутки прирост веса крысят опытной группы составил 9,8 % ( $p < 0,001$ ), что ниже, чем в контроле (16,4 %), на 5-е сутки - 37 % ( $p < 0,001$ ), в контроле - 50,8 %, на 7-е сутки - 45,1 % ( $p < 0,001$ ), в контроле - 90,2 %, на 12-е сутки - 224 % ( $p < 0,001$ ), в контроле - 269 %, на 20-е сутки - 298 % ( $p < 0,001$ ), в контроле - 472 %.

Видно, что введение ЛПС в наибольшей степени нарушило развитие потомства при его введении в период плацентации.

Вес новорожденных крысят группы крыс, получавших ЛПС в 3-й период беременности (период завершения органогенеза), составил 5,5±0,22 г (n = 8,  $p < 0,05$ ), в контрольной группе - 6,2±0,07 г (n = 7), через сутки прирост массы тела крысят опытной группы составил 5,5 % ( $p < 0,05$ ), что так же, как и в 1-й опытной, значительно меньше, чем у крысят 3-й контрольной группы (15 %), на 5-е сутки - 33 % ( $p > 0,05$ ), в контроле - 52 %, на 7-е сутки - 87 % ( $p > 0,05$ ), в контроле - 90 %, на 12-е сутки - 251 % ( $p > 0,05$ ), в контроле - 258 %, на 20-е сутки - 407 % ( $p > 0,05$ ), в контроле - 427 %.

Таким образом, как и у крысят, родившихся от самок крыс, получавших ЛПС в 1-й период беременности, у крысят, родившихся от крыс опытной группы, получавших препарат в период плацентации, наблюдали более низкие показатели массы тела крысят как при рождении, так и при их последующем развитии, чем у крысят 3-й подгруппы.

Видно, что потомство, рожденное крысами, получавшими ЛПС, отставало в прибавке массы тела во все изучаемые сроки постнатального периода.

# BY 13519 С1 2010.08.30

Появление других показателей физического развития у крысят 2-й подгруппы также запаздывало ( $p < 0,001$ ): отлипание ушей отмечалось на 4-е сутки постнатального периода (в контрольной группе - на 2-е сутки), появление шерсти происходило на 6-7-е сутки (в контрольной группе - на 5-е сутки), прорезывание резцов - на 11-е сутки (в контрольной группе - на 8-е сутки), открытие глаз - на 16-17-е сутки (в контрольной группе - на 15-е сутки).

У потомства крыс, получавших ЛПС в период эмбриогенеза, наблюдали более низкие показатели массы тела до 7-х суток постнатального развития, у крысят, родившихся от самок крыс, получавших ЛПС в период плацентации, более низкие показатели массы тела отмечались до 12-х суток жизни. Крысята, рожденные от крыс, получавших препарат в период завершения органогенеза, практически не отставали в прибавке массы тела от крысят контрольной группы.

У беременных крыс с введением ЛПС и таурина число случаев ее прерывания было меньше (11 %).

У крыс с введением ЛПС и таурина в период плацентации отмечали более высокую прибавку массы тела за период беременности, чем у крыс, получавших ЛПС. У крыс, получавших ЛПС и таурин, отмечалось повышение прибавки веса до  $106,3 \pm 3,40$  г ( $n = 7$ ,  $p < 0,001$ ), что выше в сравнении с первой опытной группой -  $85,7 \pm 2,54$  г ( $n = 7$ ,  $p < 0,001$ ) и не отличалось от прибавки веса беременных крыс контрольной группы -  $106,4 \pm 3,89$  г ( $n = 7$ ,  $p > 0,05$ ). В помете крыс, получавших ЛПС и таурин, количество крысят составило  $10 \pm 0,5$  ( $n = 8$ ,  $p < 0,05$ ), что больше, чем в 1-й опытной группе - и не отличалось от данного показателя в контроле ( $p > 0,05$ ).

Вес новорожденных крысят группы крыс, получавших ЛПС и таурин в период плацентации, составил  $6,2 \pm 0,12$  г ( $n = 9$ ,  $p < 0,001$ ), через сутки прирост массы тела крысят составил 12,9 %, на 5-е сутки - 45,2 % ( $p < 0,001$ ), на 7-е сутки - 127,4 % ( $p < 0,001$ ), на 12-е - 237 % ( $p < 0,05$ ), на 20-е сутки - 432 %, что значительно больше чем у крысят 2-й опытной группы с введением ЛПС в период плацентации ( $p < 0,001$ ). При этом прибавка массы тела крысят не отличалась от значений этого показателя в контроле ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у потомства крыс, получавших ЛПС в период плацентации, отмечались более низкие показатели массы тела, чем в контроле до 20-х суток жизни, а у крысят, рожденных от крыс, получавших ЛПС и таурин, отставание в весе от крысят контрольной группы отмечалось до 7-х суток постнатального периода.

Сроки появления признаков физического развития у потомства крыс, получавших ЛПС и таурин, не отличались от времени их появления в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В частности, отлипание ушей отмечалось на 2-е сутки постнатального периода, появление шерсти - на 5-е сутки, прорезывание резцов - на 8-е сутки, открытие глаз - на 14-е сутки.

Изучение содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови у крысят опытной группы с введением ЛПС выявило развитие анемии в постнатальном периоде (табл. 2). Причем наиболее существенные изменения эритроцитов и гемоглобина отмечены во 2-й подгруппе с введением ЛПС в период плацентации.

Так, содержание эритроцитов в единице объема крови у крысят 2-й подгруппы при рождении составило  $(1,6 \pm 0,11) \times 10^{12}/\text{л}$  ( $n = 7$ ,  $p < 0,001$ ), гемоглобина -  $102 \pm 7,0$  г/л ( $n = 7$ ,  $p < 0,05$ ), в контроле 2 -  $(2,8 \pm 0,10) \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $n = 17$ , и  $124 \pm 4,3$  г/л,  $n = 15$ , соответственно; на 5-е сутки постнатального периода содержание эритроцитов в единице объема крови в опытной группе составило  $(1,8 \pm 0,11) \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $n = 12$ ,  $p < 0,001$ , гемоглобина -  $83 \pm 3,0$  г/л,  $n = 9$ ,  $p < 0,001$ , у крысят контроля 2 -  $(2,4 \pm 0,1) \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $n = 18$ , и  $116 \pm 4,9$  г/л,  $n = 6$ , соответственно, на 12-е сутки жизни содержание эритроцитов у крысят 2-й подгруппы -

$(2,3 \pm 0,10) \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $n = 10$ ,  $p < 0,001$ , гемоглобина -  $84 \pm 2,8 \text{ г/л}$ ,  $n = 9$ ,  $p < 0,001$ , в контроле -  $(2,8 \pm 0,1) \times 10^{12}/\text{л}$ , ( $n = 14$ ), и  $124 \pm 2,8 \text{ г/л}$ ,  $n = 7$ , соответственно.

Содержание эритроцитов в единице объема крови у крысят с введением ЛПС и таурина в период плацентации при рождении составило  $(2,4 \pm 0,03) \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $n = 5$ ,  $p < 0,05$ , содержание гемоглобина -  $124 \pm 1,58 \text{ г/л}$ ,  $n = 6$ ,  $p < 0,05$ , на 5-е сутки постнатального периода содержание эритроцитов составило  $(2,36 \pm 0,11) \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $n = 6$ ,  $p < 0,05$ , гемоглобина -  $112 \pm 3,8 \text{ г/л}$ ,  $n = 7$ ,  $p < 0,001$ , на 12-е сутки жизни содержание эритроцитов составило  $(2,9 \pm 0,13) \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $n = 9$ ,  $p < 0,05$ , гемоглобина -  $117 \pm 1,30 \text{ г/л}$ ,  $n = 7$ ,  $p < 0,001$ .

Таблица 2

**Содержание эритроцитов (Эр) и гемоглобина (Нв) в крови потомства крыс, получавших липополисахарид (ЛПС) в различные сроки беременности и липополисахарид с таурином в период плацентации (М±m)**

Группы животных	0-е сутки		5-е сутки		12-е сутки	
	Эр ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	Нв (г/л)	Эр ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	Нв (г/л)	Эр ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	Нв (г/л)
Контроль 1	$3,1 \pm 0,15$ ( $n = 8$ )	$121 \pm 7,8$ ( $n = 6$ )	$2,6 \pm 0,12$ ( $n = 6$ )	$115 \pm 4,5$ ( $n = 6$ )	$2,8 \pm 0,11$ ( $n = 6$ )	$124 \pm 1,6$ ( $n = 6$ )
Контроль 2	$2,8 \pm 0,10$ ( $n = 18$ )	$124 \pm 4,3$ ( $n = 18$ )	$2,4 \pm 0,10$ ( $n = 18$ )	$117 \pm 4,3$ ( $n = 6$ )	$2,8 \pm 0,10$ ( $n = 6$ )	$124 \pm 2,8$ ( $n = 6$ )
Контроль 3	$2,4 \pm 0,04$ ( $n = 9$ )	$133 \pm 5,9$ ( $n = 6$ )	$2,3 \pm 0,14$ ( $n = 6$ )	$116 \pm 4,8$ ( $n = 6$ )	$2,7 \pm 0,20$ ( $n = 6$ )	$125 \pm 1,2$ ( $n = 6$ )
Опыт 1 (ЛПС, 1-й период)	$2,1 \pm 0,17^*$ ( $n = 6$ )	$123 \pm 3,06$ ( $n = 6$ )	$1,7 \pm 0,11^{**}$ ( $n = 8$ )	$90 \pm 3,9^{**}$ ( $n = 8$ )	$2,4 \pm 0,18$ ( $n = 8$ )	$95 \pm 5,5^{**}$ ( $n = 6$ )
Опыт 2 (ЛПС, 2-й период)	$1,6 \pm 0,11^{**}$ ( $n = 12$ )	$102 \pm 7,0^*$ ( $n = 12$ )	$1,8 \pm 0,11^{**}$ ( $n = 12$ )	$116 \pm 4,9^{**}$ ( $n = 12$ )	$2,3 \pm 0,10^{**}$ ( $n = 12$ )	$84 \pm 2,8^{**}$ ( $n = 12$ )
Опыт 3 (ЛПС, 3-й период)	$2,3 \pm 0,23^*$ ( $n = 6$ )	$99 \pm 2,12^{**}$ ( $n = 6$ )	$1,9 \pm 0,10^*$ ( $n = 6$ )	$92 \pm 1,3^{**}$ ( $n = 10$ )	$2,8 \pm 0,27$ ( $n = 6$ )	$117 \pm 1,8^*$ ( $n = 6$ )
ЛПС + таурин (2-й период)	$2,4 \pm 0,03^{\#}$ ( $n = 9$ )	$124 \pm 1,6^{\#}$ ( $n = 9$ )	$2,4 \pm 0,11^{\#}$ ( $n = 9$ )	$112 \pm 3,8^{##}$ ( $n = 9$ )	$2,9 \pm 0,13^{\#}$ ( $n = 9$ )	$117 \pm 1,3^{##}$ ( $n = 9$ )

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытных и контрольных групп; # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытных групп.

Видно, что у новорожденных крысят, рожденных от крыс с введением ЛПС в период плацентации, содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови было ниже, по сравнению со значениями этих показателей в контроле, во все исследуемые сроки постнатального периода. У крысят же, рожденных крысами с введением ЛПС и таурина в период плацентации, содержание эритроцитов в единице объема крови было меньше, чем в контроле, до 5-х суток жизни с исчезновением различий по этому показателю к 12-м суткам и было выше, чем у крысят группы крыс с введением ЛПС. Содержание гемоглобина в единице объема крови крысят было больше, чем у крысят с введением ЛПС, во все исследуемые сроки и не отличалось от данного показателя в контрольной группе. Введение таурина препятствует развитию анемии у потомства крыс, получавших в период плацентации микробный агент.

Исследовали продукцию оксида азота с целью изучения его роли в патогенезе перинатальных нарушений при введении эндотоксина в период беременности путем определения содержания в плазме крови его стабильных метаболитов - нитритов и нитратов.

В результате изучения продукции оксида азота установлено повышенное содержание нитритов и нитратов в плазме крови крыс, получавших ЛПС, до  $99,5 \pm 4,65$  мкМ/л ( $n = 24$ ,  $p < 0,001$ ), в контроле этот показатель составил  $33,5 \pm 2,92$  мкМ/л ( $n = 25$ ), что свидетельствует о возможном участии NO-зависимых механизмов в патогенезе нарушений, возникающих у потомства крыс с введением эндотоксина (табл. 3).

Таблица 3

**Содержание нитритов и нитратов ( $\text{NO}_x$ ), диеновых коньюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), ретинола,  $\alpha$ -токоферола в плазме крови беременных крыс после введения липополисахарида (ЛПС), а также совместно ЛПС и таурина (М±m)**

Показатели	Группа животных		
	Контроль ( $n = 25$ )	ЛПС ( $n = 24$ )	ЛПС + таурин ( $n = 25$ )
$\text{NO}_x$ ( $\mu\text{M}/\text{l}$ )	$33,5 \pm 2,92$	$99,5 \pm 4,65^{**}$	$55,6 \pm 5,60^{*\#\#}$
ДК ( $\Delta D_{233}$ ЕД/мл)	$1,2 \pm 0,09$	$2,1 \pm 0,13^{**}$	$0,95 \pm 0,12^{\#\#}$
МДА (мкМ/л)	$1,6 \pm 0,10$	$2,9 \pm 0,22^{**}$	$2,3 \pm 0,07^{*\#\#}$
ОШ (ЕД/мл)	$137,8 \pm 3,10$	$148,5 \pm 2,26^*$	$137,9 \pm 2,67^{\#}$
Ретинол (мМ/л)	$4,9 \pm 0,31$	$3,6 \pm 0,17^*$	$5,0 \pm 0,19^{\#\#}$
$\alpha$ -токоферол, мкМ/л	$24,8 \pm 0,13$	$22,1 \pm 0,65^{**}$	$24,8 \pm 0,23^{\#\#}$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп; <sup>#</sup> -  $p < 0,05$ , <sup>##</sup> -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытных групп.

В группе крыс, получавших таурин, отмечались более низкие концентрации нитритов и нитратов ( $55,6 \pm 5,6$  мкМ/л,  $n = 25$ ) по сравнению с первой опытной группой ( $p < 0,001$ ), что отражает способность таурина уменьшать уровень NO либо в результате его непосредственного нейтрализующего действия, либо вследствие ингибиции индуцируемой NO-синтазы, активируемой ЛПС-препаратором.

При изучении динамики показателей, характеризующих прооксидантно-антиоксидантное состояние диеновых коньюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ) в организме беременных самок крыс, получавших ЛПС, выявлено увеличение активности перекисного окисления липидов на фоне уменьшения антиоксидантной защиты (табл. 3, 4).

Так, концентрация ДК в плазме крови у крыс, получавших ЛПС, возросла до  $2,1 \pm 0,13 \Delta D_{233}$  ЕД/мл, ( $n = 21$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем ( $1,2 \pm 0,1 \Delta D_{233}$  ЕД/мл,  $n = 23$ ), или на 75 %, а в плаценте - от  $6,8 \pm 0,61 \Delta D_{233}/\text{г}$  ( $n = 11$ ) до  $11,6 \pm 0,65 \Delta D_{233}/\text{г}$ , или на 71 % ( $n = 8$ ,  $p < 0,001$ ).

Содержание МДА в плазме крови крыс первой опытной группы увеличилось от  $1,6 \pm 0,10$  мкМ/л в контроле ( $n = 20$ ) до  $2,9 \pm 0,2$  мкМ/л ( $n = 19$ ), или на 81 % ( $p < 0,001$ ), в плаценте - от  $5,6 \pm 1,19$  нМ/г ( $n = 8$ ) до  $13,4 \pm 0,92$  нМ/г ( $n = 9$ ), или на 139 % ( $p < 0,05$ ).

Концентрация ОШ в плазме крови крыс, получавших ЛПС, увеличилась от  $137,8 \pm 3,1$  ЕД/мл ( $n = 17$ ) - в контроле до  $148,5 \pm 2,26$  ЕД/мл ( $n = 24$ ), или на 7,8 % ( $p < 0,05$ ) и в плаценте - от  $94,4 \pm 4,46$  ЕД/г ( $n = 12$ ) до  $136,2 \pm 1,88$  ЕД/г ( $n = 10$ ), или на 44 % ( $p < 0,05$ ).

# BY 13519 С1 2010.08.30

У крыс, получавших ЛПС и таурин в период плацентации, отмечалось снижение ДК в плазме крови по сравнению с ДК в группе с введением ЛПС, до  $0,95 \pm 0,12 \Delta D_{233}$  ЕД/мл ( $n = 19$ ), или на 55 % ( $p < 0,001$ ), а в плаценте - до  $4,1 \pm 0,74 \Delta D_{233}/\text{г}$ , или на 65 % ( $n = 7$ ,  $p < 0,001$ ).

В группе крыс, с введением ЛПС и таурина наблюдалась более низкие значения МДА в плазме крови ( $2,3 \pm 0,07$  мкМ/л,  $n = 17$ ) по сравнению с его значением в группе с введением ЛПС ( $p < 0,05$ ) со снижением на 21 % и в плаценте -  $9,5 \pm 0,7$  нМ/г ( $n = 7$ ) со снижением на 29 % ( $p < 0,001$ ).

У крыс, получавших ЛПС и таурин, отмечалось снижение ОШ в плазме крови по сравнению с его значением в первой опытной группе до  $137,9 \pm 2,67$  ЕД/мл ( $n = 20$ ) или на 7,1 % ( $p < 0,05$ ), и в плаценте - до  $110,5 \pm 4,3$  ЕД/г ( $n = 8$ ), или на 18,9 % ( $p < 0,05$ ).

При изучении состояния антиоксидантной защиты получены следующие результаты.

Содержание ретинола в плазме крови самок крыс с введением ЛПС уменьшилось от  $4,9 \pm 0,31$  мМ/л ( $n = 23$ ) до  $3,6 \pm 0,17$  мМ/л ( $n = 17$ ), или на 27 % ( $p < 0,05$ ), в плаценте - от  $83,0 \pm 3,17$  мМ/г ( $n = 12$ ) и до  $57,1 \pm 3,61$  мМ/г ( $n = 7$ ), или на 31 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

**Содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), ретинола,  $\alpha$ -токоферола и каталазы в плаценте беременных крыс после введения липополисахарида (ЛПС), а также совместно ЛПС и таурина (M $\pm$ m)**

Показатели	Группы животных		
	Контроль ( $n = 13$ )	ЛПС ( $n = 10$ )	ЛПС + таурин ( $n = 8$ )
ДК ( $\Delta D_{233}/\text{г}$ )	$6,8 \pm 0,61$	$11,6 \pm 0,65^{**}$	$4,1 \pm 0,74^{##}$
МДА (нМ/г)	$5,6 \pm 1,19$	$13,4 \pm 0,92^*$	$9,5 \pm 0,7^{**##}$
ОШ (ЕД/г)	$94,4 \pm 4,46$	$136,2 \pm 1,88^*$	$110,5 \pm 4,3^{\#}$
Ретинол (мМ/г)	$83,0 \pm 3,17$	$57,1 \pm 3,6^*$	$83,0 \pm 11,83^{\#}$
$\alpha$ -токоферол (мкМ/г)	$142,0 \pm 12,88$	$126,6 \pm 2,12$	$234,2 \pm 22,03^{*\#}$
Каталаза (мкМ $H_2O_2/\text{г белка /с}$ )	$0,5 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,26^*$	$0,7 \pm 0,07^{\#}$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп;  $^{\#}$  -  $p < 0,05$ ,  $^{##}$  -  $p < 0,001$  - различия статистически значимы между показателями опытных групп.

Концентрация  $\alpha$ -токоферола в плазме крови от  $24,8 \pm 0,13$  мкМ/л ( $n = 20$ ) до  $22,1 \pm 0,65$  мкМ/л ( $n = 22$ ,  $p < 0,001$ ), что составило 11 %, в плаценте - от  $142,1 \pm 12,88$  мкМ/г ( $n = 13$ ) до  $126,6 \pm 2,12$  мкМ/г, или на 11 % ( $n = 6$ ,  $p < 0,05$ ).

Активность каталазы в плаценте крыс, получавших ЛПС, повысилась от  $0,5 \pm 0,06$  мкМ  $H_2O_2/\text{г белка/с}$  ( $n = 13$ ) до  $1,6 \pm 0,3$  мкМ  $H_2O_2/\text{г белка/с}$  ( $n = 6$ ,  $p < 0,05$ ), что составило 220 %.

В группе крыс с введением ЛПС и таурина отмечалось повышение концентрации ретинола, по сравнению с его значением в группе крыс с введением ЛПС, до  $5,0 \pm 0,19$  мМ/л ( $n = 17$ ), или на 38,9 % ( $p < 0,001$ ), в плаценте до  $83,0 \pm 11,83$  мМ/г ( $n = 6$ ), или на 45 % ( $p < 0,05$ ).

У крыс, получавших ЛПС и таурин, отмечалось увеличение концентрации  $\alpha$ -токоферола в плазме крови до  $24,8 \pm 0,23$  мкМ/л, или на 12 % ( $n = 27$ ,  $p < 0,001$ ), а в плаценте - до  $234,2 \pm 22,03$  мкМ/г, или на 85 % ( $n = 7$ ,  $p < 0,05$ ).

В группе крыс с введением таурина отмечено снижение концентрации каталазы до  $0,7 \pm 0,07$  мкМ  $H_2O_2/\text{г белка/с}$ , или на 56 % ( $n = 7$ ,  $p < 0,05$ ). Характер изменения показателей АОЗ свидетельствует об уменьшении антиоксидантного резерва в организме беремен-

ных крыс после введения ЛПС, как в плазме крови, так и в плаценте, и наличии у таурина корректирующих свойств.

Изучение выраженности морфофункциональных изменений со стороны эндотелия кровеносных сосудов у самок крыс, получавших ЛПС, выявило наличие следующих изменений (табл. 5).

Таблица 5

**Вазоконстрикция (ВК), эндотелий-зависимая (ЭЗД) и эндотелий-независимая дилатация (ЭНД), диаметр d колец аорты после действия ацетилхолина (АцХ) (%), а также после действия глицеролтринитрата (ГТН) и количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови у беременных крыс с введением липополисахарида (ЛПС), а также совместно ЛПС и таурина (M±m)**

Показатели	Группы животных		
	Контроль (n = 8)	ЛПС (n = 22)	ЛПС + таурин (n = 12)
ВК (%)	33±6,3	38±5,5	34±7,8*
ЭЗД (%)	70±10,8	5±2,3**	38±5,3**##
d (%) от исх. d после АцХ	97±0,6	72±4,7**	80±2,9**##
ЭНД (%)	88±3,6	85±7,4	85±3,3
d (%) от исх. d после ГТН	99±0,8	99±0,7	98±0,4
ЦЭК/100 μл	4±0,7	94±12,3**	21±2,0**##

Примечание: \* - p < 0,05, \*\* - p < 0,001 - различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной группы; # - p < 0,05, ## - p < 0,001 - различия статистически значимы между показателями опытных групп.

У крыс, получавших ЛПС, отмечена тенденция к более выраженной вазоконстрикторной реакции колец аорты на норадреналин (НА, 10<sup>-6</sup> М) (38 %, p > 0,05) по сравнению с ВК в контрольной группе - 33 %.

Прирост диаметра колец аорты ( $\Delta d$ ) в ответ на ацетилхолин (АцХ) (10<sup>-5</sup> М) у крыс первой опытной группы был существенно меньше, чем в контроле (5±2,3 %, n = 22, и 70±10,8 %, n = 8, соответственно (p < 0,001)), во второй опытной группе он составил 38±5,3 % (n = 12, p < 0,05) и был больше по сравнению со значением в первой опытной группе с введением ЛПС (p < 0,001). В результате после воздействия АцХ на предварительно спазмированные норадреналином кольца аорты их диаметр ( $\Delta d$ ) у крыс, получавших ЛПС, составил 72±4,7 % (n = 17, p < 0,001) от исходного диаметра колец аорты, в то время как в контроле ( $\Delta d$ ) составил 97±0,6 % (n = 8, p > 0,05). Эндотелий-независимая дилатация (ЭНД), определяемая приростом диаметра колец аорты после воздействия на предварительно спазмированные НА кольца аорты глицеролтринитратом (ГТН, 10<sup>-6</sup> М) - непрямым донором оксида азота в качестве эндотелий-независимого вазодилататора, не была изменена у крыс с введением эндотоксина, по сравнению с ее значением у крыс контрольной группы, и составила 85±7,4 и 88±3,6 % соответственно (p > 0,05). Последнее свидетельствует об отсутствии нарушений миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

У крыс с введением ЛПС и таурина отмечено меньшее снижение диаметра колец аорты на НА - 34 %, чем в группе с введением ЛПС (p < 0,05), и не отличалось от этого показателя в контроле (p > 0,05). В группе крыс, получавших ЛПС и таурин, отмечено увеличение диаметра спазмированных НА колец аорты после воздействия АцХ до 80±2,9 % (n = 10, p < 0,001) от исходного, что отражает улучшение состояния эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации. У крыс с введением ЛПС и таурина ЭНД колец аорты не изменилась - 85±3,3 % (n = 8, p > 0,05). При этом диаметр колец аорты крыс,

# BY 13519 С1 2010.08.30

предварительно спазмированных НА, после добавления ГТН составил  $98\pm0,4\%$  ( $n=9$ ,  $p>0,05$ ).

Исследования по изучению функционального состояния эндотелия кровеносных сосудов выявили, что у крыс, получавших ЛПС, имеется наличие существенных функциональных изменений. Они проявляются в повышении вазоконстрикторных реакций под влиянием норадреналина, выраженным ухудшением эндотелий-зависимых реакций под влиянием ацетилхолина и повышением количества циркулирующих эндотелиальных клеток. При этом эндотелий-независимые вазодилататорные реакции у крыс, получавших ЛПС, определяемые добавлением непрямого донора оксида азота - глицерол-тринитрата, нарушены не были. Это свидетельствует об отсутствии нарушений гуанилатциклазного механизма у крыс, получавших ЛПС. Введение таурина уменьшало степень вазоактивных реакций эндотелия у беременных крыс, получавших ЛПС в период плацентации.

При изучении выраженной десквамации эндотелия кровеносных сосудов, как маркера морфологического повреждения, оцениваемой на основании количества циркулирующих эндотелиальных клеток, установлено существенное повышение морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов у крыс, получавших в период беременности ЛПС. Так, количество ЦЭК в плазме крови крыс первой опытной группы составило  $94\pm12,3/100\text{ }\mu\text{l}$  ( $p<0,001$ ,  $n=22$ ), в то время как в контроле значение этого показателя составило  $4\pm0,7/100\text{ }\mu\text{l}$  ( $n=8$ ). В группе крыс с введением аминокислоты таурин отмечено снижение количества ЦЭК, по сравнению со значением его в первой опытной группе с введением ЛПС, до  $21\pm2,0/100\text{ }\mu\text{l}$  ( $p<0,001$ ,  $n=12$ ), что указывает на ее эндотелиопротекторный эффект.

Изучение морффункционального состояния эндотелия кровеносных сосудов беременных самок крыс с введением эндотоксина показало, что важное значение в генезе выявленных нарушений у потомства при инфекции во время беременности могут играть морффункциональные нарушения эндотелия кровеносных сосудов. Учитывая, что эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, в том числе и в матке, очевидно, что его повреждение может стать важным звеном патогенеза нарушений у потомства крыс, испытывающих воздействие на организм ЛПС.

Введение аминокислоты таурин беременным крысам, получавшим ЛПС, приводит к уменьшению нарушений в системе мать-плод, вызванных его введением: отставания физического развития потомства, снижению выраженности анемии в постнатальном периоде, уменьшению продукции оксида азота и активности окислительных процессов, улучшению морффункционального состояния эндотелия кровеносных сосудов у крыс с введением эндотоксина, что указывает на ее корригирующие свойства.

Корригирующие эффекты таурина, обладающего ингибирующим в отношении индуцированной NO-синтазы действием, вызывают нормализацию продукции NO, снижение ПОЛ, повышение антиоксидантного резерва, устраниют дисфункцию эндотелия, что подтверждает вовлечение оксида азота, окислительных процессов и дисфункции эндотелия сосудов в патогенез нарушений в системе мать-плод при беременности, осложненной инфекцией.

В работе проведены исследования по изучению физического развития потомства, показателей крови, а также показателей, характеризующих активность окислительных процессов, продукции оксида азота, морффункционального состояния эндотелия сосудов в организме самок крыс в условиях введения липополисахаридного компонента грамотрицательных бактерий липополисахарида E. Coli "Sigma" и аминокислоты таурин в разные периоды беременности.

# BY 13519 С1 2010.08.30

Установлен целый ряд нарушений в течении беременности и постнатального периода после введения беременным крысам инфекционного агента.

В частности, выявлено уменьшение прибавки массы тела крыс за период беременности, уменьшение количества родившихся крысят до  $8 \pm 0,6$ , ( $p < 0,001$ ) по сравнению с  $11 \pm 0,4$  в контроле, уменьшение веса родившихся крысят на 2,3 %, отставание крысят в физическом развитии (прибавке веса крысят, сроках отлипания ушей, появления шерсти, прорезывания резцов, открытия глаз), развитие анемического синдрома.

У самок крыс, получавших ЛПС в дозе 0,4 мг/кг, в плазме крови и плацентах отмечено увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, оснований Шиффа, а также снижение уровня каталазы, как антиоксидантного фактора ферментативной природы, с одновременным снижением концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола. В плазме крови крыс также установлено повышение концентрации нитритов и нитратов, отражающих продукцию оксида азота в организме.

Изучение моррофункциональных изменений эндотелия сосудов в организме самок крыс, получавших эндотоксин в период плацентации, выявило тенденцию к более выраженной констрикторной реакции колец аорты на норадреналин и снижение эндотелий - зависимой вазодилатации на ацетилхолин, морфологическое повреждение эндотелия кровеносных сосудов, определяемое на основании циркулирующих эндотелиальных клеток.

Вышеотмеченные изменения показателей свидетельствуют об участии окислительного и нитрозативного стресса, дисфункции эндотелия кровеносных сосудов в генезе перинатальных нарушений при ЛПС-интоксикации в период беременности. Учитывая, что липополисахарид - один из основных компонентов грамотрицательных микроорганизмов, отвечающих за возникновение патогенных нарушений у потомства, можно предполагать, что патогенез перинатальных нарушений при инфицировании во время беременности также связан с участием данных механизмов.

Исследования, проведенные с введением таурина, выявили уменьшение перинатальных нарушений у плодов при его введении в дозе 10 мг/кг в течение 7 суток, а также снижение активности окислительного и нитрозативного стресса, выраженности моррофункциональных изменений эндотелия сосудов в организме беременных крыс. Это указывает на возможность использования таурина в профилактике нарушений в системе мать-плод при беременности, осложненной инфекцией.