

Отдаленные последствия острой токсической пренатальной гипоксии, индуцированной нитритом натрия, в экспериментах на крысах

Татьяна Николаевна Саватеева-Любимова[✉], Константин Владимирович Сивак,
Андрей Георгиевич Александров, Кира Иосифовна Стосман

НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

[✉] drugs_safety@mail.ru

Аннотация

Введение. Перенесенная гипоксия в период гестации играет важную роль в развитии плода, так как обуславливает развитие окислительного стресса и задержку психомоторного развития. **Цель работы** – оценка пренатального влияния нитрита натрия на показатели, характеризующие ориентировочно-исследовательскую активность, умственную деятельность и степень гипоксии у потомства крыс. **Материалы и методы.** Острую токсическую гипоксию моделировали введением нитрита натрия в дозе 30 мг/кг внутримышечно пяти беременным крысам в течение 16–19 дней гестации. Пять самок составили группу контроля. У 50 родившихся крысят изучали ориентировочно-исследовательскую активность, когнитивные функции, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и гликолиза. **Результаты.** Потомство самок, перенесших острую гипоксию, значимо отставало в позитивной динамике прироста массы тела от контрольных особей. У тридцатидневных крысят наблюдали выраженное нарушение структуры поведенческого паттерна, процесса обучения и долгосрочной памяти, повышение содержания диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и уровня активности лактатдегидрогеназы в крови. **Обсуждение.** Установлено, что у потомства, матери которого перенесли острую гипоксию токсического генеза, развились выраженные нарушения поведения по типу психомоторного возбуждения и когнитивная дисфункция, характеризовавшаяся снижением способности к обучаемости и нарушением долговременной памяти. У крысят было повышено содержание первичного и вторичного продуктов перекисного окисления липидов и лактатдегидрогеназы. Развитие клеточного окислительного стресса в условиях внутриутробной гипоксии приводит к дефициту кислорода у плода и переключению с тканевого дыхания на гликолиз, что лежит в основе повреждения ЦНС. **Заключение.** Показано, что введение нитрита натрия в период с 16-го по 19-ый день гестации вызвало у потомства крыс гиперактивность, угнетение эмоционального статуса и снижение ориентировочно-исследовательской активности и способности к обучению и сохранению памятного следа. У крысят наблюдалось повышение уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активности лактатдегидрогеназы.

Ключевые слова: нитрит натрия, пренатальная гипоксия, крысы, потомство, поведение, обучаемость, память, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, лактатдегидрогеназа

Для цитирования: Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Александров А.Г., Стосман К.И. Отдаленные последствия острой токсической пренатальной гипоксии, индуцированной нитритом натрия, в экспериментах на крысах. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(6):77–84. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-77-84>

Long-term consequences of acute toxic prenatal hypoxia induced by sodium nitrite in rat experiments

Tatiana N. Savateeva-Lyubimova✉, Konstantin V. Sivak, Andrey G. Aleksandrov, Kira I. Stosman

Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

✉ drugs_safety@mail.ru

Abstract

Introduction Gestational hypoxia plays an important role in fetal development, as it causes the development of oxidative stress and delayed psychomotor development. **The aim of the study** was to evaluate the prenatal effect of sodium nitrite on indices characterizing orienting and exploratory activity, mental activity and the degree of hypoxia in rat offspring. **Materials and methods** Acute hypoxia was modeled by administration of sodium nitrite at a dose of 30 mg/kg intramuscularly to five pregnant rats during 16–19 days of gestation. Five females constituted a control group. In 50 born rats, orientation and exploration activity, cognitive functions, intensity of lipid peroxidation and glycolysis were studied. **Results** The offspring of females that underwent acute hypoxia significantly lagged behind in the positive dynamics of body weight gain compared to control individuals. Thirty-day-old rats showed a pronounced disorder of the structure of behavioral pattern, learning process and long-term memory, increased content of diene conjugates, malonic dialdehyde and the level of lactate dehydrogenase activity in blood. **Discussion** It was found that offspring whose mothers suffered acute hypoxia of toxic genesis developed pronounced behavioral disorders of psychomotor agitation and cognitive dysfunction characterized by decreased learning ability and impaired long-term memory. The content of primary and secondary products of lipid peroxidation and lactate dehydrogenase was increased in rats. The development of cellular oxidative stress under conditions of intrauterine hypoxia leads to oxygen deficiency in the fetus and a switch from tissue respiration to glycolysis, which underlies CNS damage. **Conclusion** It was shown that sodium nitrite administration during the period from the 16th to the 19th day of gestation caused hyperactivity, depressed emotional status, and decreased orienting and exploratory activity and the ability to learn and retain a memory trace in rat offspring. Increased levels of diene conjugates and malonic dialdehyde, lactate dehydrogenase activity were observed in rats.

Keywords: sodium nitrite, prenatal hypoxia, rats, offspring, behavior, learning, memory, diene conjugates, malondialdehyde, lactate dehydrogenase

For citation:

Savateeva-Lyubimova TN, Sivak KV, Aleksandrov AG, Stosman KI. Long-term consequences of acute toxic prenatal hypoxia induced by sodium nitrite in rat experiments. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):77–84. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-77-84>

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксические поражения во время внутриутробного развития занимают третье место среди наиболее частых исходов осложненной беременности у человека и являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, а 55 % детей, родившихся у матерей, перенесших эпизоды недостатка кислорода, переводятся на лечение в связи с развившейся патологией [1]. Острая или хроническая гипоксия в период гестации играют важную роль в развитии плода, так как обуславливают развитие окислительного стресса, повреждающего нейроны коры, что приводит к задержке физического и психомоторного развития, формированию отдаленных психических расстройств в постнатальном периоде онтогенеза [2–10]. С полным правом к таким гипоксическим нарушениям можно отнести преэклампсию, как наиболее ча-

стое осложнение второй половины беременности. Хорошо известно, что в патогенезе преэклампсии, наряду с другими факторами, лежит накопление активных форм кислорода и срыв антиоксидантной системы защиты [11–14].

С целью экспериментального моделирования гипоксического повреждения в перинатальном периоде наиболее часто используются химические агенты, в том числе, нитрит натрия. Последний относится ко второму классу опасности, является сильным окислителем, способствует образованию метгемоглобина и ведет к развитию гемической гипоксии, крайне опасной для плода [15, 16].

Цель работы – оценка пренатального влияния нитрита натрия на показатели, характеризующие ориентировочно-исследовательскую активность, умственную деятельность и степень гипоксии у потомства крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 12 виргинных крысах самках и 6 самцах линии Wistar, выращенных в НИЦ «Курчатовский институт» – «ПЛЖ» Рапполово (Ленинградская область) и 50 крысятах. Работа с лабораторными животными была организована с соблюдением требований к содержанию животных вивария НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева и одобрения комитета по этике ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (протокол от 17.05.2021 № 4). Спаривание виргинных самок осуществляли с интактными самцами линии Wistar. До начала спаривания у самок по мазкам определяли фазу эстрального цикла. К самкам с синхронным циклом подсаживали самца в соотношении 1 самец на 2 самки. Первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках.

Забеременевшие самки были распределены в следующие группы:

Группа № 1 – беременные животные, которым вводили 1 % раствор крахмала, $n = 5$ (контроль).

Группа № 2 – беременные животные, которым вводили нитрит натрия, $n = 5$ (опыт).

Введение токсиканта в дозе 30 мг/кг внутримышечно начинали на 16-ый день гестации и продолжали до 19-го дня. У пяти беременных контрольных самок родилось 45 крысят, у опытных беременных самок родилось 30 крысят, из которых пять крысят погибло в первые дни жизни.

Выжившие крысята были распределены на следующие группы:

Группа № 1 – контроль (25 крысят);

Группа № 2 – опыт (25 крысят).

До 30 дней крысят содержали с матерями. В течение эксперимента оценивали динамику изменения массы тела каждого крысенка. Изучение ориентировочно-исследовательской активности и умственной деятельности крысят самцов, достигших 30-ти дневного возраста, проводили, используя стандартные тесты – тест «открытое поле», условная реакция избегания плавания (УРИП) и условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) [17].

Структуру поведенческого паттерна оценивали в тесте «Открытое поле»: круглая камера (арена) диаметром 1 м, с высотой стенок 0,5 м из белого пластика, дно которой расчерчено на три ряда секторов одинаковой площади (Open Science, Россия). Освещение производили лампой мощностью 100 Вт, подвешенной на высоте 1,5 м от дна арены. Крыс помещали в центр арены и регистрировали время выхода из центрального сектора (ЛП). В течение трех минут подсчитывали число пересеченных секторов (ГА), вертикальных стоек (ВА), количество заглядываний (З) в норки, продолжительность неподвижности (Н), количество актов груминга (Гр) и болюсов (Б).

После каждого животного арену очищали от

продуктов дефекации / уринации и тщательно протирали этиловым спиртом

Оценку выполнения УРИП проводили в бассейне с водой, температура которой составляла 24–25°C. В бассейне находился металлический стержень, к которому был прикреплен канат, одним концом спускающийся в воду, по которому крыса может выбраться из воды и, тем самым, избежать плавания. Крысу осторожно помещали в воду, и она плавала там до тех пор, пока не обнаруживала спасительный канат и не выбиралась из воды, или в течение пяти минут (если до этого она не нашла каната). Регистрировали время от момента погружения крысы в воду до момента нахождения каната (реакция активного избегания). В норме животное довольно быстро обучается нахождению каната, и продолжительность плавания от погружения к погружению сокращается.

Оценку выполнения УРПИ проводили в двухкамерной установке (АПК «Шелтер», ООО «Вежливые роботы», Россия). Обучение проводили в двухкамерной установке (АПК «Шелтер», ООО «Вежливые роботы», Россия). Крысу помещали в светлый отсек (300×320 мм), представляющий собой ярко освещенную платформу (мощность освещения 60 Вт), хвостом – к центральной перегородке с норкообразным вырезом диаметром 120 мм, который ведет в темную камеру (300×320 мм), оснащенную электродным полом для электрокожного раздражения. После перехода крысы из светлого отсека в темный однократно предъявляли ток силой 0,6 мА в течение 3 сек. Затем крысу вынимали из установки и помещали в клетки со свободным доступом к еде и воде. Через 24 ч. после обучения крысу вновь помещали в светлый отсек АПК «Шелтер» и регистрировали количество обученных крыс, не зашедших в темную камеру, в течение 180 сек. В день воспроизведения навыка при заходе животного в темную камеру болевое раздражение не наносили [18].

По окончании проведения физиологических тестов с целью получения биологического материала крысят подвергали эвтаназии путем помещения животных в CO₂-бокс.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА); процессов гликолиза – по содержанию в сыворотке крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [19]. Активность ЛДГ определяли с использованием готового набора реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум» на спектрофотометре Synergy-2 (фирма BioTek Instruments, Inc.).

Для регистрируемых количественных переменных были рассчитаны параметры описательной статистики, характеризующие данные по каждой группе. Распределение каждой выборки проверялось на нормальность тестом Шапиро – Уилка. При нормальном распределении проводили сравнения

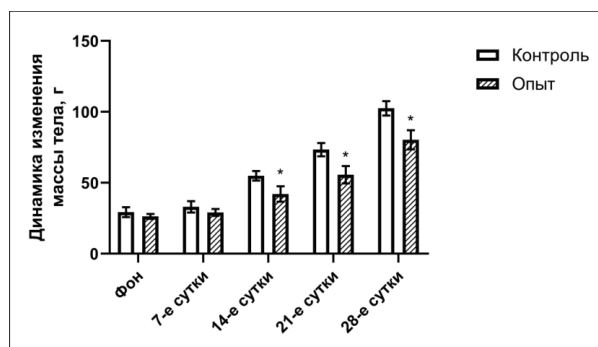


Рис. 1. Динамика изменения массы тела крысят (Mean $\pm$ m, $n = 25$ в каждой экспериментальной группе); * $P < 0,05$ по отношению к контролю

групп по тесту Стьюдента. При ненормальности распределения – с использованием теста Манна – Уитни. Данные представлены в виде среднего значения параметра в группе (Mean, M) и стандартной ошиб-

ки (m) для выборки с нормальным распределением. При ненормальном распределении значения представлены в виде медианы с квартилями, 25 и 75 % персентилей – Me (25%; 75%). Сравнение качественных признаков было проведено по двустороннему тесту Фишера. Между исследуемыми группами значимыми считались различия с вероятностью нулевой гипотезы менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных (рис. 1) показал, что в течение первой недели у животных из опытной группы наблюдалась тенденция к замедлению увеличения массы тела по сравнению с контрольными особями. Начиная со второй недели опытные животные, уже значительно отставали в позитивной динамике прироста массы тела от крысят, родившихся от контрольных матерей, что свидетельствует о нарушении пищевого рефлекса и пищевого поведения. Данные, полученные в тесте «открытое поле», представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели эмоционально-двигательного поведения тридцатидневных крысят (тест «открытое поле»)

№ гр.	Регистрируемые показатели						
	ЛП, сек	ГА, кол-во	ВА, кол-во	З, кол-во	Н, сек	Гр, кол-во	Б, кол-во
	Me (25%;75%)	Mean $\pm$ m		Me (25%;75%)		Mean $\pm$ m	
1, $n = 10$	2,0 (0,0;4,0)	20,6 $\pm$ 2,9	7,8 $\pm$ 1,7	5,0 (5,0;5,0)	5,0 (5,0;22,5)	5,6 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 0,7
2, $n = 10$	0,0 (0,0;0,0)	34,7 $\pm$ 2,5*	5,3 $\pm$ 1,0	5,0 (2,8;7,8)	0,0 (0,0;0,0)*	1,2 $\pm$ 0,4*	2,0 $\pm$ 0,5

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к группе № 1.

Анализ полученных данных показал, что у крысят из опытной группы наблюдалось выраженное нарушение структуры поведенческого паттерна по сравнению с контрольными животными, заключавшееся в наличии гиперактивности, характеризовавшейся увеличением числа пересечений, носивших хаотический характер, и снижением эпизодов неподвижности; угнетение эмоционального статуса – снижением количества актов груминга без значимого изменения количества болюсов. Значимых различий в количестве вертикальных стоек и заглядываний у животных из опытной группы, по сравнению с контрольной, не было. Однако нужно отметить, что и вертикальные стойки и заглядывания в норки носили незавершенный характер, т.е. животные лишь приподнимались на задние лапы, не опираясь на бортик, и заглядывали в отверстия, не опуская голову до ушей.

У 35-тидневных крысят оценивали выполне-

ние УРИП последовательно в течение двух дней. Поскольку у животных длительность плавания при первом погружении существенно различалась в количественном выражении, динамику сокращения продолжительности плавания выражали в процентах по отношению к фоновым данным (первое погружение) для каждого испытуемого животного.

Анализ полученных данных (табл. 2) показал, что в первый день тестирования продолжительность плавания при втором погружении у животных контрольной группы была сокращена на 64 % в отличие от животных опытной группы, длительность плавания у которых осталась на уровне первого погружения. При третьем погружении продолжительность плавания у животных контрольной группы сокращалась на 76 % в отличие от животных из опытной группы (на 30 %), что свидетельствовало о нарушении процесса обучения.

Таблица 2

Динамика сокращения длительности плавания в течение двухдневного эксперимента (Me (25%;75%), $n = 10$ в каждой экспериментальной группе)

№ гр.	Продолжительность плавания в % к фону			
	2-ое погружение в первый день тестирования	3-е погружение в первый день тестирования	2-ое погружение во второй день тестирования	3-е погружение во второй день тестирования
1	38,0 (11,5;61,5)*	23,0 (3,0; 46,0)*	5,0 (2,0; 28,0)*	6,0 (4,3; 22,0)*
2	13,5 (2,0;311,3)	42,5 (5,0; 170,0)	13,5 (2,0; 150,0)	12,5 (5,0; 123,8)

Примечание: * $p < 0,0001$ по отношению к фону.

Аналогичный характер соотношений между группами сохранялся и на второй день тестирования при втором и третьем погружении. Продолжительность плавания при втором погружении у животных контрольной группы сокращалась на 84 % в отличие от особей опытной группы (на 9 %); при третьем погружении – на 85 % и 25 % соответственно.

У 40-дневных крысят оценивали состояние когнитивных функций по методу УРПИ. В настоящий эксперимент были отобраны животные с предварительно определенным наличием «норкового» рефлекса, которые покидали светлый отсек в течение 180 сек. Критерием оценки влияния на когнитивные функции являлось количество животных

в группе, сохранивших памятный след через 24 ч. после обучения.

Через 24 ч. после обучения животных вновь помещали в светлую камеру на 3 мин. хвостом к отверстию в темный отсек и регистрировали количество особей, зашедших в темную камеру и оставшихся в светлой. Сравнение распределения частот животных с сохранением и без сохранения памятного следа в каждой группе определяли с использованием точного теста Фишера [20].

Как следует из полученных данных (рис. 4), нарушение процессов памяти наблюдалось у 60 % животных из опытной группы, что было значимо выше, чем у животных из контроля (табл. 3).

Таблица 3

Количество животных в группе, сохранивших памятный след через 24 ч. после обучения

№ гр.	Сохранность памятного следа				p (кр.Фишера)
	Группа 1, n=10		Группа 2, n=10		
	абс.	%	абс.	%	
Несохранившие памятный след	1	10	6	60	0,002; p < 0,05
Сохранившие памятный след	9	90	4	40	

По окончании физиологических исследований у крысят были определены показатели продуктов ПОЛ, ДК и МДА, и активность ЛДГ, как маркера активации гликолиза, в плазме крови крысят.

Анализ полученных данных, показал, что у опытных особей были значимо повышены: содер-

жание ДК, МДА и уровень активности ЛДГ в плазме крови по отношению к группе контроля, что характеризовало степень напряжения адаптации метаболических процессов у крысят, перенесших экспериментальную пренатальную гипоксию токсического генеза (табл. 4).

Таблица 4

Уровень содержания ДК и МДА и активности ЛДГ в крови в группах

Регистрируемые показатели	Экспериментальные группы		p
	Группа 1, n = 10	Группа 2, n = 10	
	Me (25%;75%)		
ДК, отн.ед	0,080 (0,065; 0,090)	0,150 (0,088; 0,213)	=0,006
	Mean±m		
МДА, нМоль/мл	0,730±0,079	1,820±0,133	=0,000
ЛДГ, Е/л	3765,0±198,7	6788,6±364,9	=0,000

ОБСУЖДЕНИЕ

Негативные факторы окружающей среды оказывают особое влияние на беременных женщин в связи с их повышенной чувствительностью к токсическому воздействию, повышая риск развития осложнений у развивающегося плода и ухудшения здоровья новорожденных [21]. При этом плод реагирует на воздействие тератогенов даже при уровнях, являющихся безопасными для материнского организма [22].

Пусковым механизмом токсического действия различных стрессоров на генеративную функцию является развитие гипоксии с последующим повреждением центральной нервной системы и других органов, в основе чего лежит нарушение метаболических процессов или острый гипоксический шок [23, 24]. При этом мозг является наиболее восприимчивым к недостатку кислорода.

К подобным веществам относится нитрит натрия, широко применяющийся в различных отраслях про-

мышленности и в медицине. В пищевой промышленности он используется как консервант, известный под названием Е250, в медицине – как сосудорасширяющее средство, бронхолитик и антидот при отравлении цианидами. Тем не менее, при применении в высоких дозах он оказывает токсическое действие. Так, экспериментально было показано, что нитрит натрия вызывает гипоксический стресс, повышая уровни АФК и снижая активность ферментов АОЗ у экспериментальных животных в ЦНС, что приводит к повреждению тканей гиппокампа, неокортекса, стриатума и мозжечка, и в других органах [25–29]. Свободно-радикальные повреждения в пренатальном периоде влекут за собой изменения в широком спектре молекулярных процессов на метаболическом, гормональном и эпигенетическом уровнях развивающегося организма [7, 8]. К последствиям пренатального стресса относят ряд психических расстройств у потомства: синдром гиперактивности и дефицита внимания, когнитивную дисфункцию, нарушение баланса процессов возбуж-

дения и торможения [4, 10].

В нашем исследовании было установлено, что у потомства, матери которого перенесли острую тяжелую гипоксию, развились выраженные нарушения ориентировочно-двигательной активности по типу психомоторного возбуждения и когнитивная дисфункция, характеризовавшаяся снижением способности к обучаемости и нарушением долговременной памяти (формирование и сохранение памятного следа). Аналогичные данные были получены при замене питьевой воды у беременных крыс 1,8 % раствором хлорида натрия с 1-го по 21-ый день гестации [12, 13, 31]. У потомства этих самок развивались когнитивные нарушения на позднем этапе онтогенеза.

Наряду с выявленными нами осложнениями со стороны ЦНС, у крысят было повышено содержание первичного (ДК) и вторичного продуктов (МДА) ПОЛ, а также активности ЛДГ как маркера активации гликолиза в крови. Такие же данные об увеличении интенсивности ПОЛ у потомства крыс, перенесших пренатальную гипоксию, в отдаленные периоды онтогенеза были получены в ряде других работ [3, 9, 10, 11, 23, 31].

Развитие клеточного окислительного стресса в условиях внутриутробной гипоксии приводит к нарушению функции плаценты, что обуславливает дефицит кислорода и питательных веществ у плода [23, 32]. Последнее представляет угрозу не только для жизни эмбриона, но и для постнатального онтогенеза. При дефиците кислорода клетка пытается восполнить недостаток энергии путем переключения с тканевого дыхания на гликолиз, что приводит к экспрессии всех его ферментов. Так, в нашей работе показана значимая активация ЛДГ в крови крысят.

С точки зрения токсикологии интересным представляется тот факт, что пренатальное гипоксическое поражение ведет к развитию у потомства повышенной чувствительности к воздействию экотоксикантов. Показано, что при введении ацетата свинца потомству крыс, получавших нитрит натрия в дозах 5, 25 и 50 мг/

кг с 10-го по 19-ый день беременности, нарушение когнитивных функций было значительно более выражено, чем у животных без пренатальной гипоксии, и зависело от дозы метгемоглобин образователя [33]. Ингаляционная затравка толуолом (560 мг/м³, 4 ч. в день в течение 4-х недель) взрослых особей (2,5–3 мес.), матерям которых вводили нитрит натрия в дозе 50 мг/кг на 18–19 дни гестации, вызвала изменение структуры ориентировочно-двигательной активности по сравнению с животными без пренатальной гипоксии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крысят, родившихся от матерей, которым вводили нитрит натрия в период с 16-го по 19-ый день гестации, наблюдалось выраженное нарушение структуры поведенческого паттерна по сравнению с контрольными животными, заключавшееся в значимом увеличении числа пересечений и снижением эпизодов неподвижности; а также снижением количества актов груминга. Оценка способности к обучению в тесте УРИП показала, что у опытных крысят она была значимо снижена по сравнению с контрольными особями. Нарушение когнитивных функций было подтверждено и в тесте УРПИ, выявившем, что у 60 % животных, родившихся у матерей, подвергнутых токсическому воздействию в период беременности, наблюдалась потеря памятного следа. Наблюдавшиеся нарушения со стороны ЦНС сопровождались выраженными изменениями метаболических процессов, характеризовавшимися повышением уровня ДК и МДА, как маркеров окислительного стресса, и уровня активности ЛДГ.

Установленные отдаленные последствия у потомства крыс с пренатальной метгемоглобинемией, индуцированной пренатальным воздействием нитрита натрия, обуславливают необходимость своевременной оценки факторов риска развития заболеваний в раннем и позднем онтогенезе, в том числе, в отношении повышенной индивидуальной чувствительности к химическим веществам.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Эксперимент выполнен с соблюдением правил лабораторной практики Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и с одобрения комитета по этике НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (протокол от 17.05.2021 № 42).

Информированное согласие не применимо

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The experiment was performed in compliance with the rules of laboratory practice of the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the EU on the protection of animals used for scientific purposes and with the approval of the Smorodintsev Research Institute of Influenza Ethics Committee (Protocol of 17.05.2021 No. 42).

Informed consent not applicable

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В. с соавт. Состояние здоровья детей, рожденных у матерей, перенесших преэклампсию. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(2):63–70. <https://doi.org/10.26907/2222-5807.2022.67.2.63-70>.

org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-63-70.

- Karavaeva AL, Timofeeva LA, Zubkov VV et al. Health status of children born to mothers with pre-eclampsia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(2):63–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-63-70>.
2. Sebastiani G, Navarro-Tapia E, Almeida-Toledano L et al. Effects of antioxidant intake on fetal development and maternal / neonatal health during pregnancy. *Antioxidants*. 2022;11(4):648. <https://doi.org/10.3390/antiox11040648>.
3. Graf AV, Maslova MV, Artiukhov AV et al. Acute prenatal hypoxia in rats affects physiology and brain metabolism in the offspring, dependent on sex and gestational age. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2579. <https://doi.org/10.3390/ijms23052579>.
4. Васильев Д.С., Туманова Н.Л., Калинина Д.С. Пренатальная гипоксия приводит к нарушению формирования нервной ткани энторинальной области коры мозга крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(10):1278–1288. <https://doi.org/10.31857/S086981392010012X>.
- Vasil'ev DS, Tumanova NL, Kalinina DS. Prenatal hypoxia leads to disruption of neural tissue formation in the entorhinal cortex of rats. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(10):1278–1288. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S086981392010012X>.
5. Музыко Е.А., Ткачева Г.А., Перфилова В.Н. с соавт. Когнитивная дисфункция у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией на ранних и поздних этапах онтогенеза и ее коррекция производными ГАМК. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(10):765–782. <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
- Muzyko EA, Tkacheva GA, Perfilova VN et al. Cognitive dysfunction in the offspring of rats with experimental preeclampsia in early and late ontogenesis and its correction by GABA derivatives. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(10):765–782. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
6. Camm EJ, Cross CM, Kane AD et al. Maternal antioxidant treatment protects adult offspring against memory loss and hippocampal atrophy in a rodent model of developmental hypoxia. *FASEB J*. 2021;35(5):e21477. <https://doi.org/10.1096/fj.202002557RR>.
7. Herrera EA, González-Candia A. Gestational hypoxia and blood-brain barrier permeability: early origins of cerebrovascular dysfunction induced by epigenetic mechanisms. *Front Physiol*. 2021;12:717550. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.717550>.
8. Wang B, Zeng H, Liu J, Sun M. Effects of prenatal hypoxia on nervous system development and related diseases. *Front Neurosci*. 2021;15:755554. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.755554>.
9. Rodríguez-González GL, Vargas-Hernández L, Reyes-Castro LA et al. Resveratrol supplementation in obese pregnant rats improves maternal metabolism and prevents increased placental oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):1871. <https://doi.org/10.3390/antiox11101871>.
10. Scott H, Phillips TJ, Sze Y et al. Maternal antioxidant treatment prevents the adverse effects of prenatal stress on the offspring's brain and behavior. *Neurobiol Stress*. 2020;13:100281 <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100281>.
11. Музыко Е.А., Кустова М.В., Суворин К.В. с соавт. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК. *Вестник ВолгГМУ*. 2020;1(73):98–101. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-98-101](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-98-101).
- Muzyko EA, Kustova MV, Suvorin KV et al. Changes in oxidative and antioxidant status in the offspring of rats with experimental preeclampsia under the influence of GABA derivatives. *Vestnik VolgGMU*. 2020;1(73):98–101. (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-98-101](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-98-101).
12. Музыко Е.А., Ткачева Г.А., Перфилова В.Н. с соавт. Когнитивная дисфункция у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией на ранних и поздних этапах онтогенеза и ее коррекция производными ГАМК. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):765–782. <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
- Muzyko EA, Tkacheva GA, Perfilova VN et al. Cognitive dysfunction in the offspring of rats with experimental preeclampsia in early and late ontogenesis and its correction by GABA derivatives. *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(6):765–782. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869813920060084>.
13. Музыко Е.А., Перфилова В.Н., Кустова М.В. с соавт. Отдаленные последствия у потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(3):355–359. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15084>.
- Muzyko EA, Perfilova VN, Kustova MV et al. Long-term consequences in offspring born to rats with experimental preeclampsia. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020;15(3):355–359. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15084>.
14. Misan N, Michalak S, Kapska K et al. Blood-brain barrier disintegration in growth-restricted fetuses with brain sparing effect. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12349. <https://doi.org/10.3390/ijms232012349>.
15. Hjelt K, Lund JT, Scherling B et al. Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 1995;84(4):365–370. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13650.x>.
16. Herzog P, Feig SA. Methaemoglobinaemia in the newborn infant clinics in haematology. *Clin Haematol*. 1978;7(1):75–83. [https://doi.org/10.1016/S0308-2261\(21\)00571-3](https://doi.org/10.1016/S0308-2261(21)00571-3).
17. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М : Высшая школа; 1991. С. 159–249.
- Buresh Ja, Bureshova O, H'juston DzhP. Methods and basic experiments in the study of the brain and behavior. Moscow : Vysshaya shkola, 1991. pp.159–249 (In Russ.).
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М : Гриф и К ; 2012. С. 79.
- Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One. Moscow : Grif & K ; 2012. pp. 79 (In Russ.).
19. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малоновой диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. М : Медицина ; 1977. С. 66–68.
- Stal'naja I.D., Garishvili T.G. Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern Methods in Biochemistry*. Moscow : Medicine ; 1977. pp. 66–68. (In Russ.).
20. Fisher RA. Statistical Methods for Research Workers. In: Kotz, S., Johnson, N.L. (eds) *Breakthroughs in Statistics*. Springer Series in Statistics. Springer, New York, NY. 1992. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_6.
21. Ильченко И.Н., Боярская Т.В., Ляпунов С.М., Окина О.И. Экспозиция токсичными металлами во время беременности и весовые характеристики новорожденных: результаты исследования в Московской области. *Экология человека*. 2017;11:34–41.
- Il'chenko IN, Bojarskaja TV, Ljapunov SM, Okina OI. Exposure to toxic metals during pregnancy and weight characteristics of

- newborns: results of a study in the Moscow region. *Human Ecology*. 2017;11:34–41. (In Russ.).
22. Human Biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: European Regional Office WHO.2015. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf?ua=1 (assessed: 12.09.2023).
23. Akhtar F, Rouse CA, Catano G, Montalvo M et al. Acute maternal oxidant exposure causes susceptibility of the fetal brain to inflammation and oxidative stress. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0965-8>.
24. Khavari B, Mahmoudi E, Geaghan MP, Cairns MJ. Oxidative stress impact on the transcriptome of differentiating neuroblastoma cells: implication for psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9182. <https://doi.org/10.3390/ijms21239182>.
25. Petrova EB, Dimitrova MB, Ivanov IP et al. Effect of acute hypoxic shock on the rat brain morphology and tripeptidyl peptidase I activity. *Acta Histochem*. 2016;118(5):496–504. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.05.003>.
26. Ali EHA, Ahmed-Farid OA, Osman AAE. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate sodium nitrite-induced hypoxic brain injury in a rat model. *Neural Regen Res*. 2017;12(12):1990–1999. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.221155>.
27. Ansari FA, Ali SN, Mahmood R. Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes. *Toxicol In Vitro*. 2015;29(7):1878–1886. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.07.022>.
28. Petrova E, Gluhcheva Y, Pavlova E et al. Effect of acute sodium nitrite intoxication on some essential biometals in mouse spleen. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;58:126431. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126431>.
29. Sun J, Zhang W. Supplementation with dietary omega-3 PUFA mitigates fetal brain inflammation and mitochondrial damage caused by high doses of sodium nitrite in maternal rats. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0266084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266084>.
30. Музыко Е.А., Перфилова В.Н., Тюренков И.Н., Васильева О.С. Влияние ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК на когнитивные нарушения у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021;29(3):337–346. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ61054>.
- Muzyko EA, Perfilova VN, Tjurenkov IN, Vasil'eva OS. Effect of early and late pharmacological correction with GABA derivatives on cognitive impairment in the offspring of rats with experimental preeclampsia. *Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin*. 2021;29(3):337–346. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ61054>.
- 321 Граф А.В., Байжуманов А.А., Маслова М.В. с соавт. Влияние острой гипоксии на разных сроках гестации на показатели окислительного стресса у потомства крыс. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2022;77(2):104–111. Graf AV, Bajzhumanov AA, Maslova MV et al. Effect of acute hypoxia at different gestational periods on oxidative stress in rat offspring. *Vestnik of Moscow University. Series 16. Biology*. 2022;77(2):104–111. (In Russ.).
32. Вьюшина А.В., Ордян Н.Э. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий. Успехи современной биологии. 2021;141(2):133–148. <https://doi.org/10.31857/S0042132421020095>.
- V'jushina AV, Ordjan NJe. Some aspects of the current state of the problem of prenatal stress and the role of oxidative stress in the realization of its consequences. *Advances in Modern Biology*. 2021;141(2):133–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0042132421020095>.
33. Sosedova LM, Vokina VA, Kapustina EA. Contribution of Fetal Programming in the Formation of Cognitive Impairments Induced by Lead Poisoning in White Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166:617–621. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04404-4>.
34. Вокина В.А., Якимова Н.Л., Соседова Л.М., Лизарев А.В. Влияние острой гипоксии в позднем пренатальном периоде на проявление нейротоксического эффекта толуола у взрослых белых крыс. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2016;1(5,111):96–99. Vokina VA, Jakimova NL, Sosedova LM, Lizarev AV. Effect of acute hypoxia in the late prenatal period on the manifestation of the neurotoxic effect of toluene in adult white rats. *Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;1(5,111):96–99. (In Russ.).

Сведения об авторах

Т.Н. Саватеева-Любимова

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

К.В. Сивак

доктор биологических наук, kvsivak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

А.Г. Александров

кандидат биологических наук; научный сотрудник, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

К.И. Стосман

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Information about the authors

T.N. Savateeva-Lyubimova

Doctor of Science (Medicine), Professor, Leading Researcher, drugs_safety@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>

K.V. Sivak

Doctor of Science (Biology), kvsivak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

A.G. Aleksandrov

PhD (Biology), Researcher, forphchemistry@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>

K.I. Stosman

PhD (Biology), Senior Researcher, labtox6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>

Статья поступила в редакцию 19.09.2023; одобрена после рецензирования 12.10.2023; принята к публикации 06.11.2023.

The article was submitted 19.09.2023; approved after reviewing 12.10.2023; accepted for publication 06.11.2023.