

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРЕНАТАЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, Е.П. СОКОЛИК, А.Н. ЕГОРОВ

Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, Украина, 69035, e-mail: sokolikep@gmail.com

Аннотация. Исследования показали, что употребление женщиной алкоголя во время беременности может приводить не только к полному фетальному алкогольному синдрому, но также вызывать менее выраженные дисморфические, когнитивные и поведенческие нарушения, называемые фетальным алкогольным спектром нарушений, приводить к рождению маловесных детей, смерти плода, и другим осложнениям течения беременности.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния нейропротекторов тиоцетама, цереброкурина и пирацетама на показатели тонких звеньев энергетического метаболизма и компенсаторных шунтов в головном мозге животных раннего возраста, перенесших пренатальную алкоголизацию.

В условиях алкоголизации беременных крыс было выявлено нейропротективное и ноотропное действие препаратов цереброкурина и тиоцетама при парентеральном введении новорожденным животным сроком 25 дней. Вышеуказанные препараты оказывали благоприятное влияние на основные звенья энергетического метаболизма головного мозга новорожденных.

По выраженности митопротективного и энерготропного механизмов нейропротективного действия, направленного на снижения негативного воздействия алкоголя на потомство, тиоцетам и цереброкурин значительно превосходят базовый ноотропный препарат пирацетам.

Ключевые слова: пренатальная алкоголизация, энергетический метаболизм, цереброкурин, тиоцетам, нейропротекция.

PHARMACOLOGICAL MODULATION OF COMPENSATORY MECHANISMS ENERGY METABOLISM IN THE BRAIN OF PRENATAL ALCOHOLIC ANIMALS

I.F. BELENICHEV, E.P. SOKOLIK, A.N. EGOROV

Zaporozhye State Medical University, Mayakovsky Avenue, 26, c. Zaporozhye, Ukraine, 69035, e-mail: sokolikep@gmail.com

Abstract. The studies have shown that drinking alcohol by woman during pregnancy can lead not only to a full fetal alcohol syndrome, but also causes less severe dysmorphic, cognitive and behavioral disorders, i.e. fetal alcohol spectrum disorders, leads to low birth weight, fetal death, and other complications of pregnancy.

The purpose of this study was to investigate the influence of neuroprotective drugs tiocetam, cerebrocurin and piracetam on the marks of thin elements of energy metabolism and compensatory shunts in the brain of animals early age undergoing prenatal alcoholism.

In pregnant rats with alcoholism were found neuroprotective and nootropic effects of cerebrocurin and tiocetam after parenterally administered to newborn animals for a period of 25 days. The above drugs have a beneficial effect on the main elements of the energy metabolism on the neonatal brain.

On the severity of mitoprotective and energotropic mechanisms of neuroprotective action, aimed at reducing the negative impact of alcohol on the progeny, tiocetam and cerebrocurin far exceed basic nootropic drug piracetam.

Key words: prenatal alcoholism, energy metabolism, cerebrocurin, tiocetam, neuroprotection.

Причиняемый алкоголем вред выходит далеко за рамки физического и психологического здоровья человека, употребляющего алкоголь. Чрезмерное употребление алкоголя сказывается на благополучии и здоровье людей. В странах СНГ потребление крепких спиртных напитков преобладает над потреблением пива и вина, как по совокупному объему потребления, так и по распространенности среди населения. Потребление алкоголя матерью во время беременности и его воздействие на развивающийся плод являются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [1-4].

Исследования показали, что употребление женщиной алкоголя во время беременности может приводить не только к развитию полного фетального алкогольного синдрома плода (ФАС), но также вызывает менее выраженные дисморфические, когнитивные и поведенческие нарушения, называемые фетальным алкогольным спектром нарушений (ФАСН), приводит к рождению маловесных детей, смерти плода, и другим осложнениям течения беременности [5-9].

Основным фактором риска в отношении ФАС является употребление женщиной алкоголя во время беременности. Одна из причин широкого и разнообразного терато-

генного действия этанола связана с быстрым проникновением алкоголя через плаценту и гематоэнцефалический барьер. Таким образом, плод подвергается воздействию того же уровня алкоголя, что и организм матери. В настоящее время прослеживается тенденция применения ноотропов, нейропротекторов, антигипоксантов с целью уменьшения негативного внутриутробного влияния алкоголя на плод и постнатальное развитие ребенка [10]. Наиболее перспективными, с точки зрения нормализации энергетического метаболизма ЦНС, являются цереброкурин и тиоцетам [11].

Цель исследования – изучение влияния нейропротекторов тиоцетама, цереброкурина и пирацетама на показатели тонких звеньев энергетического метаболизма и компенсаторных шунтов в головном мозге животных раннего возраста, перенесших пренатальную алкоголизацию (ПА).

Материалы и методы исследования. Опыты проводили на самках белых крыс массой 150-180 г, полученных из питомника ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». Крысы с 5-го по 20-й день беременности получали этанол в дозе 6-8 г/кг/день, контрольные крысы –

Таблица 1

Влияние цереброкурина, тиоцетама и пирацетама на продукцию, транспорт и утилизацию энергии в головном мозге пренатально алкоголизированных крысят после 25-дневной терапии (n=20)

Группы животных	АТФ, мкм/г	АДФ, мкм/г	АМФ, мкм/г	м-КФК, мкм/мл/мин	АТФ-азная активность, мкм/мл/мин
Интактная	3,47±0,71	0,50±0,06	0,14±0,02	1,92±0,39	24,8±5,04
Контрольная (ПА)	2,81±0,57	0,34±0,07	0,19±0,03	0,86±0,17	17,7±3,58
ПА+ Цереброкурин	3,37±0,68*#	0,48±0,09*#	0,13±0,02*#	1,71±0,35*#	23,89±4,90*#
ПА+Тиоцетам	3,23±0,66*#	0,45±0,09*#	0,14±0,02*#	1,58±0,32*	22,3±4,53*
ПА+ Пирацетам	2,87±0,58	0,35±0,08	0,18±0,03	1,00±0,23	18,2±3,68

Примечание: * – p<0,05 относительно контрольной группы; # – p<0,05 по отношению к группе, получавшей пирацетам

Цереброкурин также повышал активность митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) на 99% и АТФ-азную активность на 35%; тиоцетам повышал эти показатели на 84 и 26% соответственно, а пирацетам на 30 и 3% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, в контрольной группе было выявлено снижение уровня малата, изоцитрата и торможение активности СДГ, свидетельствующее о дискоординации в цикле Кребса (табл. 2).

Таблица 2

Влияние цереброкурина, тиоцетама и пирацетама на показатели углеводно-энергетического обмена в головном мозге пренатально алкоголизированных крысят после 25-дневной терапии (n=20)

Группы животных	Пируват, мкм/г	Лактат, мкм/г	Малат, мкм/г	Изоцитрат, мкм/г	СДГ, мкм/мл/мин	мМДГ, мкм/мл/мин
Интактная	0,48±0,09	2,21±0,45	0,46±0,09	0,62±0,12	6,45±1,32	11,61±2,38
Контрольная (ПА)	0,30±0,06	4,80±0,93	0,32±0,06	0,37±0,07	2,91±0,59	6,22±1,27
ПА+ Цереброкурин	0,46±0,09	2,47±0,50*#	0,54±0,09*#	0,67±0,12*#	6,95±1,22*#	14,02±2,05*#
ПА+ Тиоцетам	0,45±0,09	3,81±0,57#	0,52±0,09*#	0,58±0,11*#	5,34±1,09*#	12,85±2,02*#
ПА+ Пирацетам	0,40±0,08	6,32±1,09*	0,36±0,07	0,38±0,07	3,98±0,81	7,36±1,51

Примечание: * – p< 0,05 относительно контрольной группы; # – p<0,05 по отношению к группе, получавшей пирацетам; *# – p<0,05 по отношению к группе, получавшей тиоцетам

Введение цереброкурина подопытным животным в течении 25 дней привело к повышению уровня пирувата, малата и изоцитрата на 53, 50 и 59% соответственно, а также снизило уровень лактата на 3,6% по отношению к контролю. При этом цереброкурин увеличил активность сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в гомогенате мозга на 104 и 61% соответственно по сравнению с контролем.

Тиоцетам повышал уровень пирувата, малата и изоцитрата на 50, 44 и 57% соответственно, снижал уровень лактата на 7,9% по отношению к контролю. Также тиоцетам увеличивал активность сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в гомогенате мозга на 84 и 58% соответственно по сравнению с контролем.

Пирацетам, как наименее активный препарат, повышал уровень пирувата, малата и изоцитрата на 33, 15,5 и 2,7% соответственно, а также повышал уровень лактата на 7,3% по отношению к контролю, в отличие от тиоцетама и цереброкурина. Пирацетам увеличивал активность сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в гомогенате мозга на 37 и 18% соответственно по сравнению с контролем. То есть, пирацетам усиливал проявления лактат-ацидоза в

изокалорический раствор сахарозы. ПА животным сразу после рождения в течение 25 дней внутривентриально вводили тиоцетам (125 мг/кг), пирацетам (125 мг/кг) и цереброкурин (0,06 мг/кг), контроль получал физиологический раствор. В каждой группе было по 20 новорожденных. Биохимические исследования головного мозга проводили на 26 сутки эксперимента, с этой целью животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (30 мг/кг).

Ткани мозга гомогенизировались на холоде, в солевой изотонической среде (0,15 М КСl) при температуре +4°C, с помощью стеклянного гомогенизатора, в соотношении ткань:солевой раствор 1:40. После этого методом дифференциального центрифугирования на рефрижераторной центрифуге Sigma 3-30k (Германия) выделялась цитозольная фракция и митохондрии. Безбелковый экстракт получали добавлением точной навески гомогената ткани мозга в хлорную кислоту (0,6 М) с последующей нейтрализацией 5,0 М калия карбонатом [12]. Состояние энергетического обмена (гликолиз, окисление в цикле Кребса, митохондриальная активность, ГАМК-шунт) определяли по уровню наиболее значимых интермедиатов – АТФ, АДФ, АМФ, лактата, пирувата, малата, по активности митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) и малатдегидрогеназы (МДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), глутаматдекарбоксилазы, ГАМК-трансферазы, содержанию глутамата и ГАМК. Количество малата определяли по методу Хохорста по убыви НАДН при 340 нм [12]. Содержание изоцитрата определяли по методу Цоха-Ломпрехта по убыви НАДН при 340 нм [12]. Содержание пирувата определяли по методу Цоха-Ломпрехта по убыви НАДН при 340 нм [12]. Содержание лактата определяли по методу Хохорста по повышению НАДН при 340 нм [12]. Активность СДГ, МДГ, ГАМК-трансферазы и глутаматдекарбоксилазы определяли спектрофотометрически [12]. Адениловые нуклеотиды, ГАМК, глутамат определяли методом тонкослойной хроматографии [13].

Результаты представлены в виде выборочного среднего значения±стандартная ошибка среднего значения. Достоверность отличий между экспериментальными группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% (p<0,05). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № АХХ R712D833214SAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами биохимические исследования мозга новорожденных крысят от алкогользависимых самок выявили стойкие нарушения энергетического обмена. Нами впервые было установлено, что протекание беременности в условиях приема алкоголя приводит к развитию митохондриальной дисфункции в головном мозге новорожденных. Так, нами было зарегистрировано в головном мозге крысят контрольной группы угнетение АТФ-азной активности и активности митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) и малатдегидрогеназы (МДГ), что свидетельствовало о нарушении основных функций митохондрий – продукции и транспорта энергии (табл. 1).

Отмечено, что введение цереброкурина и тиоцетама в течении 25 дней повышало уровень АТФ на 20 и 15% соответственно, АДФ на 41 и 32%, а также снижало уровень АМФ на 32 и 26% соответственно по отношению к группе контроля. В то же время пирацетам повышал уровень АТФ и АДФ на 2 и 14%, а уровень АМФ снижал на 21% и проявил себя наименее активным препаратом.

головном мозге животных.

В мозге у крысят контрольной группы наблюдалось активация компенсаторного шунта Робертса, о чем свидетельствовала активация ГАМК-Т и ГДК, а также снижение уровня ГАМК и глутамата. Кроме этого, наблюдалась активация гликолиза (повышение уровня лактата) (табл. 3). Однако, активация компенсаторных энергетических реакций в условиях митохондриальной дисфункции не обеспечивает достаточного уровня энергии, о чем свидетельствовал низкий уровень АТФ в головном мозге новорожденных от самок, принимающих во время беременности алкоголь.

Таблица 3

Влияние цереброкурина, тиоцетама и пирацетама на показатели ГАМК-ергической системы в головном мозге пренатально алкоголизированных крысят после 25-дневной терапии (n=20)

Группы животных	ГАМК, мкм/г	Глутамат, мкм/г	ГДК, мкм/г/мин	ГАМК-Т, мкм/г/мин
Интактная	4,39±0,89	18,51± 3,78	12,72±2,61	14,80±2,98
Контрольная (ПА)	2,62±0,53	10,24± 2,09	18,06±3,70	25,16±5,16
ПА+ Цереброкурин	4,41±0,84*#	17,68±3,62*#	13,54±2,77*#	15,21±3,12*#
ПА+Тиоцетам	4,06±0,83*#	17,05±3,49*#	14,67±3,01*#	17,68±3,62*#
ПА+Пирацетам	3,24±0,66	13,86±2,84	17,58±3,60	20,38±4,18

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы; # – $p < 0,05$ по отношению к группе, получавшей пирацетам

Отмечено положительное влияние цереброкурина на содержание нейромедиаторов ГАМК и глутамат, которые увеличились в мозге животных на 57 и 73% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения. Также цереброкурин снизил активность глутаматдекарбоксилазы и ГАМК-трансферазы на 25 и 40% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения.

Тиоцетам повысил уровень ГАМК и глутамата в мозге на 55 и 66% и снизил активность ГДК и ГАМК-Т на 19 и 30% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения.

Пирацетам повысил уровень ГАМК и глутамата в мозге пренатально алкоголизированных животных на 24 и 35%, а также снизил активность ГДК и ГАМК-Т на 3 и 19% соответственно по сравнению с контролем после 25-дневного лечения.

Курсовое назначение цереброкурина животным, перенесшим ПА, приводило к нормализации и усилению продукции АТФ за счет интенсификации аэробных процессов. Цереброкурин ограничивал активность малопродуктивного анаэробного гликолиза в условиях ишемии, о чем свидетельствовало снижение уровня лактата, но при этом нормализовал окисление в цикле Кребса и повысил транспорт и утилизацию энергии (повышение м-КФК, общей АТФ-азной активности). Немаловажным моментом в механизме энерготропного действия цереброкурина было его активирующее влияние на компенсаторный малат-аспартатный шунт [10]. Цереброкурин интенсифицировал активность малат-аспартатного шунта, о чем свидетельствовало повышение активности митохондриальной МДГ, увеличение содержания малата на 50% и глутамата на 73%. Цереброкурин ограничивал активность компенсаторного шунта Робертса и снижал вовлечение в энергетический обмен тормозного медиатора ГАМК. Подобное энерготропное действие цереброкурина согласуется с нашими предыдущими исследованиями [10] и реализуется через повышение уровня *HSP 70* в митохондриях, уменьшение открытия митохондриальной поры, компенсаторной активации энергии на дикарбонном и трикарбонном участках

цикла Кребса с вовлечением компенсаторных митохондриально-цитозольных челночных механизмов.

Назначение новорожденным животным тиоцетама в период 25-ти дней после рождения приводило к уменьшению явлений митохондриальной дисфункции в головном мозге крысят. Так, было выявлено увеличение продукции АТФ в окислительных реакциях цикла Кребса (увеличение уровня малата и изоцитрата), повышение активности СДГ и митохондриальной МДГ и м-КФК, общей АТФ-азной активности. Немаловажным моментом в механизме энерготропного действия тиоцетама было его активирующее влияние на компенсаторный малат-аспартатный шунт [10]. Энерготропное действие тиоцетама напрямую связано с фармакологическими эффектами его компонента – тиотриазолина, который способствует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малат-аспартатном шунте митохондрий и активирует окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле [10], позитивно влияя на утилизацию восстановленных форм пиридиннуклеотидов, значительно тормозит пути образования активных форм кислорода. Тормозя основные пути образования АФК энергетическими реакциями митохондрий и обладая значительными антиоксидантными свойствами, тиотриазолин в составе тиоцетама защищает мембраны митохондрий от повреждающего действия свободных радикалов, тормозит щелочное открытие гигантской митохондриальной поры и тем самым восстанавливает энергопродуцирующие свойства этих клеточных органелл [10].

Назначение тиоцетама приводило к нормализации шунта Робертса, повышению уровня ГАМК и глутамата в головном мозге, что обеспечивало функциональное равновесие процессов возбуждения и торможения в головном мозге животных и ограничивало возбуждение NMDA-рецепторов, снижая тем самым развитие глутаматной «эксайтотоксичности» (табл. 3) [4,10]. Кроме того, введение тиоцетама обеспечивало уменьшение явлений лактатацидоза в головном мозге крысят, являющегося негативным прогностическим фактором при подобной патологии [10]. Введение пирацетама не оказывало защитного действия в отношении дисфункции митохондрий, окислительной продукции энергии. Пирацетам, как видно из табл. 2, напротив, усиливал явления лактатацидоза в тканях головного мозга, что требует более жесткого контроля при его использовании во время беременности. Полученные нами данные о развитии лактатацидоза в нервной ткани при назначении пирацетама в острый период церебральной патологии описан и другими исследователями [10-14].

Заключение. Проведенными экспериментальными исследованиями в условиях алкоголизации беременных крыс было выявлено нейропротективное и ноотропное действие препаратов цереброкурина и тиоцетама при парентеральном введении новорожденным животным сроком 25 дней. Вышеуказанные препараты оказывали благоприятное влияние на основные звенья энергетического метаболизма головного мозга новорожденных. Известно, что более трети детей, рожденных от алкогользависимых матерей отличаются высокой частотой инфекционных, сердечно-сосудистых, психоневрологических заболеваний [1-3,14]. Можно с уверенностью, базируясь на полученных данных, утверждать, что в симптомокомплексе этой патологии имеются признаки полисистемного нарушения клеточной энергетики. А одним из важнейших звеньев патогенеза можно считать митохондриальную дисфункцию [4]. Известны и описаны наследственные (первичные) митохондриальные дисфункции, связанные с повреждением ядерно-

го генома [14,15]. Среди них различные формы младенческих миопатий, болезни Альперса, Лея, Барта, Менкеса, синдромы недостаточности карнитина, некоторых ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий. У новорожденных от алкогользависимых матерей, по всей видимости, обнаруживаются признаки «вторичной» митохондриальной дисфункции. Именно в этих случаях показана энерготропная терапия, позволяющая добиться существенного клинического эффекта во всех сферах проявления патологического процесса. Тиоцетам и цереброкурин являются уникальными препаратами, сочетающими в себе энерготропные и антиоксидантные свойства. Препараты оказывали благоприятное энерготропное действие в головном мозге новорожденных, направленное на интенсификацию митохондриальной продукции и транспортировку энергии, на уменьшение лактат-ацидоза, на снижение нерационального использования нейротрансмиттерных аминокислот в компенсаторных шунтах синтеза АТФ [5-9].

По выраженности митопротективного и энерготропного механизмов нейропротективного действия, направленного на снижения негативного воздействия алкоголя на потомство, тиоцетам и цереброкурин значительно превосходят базовый ноотропный препарат пирацетам. Таким образом, полученные нами результаты являются экспериментальным обоснованием клинического применения тиоцетама и цереброкурина при патологии новорожденных, обусловленной употреблением алкоголя.

Литература

1. Абрамченко В.В. Клиническая перинатология. СПб., 1996. 240 с.
2. Афанасьев В.В. Цитолавин в интенсивной терапии. СПб, 2006. 36 с.
3. Афанасьев В.В. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. 638 с.
4. Беленічев І.Ф., Левицький Є.А., Губський Ю.І. Антиоксидантна система захисту організму // Совр. пробл. токсикол. 2003. №2. С. 32–38.
5. Бунин А.Т., Стрижаков А.Н., Медведев М.В. Особенности мозгового кровообращения плода в норме и при синдроме задержки его развития // Вопр. охр. мат. 1990. № 2. С. 43–47.
6. Бурдули Г.М. Репродуктивные потери (причины, факторы риска, пути профилактики) : автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1998. 47 с.
7. Качалина Т.С. Морфофункциональное обоснование целесообразности использования новых антигипоксантов в комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности // Нижегородский мед. журн. 2006. №7. С. 81–89.
8. Каткова Н.Ю. Новый подход к лечению фетоплацентарной недостаточности. Поволжье: Ремедиум, 2006. С. 28–33.
9. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения : авторефдис. д-ра мед наук. М., 2001. 36 с.
10. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленічев І.Ф. Метаболитотропные препараты. Запорожье, 2007. 309 с.
11. Казими́рова Е.И., Джумагазиев А.А., Сибирякова Н.В., Миносян Н.В. Особенности нервно-психического развития детей, рожденных асоциальными женщинами // Труды Астраханской государственной медицинской академии "Актуальные вопросы современной медицины". 2005. Т. 31 (LV). С. 36–39.
12. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред.

М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. 272 с.

13. Томилов И.К. Энергетическое обеспечение головного мозга плода в условиях плацентарной недостаточности // Вестн. Иван-й мед. академ. 1998. Т.3. №4. С.18–27.

14. Джумагазиев А.А., Казими́рова Е.И., Сибирякова Н.В., Рыбалкина В.А. Физическое развитие детей, рожденных от наркозависимых женщин // Труды Астраханской государственной медицинской академии "Актуальные проблемы педиатрии". 2006. Т. 34 (XLIX). С. 136–139.

15. Turley K., Vlahakes G. The fetal lamb models // The Ann. Of Surgery. 1998. P.422–446.

References

1. Abramchenko VV. Klinicheskaya perinatologiya. SPb; 1996. Russian.
2. Afanas'ev VV. Tsitolavin v intensivnoy terapii. SPb; 2006. Russian.
3. Afanas'ev VV. Perinatal'naya nevrologiya. Moscow: Triada-Kh; 2001. Russian.
4. Belenichev IF, Levits'kiy EL, Gubs'kiy Yu.I. Antioksidantna sistema zakhistu organizmu. Sovr. probl. toksikol. 2003;2:32-8. Russian.
5. Bunin AT, Strizhakov AN, Medvedev MV. Osobennosti mozgovogo krovoobrashcheniya ploda v norme i pri sindrome zaderzhki ego razvitiya. Vopr. okhr. mat. 1990;2:43-47. Russian.
6. Burduli GM. Reproduktivnye poteri (prichiny, faktory riska, puti profilaktiki) [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1998. Russian.
7. Kachalina TS. Morfofunktsional'noe obosnovanie tselesobraznosti ispol'zovaniya novykh antigipoksantov v kompleksnoy terapii fetoplatsentarnoy nedostatochnosti. Nizhegorodskiy med. zhurn. 2006;7:81-9. Russian.
8. Katkova NYu. Novyy podkhod k lecheniyu fetoplatsentarnoy nedostatochnosti. Povolzh'e: Remedium; 2006. Russian.
9. Kurtser MA. Perinatal'naya smertnost' i puti ee snizheniya [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2001. Russian.
10. Mazur IA, Chekman IS, Belenichev IF. Metabolitotropnye preparaty. Zaporozh'e; 2007. Russian.
11. Kazimirova EI, Dzhumagaziev AA, Sibiryakova NV, Minosyan NV. Osobennosti nervno-psikhicheskogo razvitiya detey, rozhdennykh asotsial'nymi zhenshchinami. Trudy Astrakhansko gosudarstvennoy meditsinskoy akademii "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny". 2005;31(LV):36-9. Russian.
12. Sovremennye metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen) / Pod red. M.I. Prokhorovoy. L.: Izd-vo Leningradskogo un-ta; 1982. Russian.
13. Tomilov IK. Energeticheskoe obespechenie golovnogogo mozga ploda v usloviyakh platsentarnoy nedostatochnosti. Vestn. Ivan-y med. akadem. 1998;3(4):18-27. Russian.
14. Dzhumagaziev AA, Kazimirova EI, Sibiryakova NV, Rybalkina VA. Fizicheskoe razvitie detey, rozhdennykh ot narkozavisimykh zhenshchin. Trudy Astrakhansko gosudarstvennoy meditsinskoy akademii "Aktual'nye problemy pediatrii". 2006;34(XLIX):136-9. Russian.
15. Turley K, Vlahakes G. The fetal lamb models. The Ann. Of Surgery. 1998:422-46.