УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
_____ А.Н. Черноус
"___" _____ 2014 г.

отчет

к договору № 62.21.01-02.13.СП

Изучение эффекта функционального продукта «Черничная паста LiQberry™» на отдаленные последствия и профилактику перенесенной перинатальной гипоксии новорожденных крыс

Моделирование гипоксии

Беременность у крыс длится от 19 до 25 дней, при этом средняя продолжительность составляет от 21 до 23 дней. Существует несколько методик моделирования перинатальной гипоксии у крыс и других мелких животных, большинство из которых сводятся к кровопусканию и введению химических агентов, таких как фенилгидразин и нитрат натрия. Для моделирования гипоксического поражения плода у крыс нами был выбран способ моделирования гипоксии по методике, адаптированной в отделении изучения гипоксических состояний Института физиологии имени О.О. Богомольца НАН Украины[1]. Гипоксия, которая обусловлена снижением парциального давления кислорода в крови, в результате чего возникает тканевая гипоксия. При этом происходит нарушение транспорта кислорода кровью, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и кислородной недостаточности плода.

В эксперименте по моделированию перинатальной гипоксии с целью определения профилактических возможностей продукта «Черничная паста LiQberry™» было задействовано 80 самок лабораторных крыс возрастом 4-5 месяцев, которых поместили в клетки с самцами. У 48 из них была диагностирована беременность через 10 дней после начала эксперимента.

Все беременные животные были разделены на 4 серии – контроль (интактные животные), эксперимент с гипоксией, эксперимент с черникой, эксперимент с антигипоксантом.

Контрольная серия животных (12 крыс) находилась на обычном пищевом и водном рационе.

Животным всех экспериментальных серий с 10 дня беременности моделировалась гипоксия тяжелой степени, что приводит к развитию нарушения маточно-плацентарного кровоснабжения и как следствии – к перинатальной гипоксии плода. Гипоксия достигалась путем размещения самок в герметичную камеру с постоянным притоком газовой смеси азот-кислород с процентным содержанием кислорода 7%. Крысы находились в камере ежедневно по 2 часа, что позволило смоделировать кислородную недостаточность тяжелой степени. Контроль за степенью развития гипоксии проводили по результатам тестов в

[1] Середенко М. М. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. / М. М. Середенко. – К. : Наукова думка, 1987. – 200 с.

«водном лабиринте Морриса» и «радиальном лабиринте». Результаты тестов в «водном лабиринте» показали нарушения навигационного научения и пространственной памяти в сравнении с животными контрольной серии. У животных, проходящих тесты в «радиальном лабиринте» было выявлено ухудшение памяти, что проявлялось большим количеством ошибок рабочей памяти и снижением количества последовательно посещенных подкрепляемых рукавов.

Животными группы коррекции (черника) с начала эксперимента (до наступления беременности) в пищевой рацион вводили продукт «Черничная паста LiQberry™» в дозе 2 мл в сутки для выяснения возможности коррекции гипоксических изменений.

Животным группы коррекции (черника+антигипоксант) с начала эксперимента (до наступления беременности) в пищевой рацион вводили продукт «Черничная паста LiQberry™» в дозе 2 мл в сутки и параллельно препарат «Тивортин» после диагностирования беременности, который вводили в хвостовую вену в дозе 1 мл 1 раз в сутки. Тивортин по своей химической природе являются солью L - аргинина и аспартата. Действующим веществом препарата Тивортин является аргинин, который образуется при диссоциации соли L - аргинина аспартата. Аргинин оказывает антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное действие. Известно, что аргинин повышает в крови содержание инсулина, глюкагона, соматотропного гормона (СТГ) и пролактина, принимает участие в синтезе пролина, полиаминов, включается в процессы фибринолиза, сперматогенеза, имеет мембранодеполяризующее действие.

На 1 сутки после родов всех выживших крысят выводили из эксперимента путем передозировки наркоза (кетамин в дозе 30 мг/кг). У животных собирали цельную кровь для проведения биохимических исследований, а также легкие, сердце, головной мозг и почки для определения гистологических изменений в органах и выявления нарушения микроэлементного обеспечения. Перед проведением исследования проводили измерение массы органов.

Биохимическое исследование крови проводили для анализа активности антиоксидантной системы по активности каталазы и глутатионредуктазы, а также выявления конечного продукта перикисного окисления липидов (ПОЛ) –

малонового диальдегида. Также в цельной крови проводили изучение уровня железа, меди и цинка.

Результаты

В эксперименте средний помет крыс всех серий составил 8,7±1,2 особи и существенно не различался у всех подопытных группах. При этом число мертворожденных животных в контрольной группе составило 1,7±0,3, в то время как у животных со смоделированной гипоксией данное количество возросло практически в 2 раза и составило 3,2±0,2. **В группе животных, которые получали в качестве профилактики продукт «Черничная паста LiQberry™», количество мертворожденных крысят достоверно не отличается от контроля и составляет 1,9±0,2, что может косвенно свидетельствовать о наличии протекторных свойств данного продукта.** Интересным является тот факт, что у животных ,получавших антигипоксант и продукт «Черничная паста LiQberry™», количество мертворожденных животных составляло 1,8±0,5, что достоверно не отличалось от предыдущей серии.

У животных, которым моделировали гипоксию, наблюдается снижение массы крысят при рождении с 14,6±0,4 г в контрольной серии до 10,3±0,6 г. Разница при этом составила 29,46% ($p \leq 0,05$). У животных, которым в качестве профилактики гипоксии вводили инновационный продукт масса тела плода составила 12,7±0,3 г, что на 13,02% ($p \leq 0,05$) меньше контроля, но тем не менее превышает экспериментальную группу на 23,30% ($p \leq 0,05$). Масса тела новорожденных у группы крыс, получавших антигипоксант и пасту составляет 12,9±0,41 г, что на 11,74% ($p \leq 0,05$) меньше контроля. Разница с группой животных, получавших только пасту является недостоверной. **Таким образом, введение в рацион беременных крыс функционального продукта «Черничная паста LiQberry™» приводит к увеличению массы плода на фоне моделируемой гипоксии.**

Известно, что внутриутробная гипоксия приводит к нарушению формирования органов, одним из признаков которого является их гипотрофия. Как видно из графика, масса органов новорожденных крысят экспериментальной серии изменяется в разной степени, что отражает зависимость их развития от обеспечения кислородом. Как видно из графика (рис. 1), наибольшие изменения массы

наблюдается в мозгу и легких, развитие и функционирование которых имеет прямую зависимость от концентрации кислорода в крови. Так, масса мозга и легких крысят после перенесенной гипоксии меньше контрольных показателей на 19,29% ($p \leq 0,05$) и 20,43% ($p \leq 0,05$) соответственно. При этом введение в рацион инновационной пасты приводит к снижению разницы до 6,92% ($p \leq 0,05$) и 11,94% ($p \leq 0,05$), а дополнительное введение Тивортина – полностью нивелирует разницу в массе органов. Особенно показательным является факт увеличения массы данных органов у животных, получавших инновационный продукт в сравнении с показателями крысят, перенесших изолированную гипоксию, соответственно на 13,92% ($p \leq 0,05$) и 10,68% ($p \leq 0,05$).

В меньшей степени гипоксическое поражение сказывается на массе сердца – потеря 7,76% ($p \leq 0,05$) и почек – 14,15% ($p \leq 0,05$). При этом введение в рацион продукта «Черничная паста LiQberry™» приводит к нормализации массы сердца в сравнении с контрольной группой и превышает показатели экспериментальной серии на 6,30% ($p \leq 0,05$). Таким образом, введение данного продукта полностью нормализует массу сердца в эксперименте с гипоксией. Масса почек даже на фоне приема пасты остается меньше контроля на 11,45% ($p \leq 0,05$), и не превышает показателей экспериментальной группы. В тоже время дополнительное введение антигипоксанта позволяет достичь массы 34,6±0,27 мг.

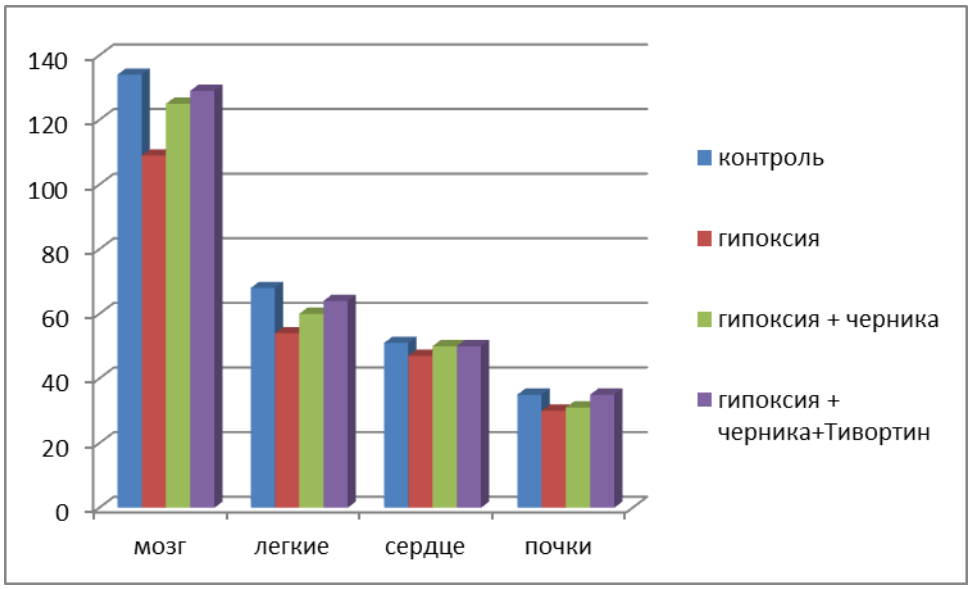

Рисунок 1 Данные масометрии органов новорожденных крысят при моделировании гипоксии и применении продукта «Черничная паста LiQberry™».

Процессы перикисного окисления липидов (ПОЛ) при системной и тканевой гипоксии активируются, что привносит дополнительный вклад в развитие поражений органов, особенно ССС и ЦНС. С целью оценки активности процессов ПОЛ и выявления возможности коррекции в крови новорожденных животных был определен малоновый диальдегид в качестве конечного продукта ПОЛ. У животных контрольной серии его уровень составлял 9,34±0,11 мкмоль/л, что соответствует большинству исследований уровня данного продукта у новорожденных крыс. У новорожденных со смоделированной гипоксией его уровень повысился на 54,60% ($p \leq 0,05$) и составил 14,44±0,18 мкмоль/л. Таким образом, при перинатальной гипоксии происходит активация ПОЛ, что является дополнительным патогенетическим механизмом в развитии заболевания. У новорожденных, матери которых принимали с целью профилактики продукт «Черничная паста LiQberry™» уровень малонового диальдегида составляет 12,65±0,23 мкмоль/л, что на 35,43% ($p \leq 0,05$) превышает контроль, но тем не менее ниже на 12,40% ($p \leq 0,05$), чем в экспериментальной серии. Уровень продукта ПОЛ у животных ,которым вводили Тивортин повышен на 23,55% ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об основном вкладе в снижение продуктов ПОЛ именно продукта «Черничная паста LiQberry™». Данные показатели свидетельствуют о том, что активность ПОЛ у животных, матери которых принимали инновационный продукт несколько меньше даже на фоне выраженной гипоксии. Наличие полифенолов, которые являются мощными природными антиоксидантами, способно вызвать такой эффект.

Оценивая уровень активности продуктов антиоксидантной системы мы наблюдаем существенное снижение концентрации каталазы с 0,25±0,05 ммоль/л в контроле до 0,11±0,02 ммоль/л при моделировании гипоксии. Уровень глутатионредуктазы снижается еще более значительно – с 0,28±0,08 ммоль/л до 0,09±0,02 ммоль/л, что свидетельствует о снижении системы антиоксидантной защиты у новорожденных с перинатальной гипоксией. В то же время, применение продукта «Черничная паста LiQberry™» способствует повышению содержания данных ферментов в крови новорожденных крысят (рис. 2). Не смотря на уменьшении их содержания в сравнении с контролем на 24,0% ($p \leq 0,05$) и на 39,29% ($p \leq 0,05$) соответственно, их уровень в крови превышает значение

экспериментальной серии более чем в 2 раза. Как видно из графика, уровень антиоксидантных ферментов при введении Тивортина находится на уровне предыдущей серии и лишь незначительно превышает ее показатели. **Полученные данные позволяют утверждать о высоких антиоксидантных свойствах продукта «Черничная паста LiQberry™».**

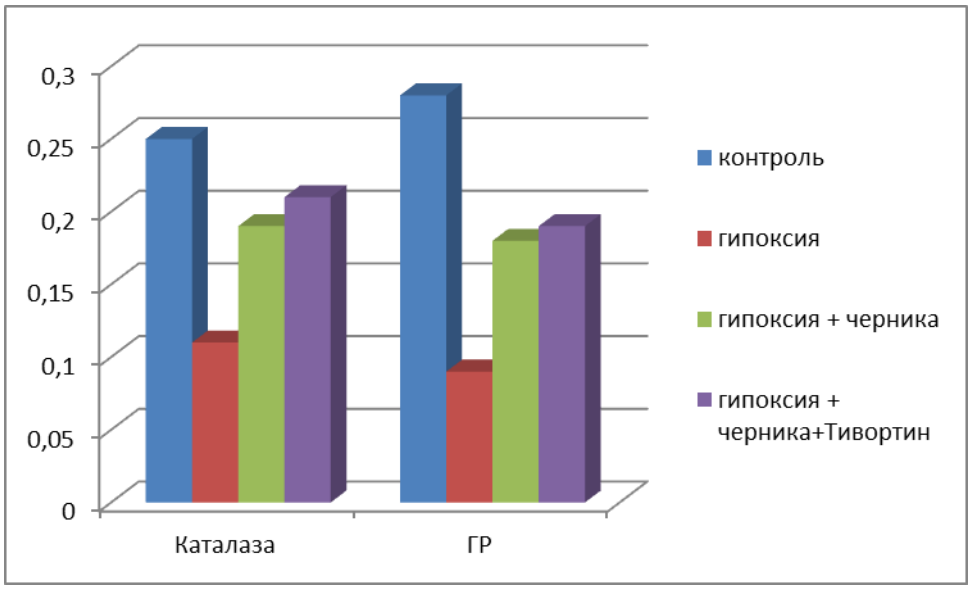

Рисунок 2 Данные активности антиоксидантной системы крови новорожденных крысят при моделировании гипоксии и применении продукта «Черничная паста LiQberry™».

Показатели содержания микроэлементов, которые опосредовано обеспечивают транспорт кислорода в ткани и функционирования антиоксидантных систем также изменяется при моделировании гипоксии. Так, содержание железа в крови резко возрастает, что может быть обусловлено компенсаторной реакцией, которая сопровождается увеличением содержания гемоглобина для более эффективного транспорта кислорода. Как видно из графика (рис. 3), содержание железа в крови увеличивается на 47,41% ($p \leq 0,05$) при смоделированной гипоксии, на 13,42% ($p \leq 0,05$) при введении антигипоксанта и черничной пасты и лишь на 16,10% ($p \leq 0,05$) – при применении пасты на фоне моделирования перинатальной гипоксии. Повышеное содержание ионизированного железа не стабилизированного гемом может индуцировать процессы ПОЛ, поэтому снижение содержание в крови данного элемента является одной из приоритетных задач. В то же время уровень железа в тканях резко снижается на 35,95% ($p \leq 0,05$), что возможно характеризует

нарушение транспорта кислорода к органам. Применение антигипоксанта и черничной пасты, и изолированное введение инновационного продукта в качестве профилактики привело к снижению содержания тканевого железа лишь на 19,06% ($p \leq 0,05$) и 21,73% ($p \leq 0,05$) соответственно.

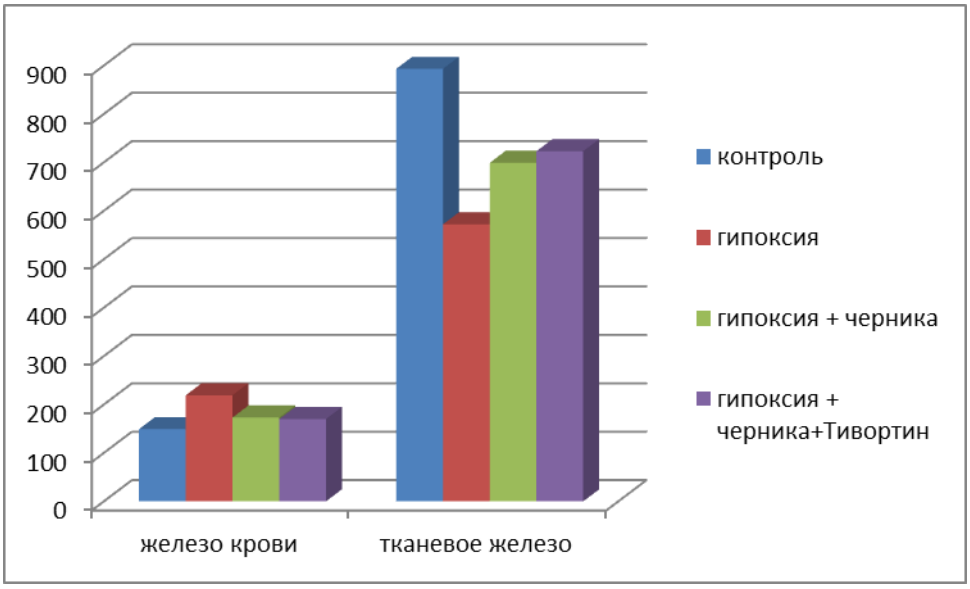

Рисунок 3 Содержание железа в крови и тканях органов новорожденных крысят при моделировании гипоксии и применении продукта «Черничная паста LiQberry™».

Уровень меди в крови животных резко снижается при моделировании перинатальной гипоксии, что возможно является следствием участия меди в функционировании ряда антиоксидантных систем, например супероксиддисмутазы, который принимает участие в свободных радикал-ионов кислорода. Также медь входит в состав окислительных ферментов, таких как цитохромоксидаза, тирозиназа и аскорбиназа. Как видно из графика, содержание металла в крови новорожденных при гипоксии снижается на 46,33% ($p \leq 0,05$). Использование комплекса антигипоксант и продукта «Черничная паста LiQberry™» приводит к снижению меди на 14,29% ($p \leq 0,05$), в то время как при использовании черничной пасты для профилактики уровень меди снижается лишь на 21,43% ($p \leq 0,05$). Разница в эффективности данных схем лечения составила всего лишь 9,09% в пользу комбинированного лечения. При этом существенное увеличение меди без использование внутривенных инъекций антигипоксанта Тивортина свидетельствует о преимуществе инновационного продукта «Черничная паста LiQberry™». Тканевая

форма микроэлемента практически не реагирует на изменение насыщенности крови кислородом (рис. 4).

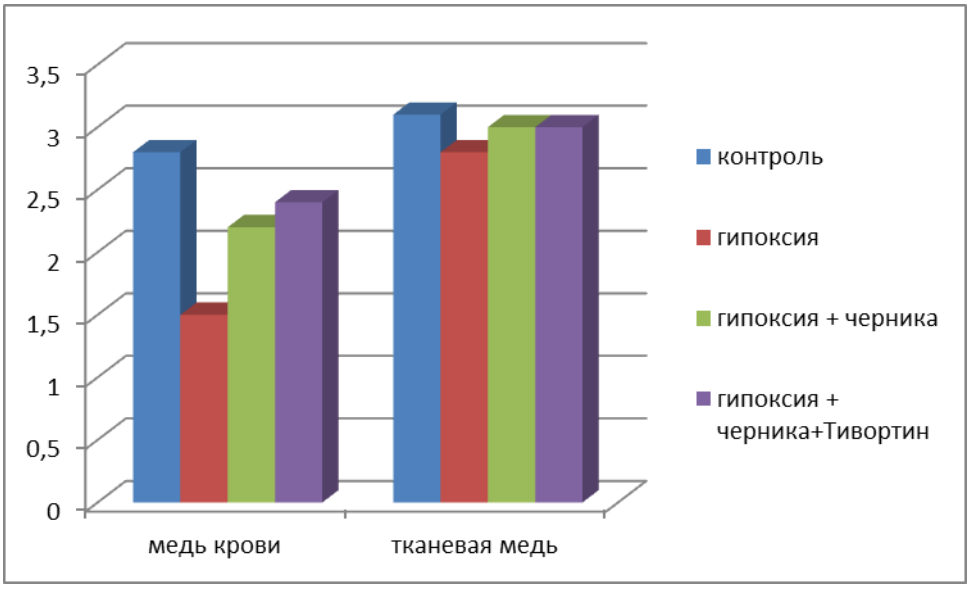

Рисунок 4 Содержание меди в крови и тканях органов новорожденных крысят при моделировании гипоксии и применении продукта «Черничная паста LiQberry™».

Уровень цинка при смоделированной перинатальной гипоксии снижается на 25,88% ($p \leq 0,05$) и составляет 21,2±0,11 мг/л, что свидетельствует о нарушении баланса данного микроэлемента. В то же время тканевая форма цинка изменяется незначительно – лишь на 7,23% ($p \leq 0,05$). Показательным является факт нормализации его содержания в крови и тканях у животных, родители которых принимали для профилактики как сочетание антигипоксанта и продукта «Черничная паста LiQberry™», так и изолировано инновационной пасты. Нормализация уровня цинка может позитивно влиять на активность фермента супероксиддисмутазы, коферментом которого он является.

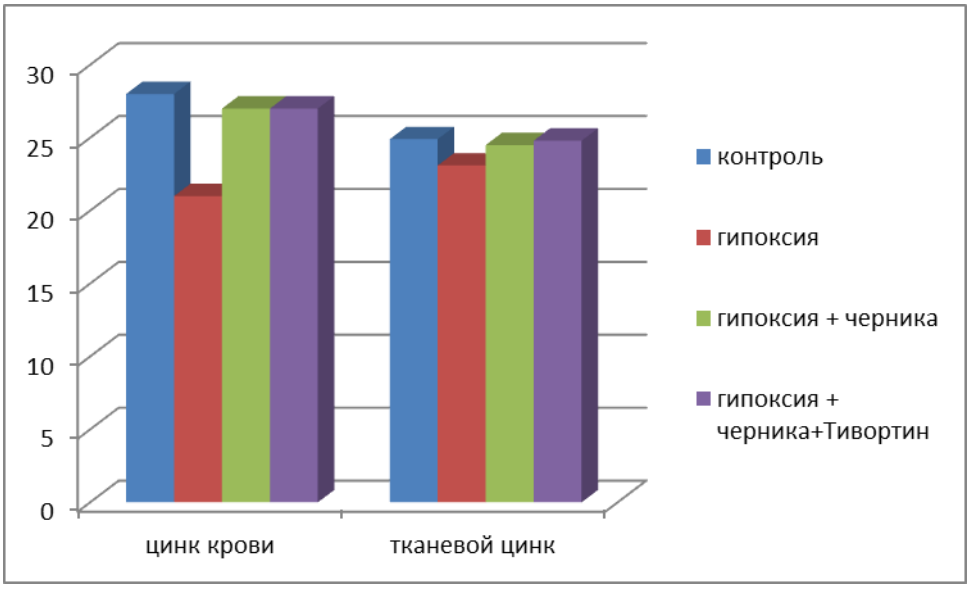

Рисунок 5 Содержание цинка в крови и тканях органов новорожденных крысят при моделировании гипоксии и применении продукта «Черничная паста LiQberry™».

Таким образом, моделирование гипоксии лабораторным животным приводит к возникновению перинатальной гипоксии у новорожденных крысят, которая проявляется гипотрофией органов, увеличение активности ПОЛ и снижением активности антиоксидантных систем, а также нарушением баланса микроэлементов. **Введение в рацион животным продукта «Черничная паста LiQberry™» приводит к снижению выраженности поражения органов при перинатальной гипоксии. Происходит снижение выраженности гипотрофии органов. Наличие в продукте естественных антиоксидантов приводит к снижению количества продуктов ПОЛ и увеличению активности ферментов антиоксидантной системы.** Дополнительное введение антигипоксанта лишь незначительно нормализует исследуемые показатели, исключением при этом является нормализация массы почек у новорожденных. Учитывая естественную природу антиоксидантов черники и простой способ введения, данный продукт является эффективной добавкой для профилактики перинатальной гипоксии.

Показатели массы животных и некоторых органов у новорожденных крысят

Показатель	контроль	Гипоксия	Гипоксия + черника	Гипоксия + черника+тивортин
Масса при рождении (г)	14,6±0,4	10,3±0,6	12,7±0,3	12,9±0,41
Масса мозга (мг)	134,5±3,7	109,9±5,4	125,2±4,6	129,33±5,1
Масса обеих легких (мг)	68,8±3,2	54,75±1,6	60,6±0,94	64,8±0,34
Масса сердца (мг)	51,6±1,36	47,6±0,65	50,6±0,33	50,0±0,9
Масса почек (мг)	35,7±0,64	30,65±0,29	31,65±0,57	34,6±0,27

Таблица 2

Показатели активности ПОЛ и антиоксидантной системы у новорожденных крысят

Показатель	контроль	Гипоксия	Гипоксия + черника	Гипоксия + черника+тивортин
Каталаза (ммоль/л)	0,25±0,05	0,11±0,02	0,19±0,04	0,21±0,03
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	9,34±0,11	14,44±0,18	12,65±0,23	11,54±0,17
глутатионредуктаза (ммоль/л)	0,28±0,08	0,09±0,02	0,17±0,04	0,19±0,02

Таблица 2

Показатели микроэлементной обеспеченности новорожденных крысят

Показатель	контроль	Гипоксия	Гипоксия + черника	Гипоксия + черника+тивортин
Железо крови (мг/л)	149,3±8,3	219,65±18,2	173,0±11,5	169,34±21,4
Тканевое железо (мкг/г)	893,6±45,6	572,5±29,4	699,3±31,8	723,29±22,7
Медь крови (мг/л)	2,8±0,5	1,5±0,3	2,2±0,13	2,4±0,08
Тканевая медь (мкг/г)	31,5±0,13	28,4±0,21	30,19±0,28	30,92±0,41
Цинк крови (мг/л)	28,6±0,34	21,2±0,11	27,3±0,4	27,87±0,23
Тканевой цинк (мкг/г)	249,6±31,5	231,5±25,9	245,9±16,7	248,2±11,6

Изучение гистологических препаратов органов новорожденных животных контрольной серии свидетельствует о нормальном развитии паренхимы и стромы всех исследуемых органов.

Миокард представлен упорядочено расположенными волокнами кардиомиоцитов, которые формируют основу органа. Клетки обычных размеров, равномерно воспринимают красители, ядра располагаются преимущественно в периферической части цитоплазмы (рис. 6). Сосудистое русло представлено капиллярами и сосудами среднего размера. Особенностью миокарда новорожденных крысят является повышенная васкуляризация и слабое развитие соединительной ткани.

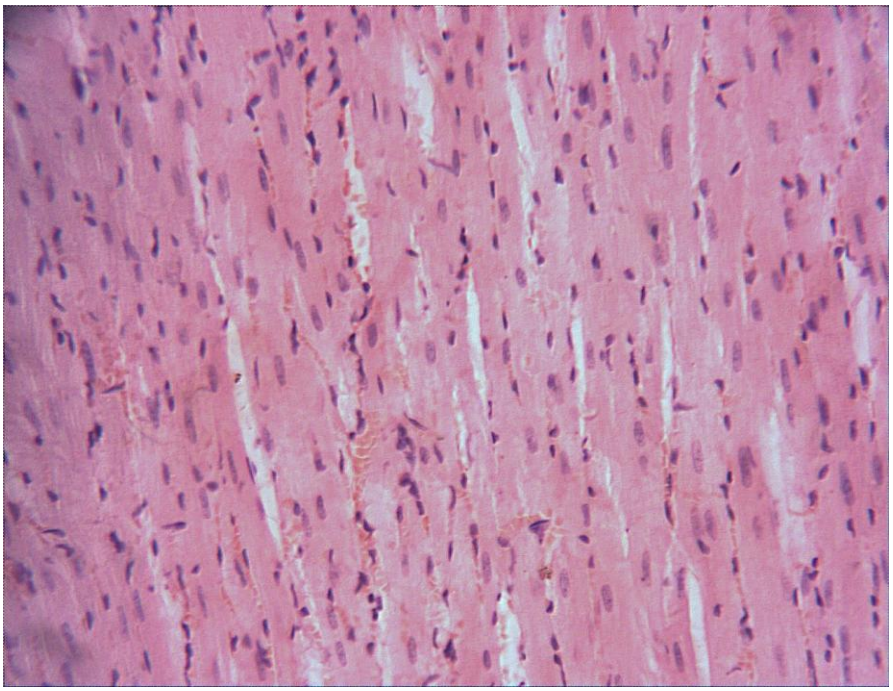

Рисунок 6. Структура миокарда новорожденного животного контрольной серии. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 300

В препаратах почек визуализируется корковое вещество с почечными тельцами и канальцами и мозговое вещество. Между почечными тельцами определяются проксимальные и дистальные извитые канальцы с сохраненной структурой. Почечные тельца представлены клубочками, которые покрыты париетальным и висцеральным листками капсулы (рис. 7). На границе коркового и

мозгового вещества определяются артерии и вены, от которых отходят ветви, распадающиеся на капилляры.

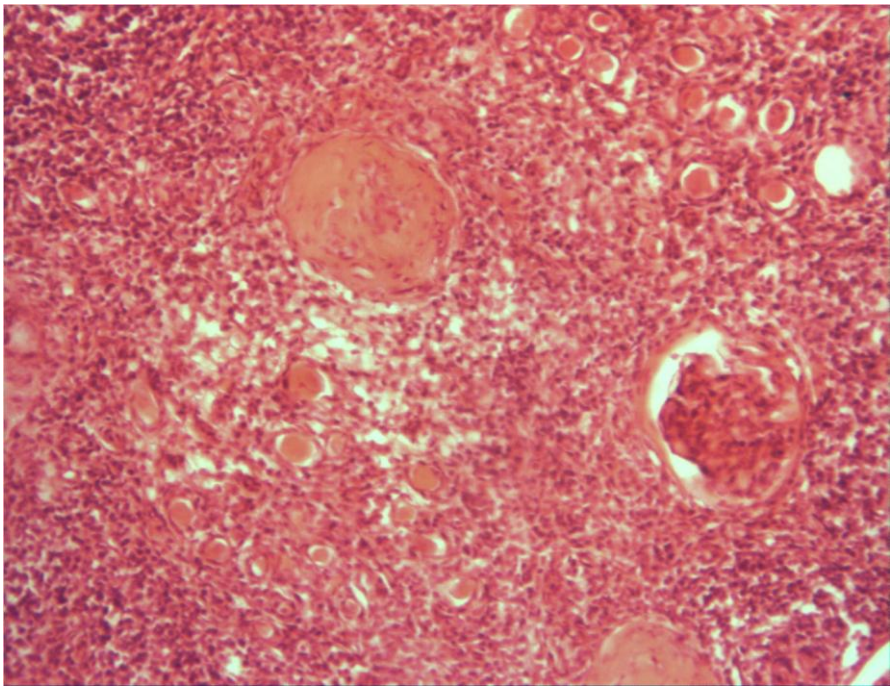

Рисунок 7. Структура почки новорожденного животного контрольной серии. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 200

В легких визуализируется паренхима, представленная сетью альвеол и альвеолярных мешочков. Характерной особенностью является слабое развитие соединительной ткани в альвеолярных стенках. Между альвеолами располагаются сосуды, образующие сети. В стенках бронхиол визуализируется соединительная ткань, что является морфо-функциональной особенностью строения бронхиального дерева. В стенках бронхов также обнаруживаются капилляры обычной структуры.

Перинатальная гипоксия тяжелой степени приводит к развитию структурных изменений в органах новорожденных животных. Изменения обусловлены в первую очередь сниженным потреблением кислорода в период формирования органов и возможным развитием оксидантного стресса.

В миокарде животных, с перинатальной гипоксией визуализируется развитие соединительной ткани, как реакция на гипоксию. Тяжи соединительной ткани обнаруживаются как в строме органа, так и вокруг сосудов, преимущественно среднего калибра. Количество сосудов на единицу площади миокарда снижается, что свидетельствует о нарушении процессов внутриутробного ангиогенеза, часть

сосудов полнокровные. Кардиомиоциты преимущественно гипотрофированы с эксцентрично расположенным ядром, достаточно равномерно воспринимают красители, поперечная исчерченость сохранена.

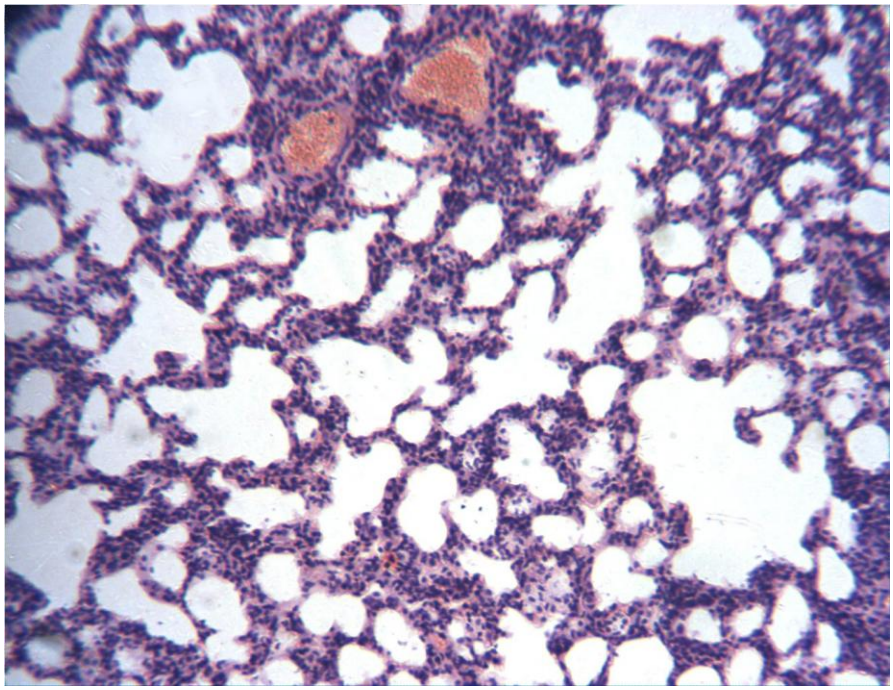

Рисунок 8. Структура легкого новорожденного животного контрольной серии. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 200

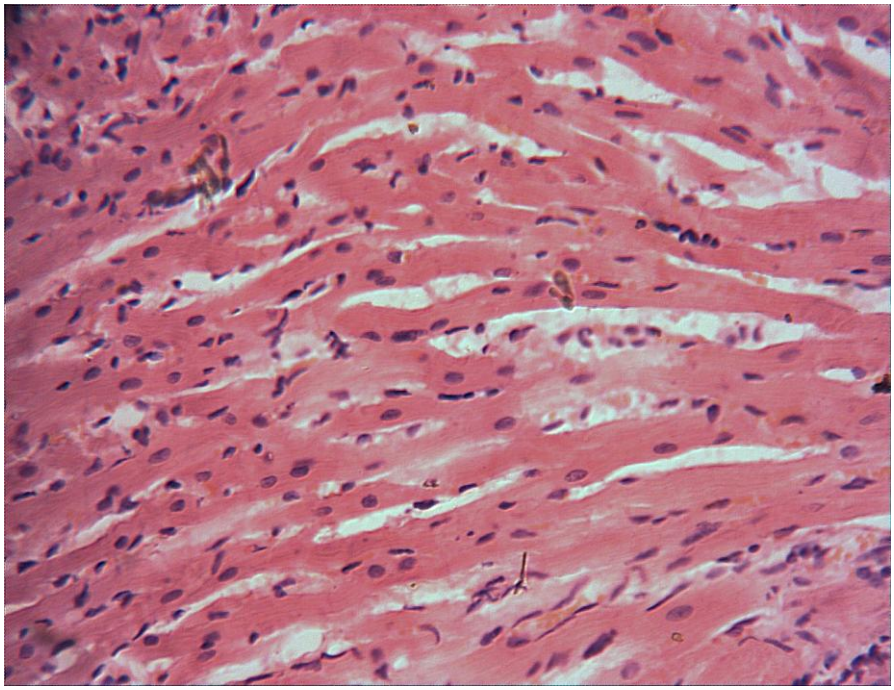

Рисунок 9. Структура миокарда новорожденного животного с перинатальной гипоксией тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 400

Исследуя структуру почек животных с перинатальной гипоксией, мы не обнаружили нарушения зонального строения паренхимы – четко визуализируется корковое и мозговое вещество с сохраненной структурой. При этом обращает на себя внимание снижение количества и размеров почечных клубочков, что должно негативно влиять на функциональные особенности органа. Обнаруживается расширение просвета капсулы Шумлянского-Боумена, особенно в почечных тельцах, которые относятся к гипертрофированным. Канальцевая система почек остается в основном без изменений, при этом обнаруживаются единичные атрофированные епителиоциты в их просветах. Развитие соединительной ткани характерно вокруг сосудов среднего калибра, часть из которых характеризуется полнокровием. Под капсулой клубочков можно обнаружить единичные кровоизлияния, что характерно для гипоксических поражений органа (рис. 10).

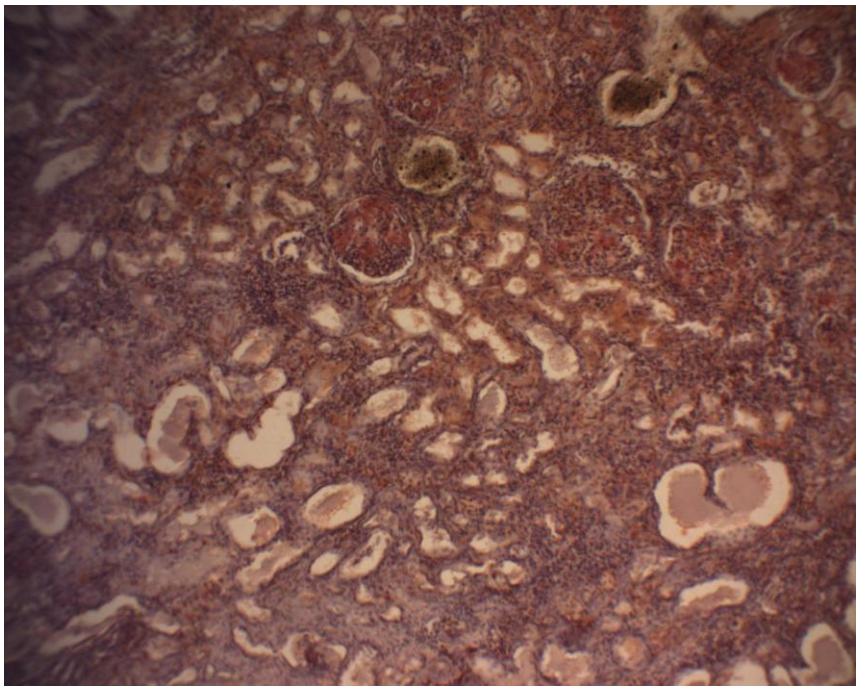

Рисунок 10. Структура почки новорожденного животного с перинатальной гипоксией тяжелой степени. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 200

В легких животных экспериментальной серии обнаруживаются наименьшие изменения, что возможно связано с отсутствием их функционирования во внутриутробном периоде. Строение альвеолярной системы без существенных изменений, обнаруживается незначительное их расширение и увеличение количества соединительной ткани в их стенке. Стенки некоторых альвеол

истончены с появлением эмфизематозных изменений. Наибольшие изменения обнаруживаются в сосудистом русле легких – незначительное полнокровие и расширение сосудов среднего калибра и периваскулярный отек (рис. 11). В стенках сосудов обнаруживается разрастание соединительной ткани. В некоторых препаратах обнаруживаются мелкоочаговые капиллярные кровоизлияния.

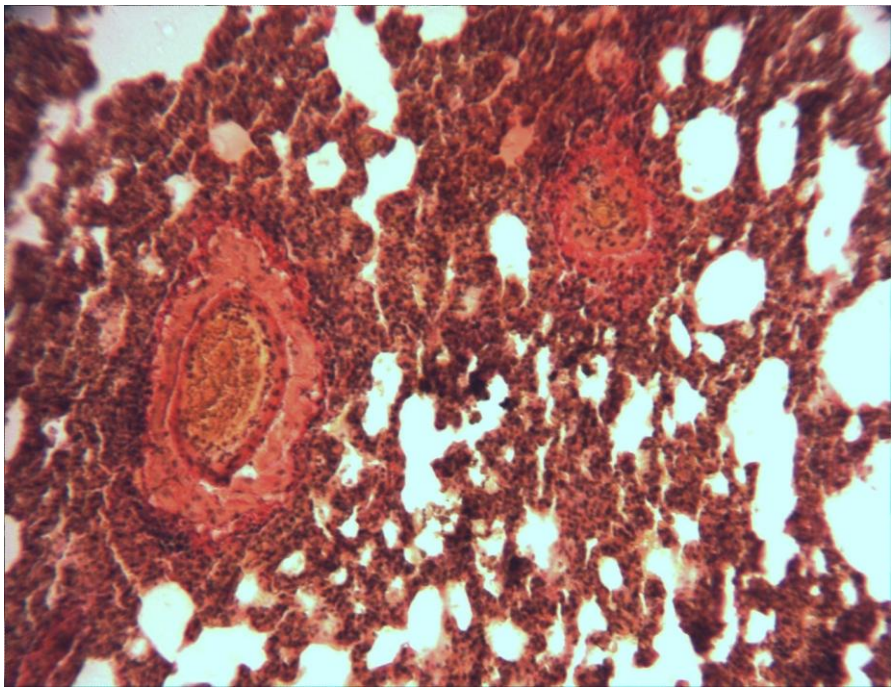

Рисунок 11. Структура легкого новорожденного животного с перинатальной гипоксией тяжелой степени. Окраска по ванн-Гизон. Увеличение Х 200

При применении в качестве профилактики продукта «Черничная паста LiQberry™» и сочетании инновационной пасты и Тивортина наблюдается улучшение структуры исследуемых органов, но мы не обнаружили существенной разницы между этими группами, что может свидетельствовать о высоких антигипоксических свойствах пасты.

Так, в миокарде животных данных групп обнаруживаются изменения, характерные для животных с гипоксическими повреждениями. Но при этом резко уменьшается количество гипотрофированных кардиомиоцитов, окраска более равномерная. Вокруг сосудов происходит разрастание соединительной ткани, но ее количество значительно меньше, чем у животных с перинатальной гипоксией (рис. 12). Увеличивается количество сосудов, особенно мелкого диаметра в строме миокарда, особенно в субэндокардиальной зоне. Полнокровие сосудов менее выражено, кровоизлияний не обнаруживается.

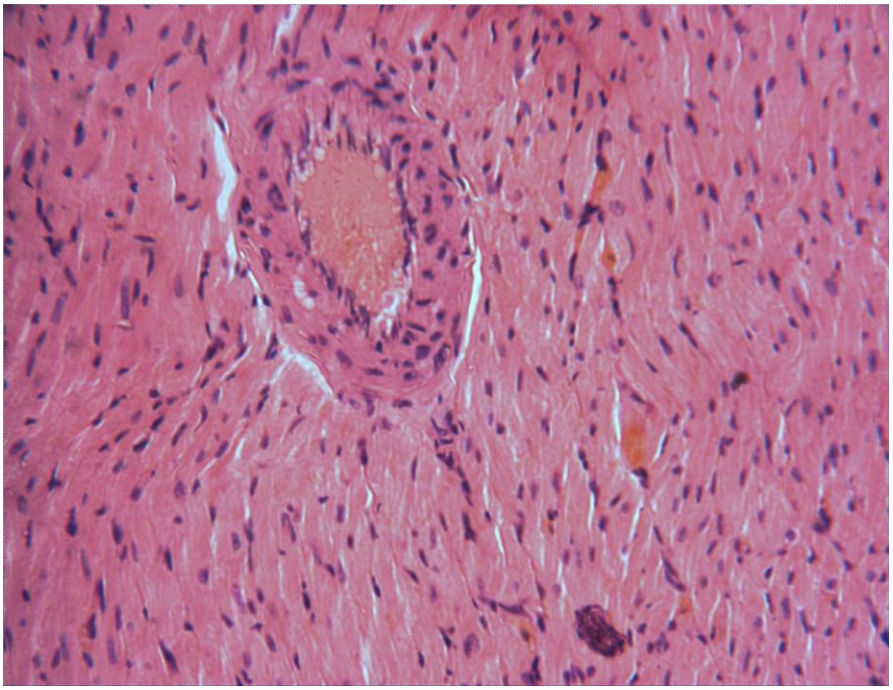

Рисунок 12. Структура миокарда новорожденного животного с перинатальной гипоксией тяжелой степени при применении продукта «Черничная паста LiQberry™». Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 300

Применение продукта «Черничная паста LiQberry™», а также сочетание продукта с тивортином в качестве профилактики развития перинатальной гипоксии вызывает улучшение структуры почек. Характерной особенностью препаратов почек данных серий животных является полиморфизм почечных телец – в одном поле зрения выявляются почечные тельца различных размеров, при этом преобладают нормотрофные. Количество почечных клубочков снижено, но их больше, чем у животных с гипоксией. Визуализируется незначительное расширение просвета капсулы клубочка, субкапсулярных кровоизлияний не обнаружено. Как и для экспериментальной группы животных, характерно развитие соединительной ткани, но ее количество несколько меньше, в сравнении с животными, перенесшими перинатальную гипоксию без профилактики (рис. 13).

В легких животных, родители которых получали профилактическую терапию, наблюдается незначительное разрастание соединительной ткани в периваскулярной зоне и истончение стенок альвеол. Указанные изменения количественно значительно менее выражены, чем у животных, не получавших профилактического лечения. В сравнении с экспериментальной серией обнаруживается уменьшение

выраженности периваскулярного отека и полнокровия сосудов, мелкоочаговых кровоизлияний не выявлено.

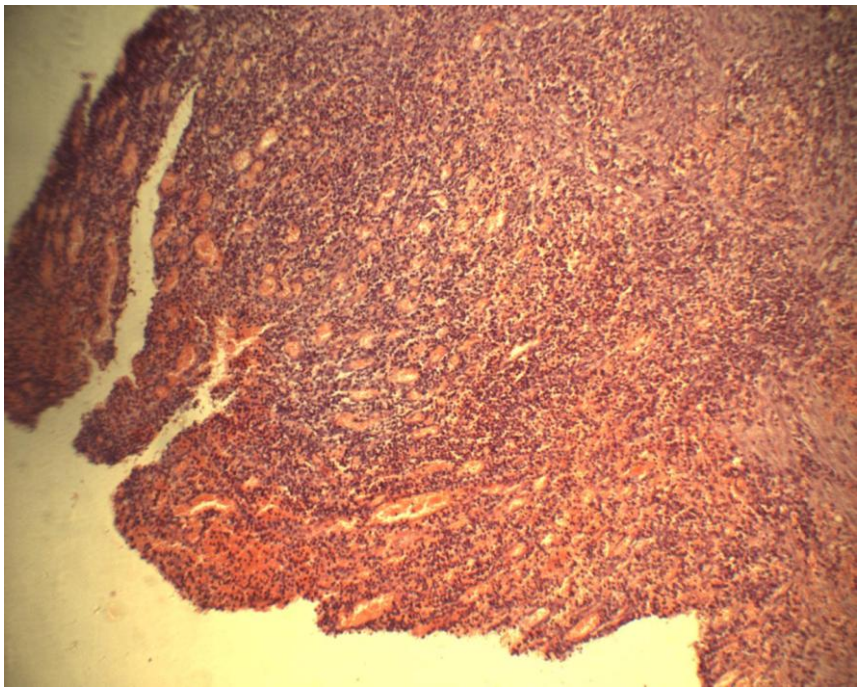

Рисунок 13. Структура почек новорожденного животного с перинатальной гипоксией тяжелой степени при применении продукта «Черничная паста LiQberry™». Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 100

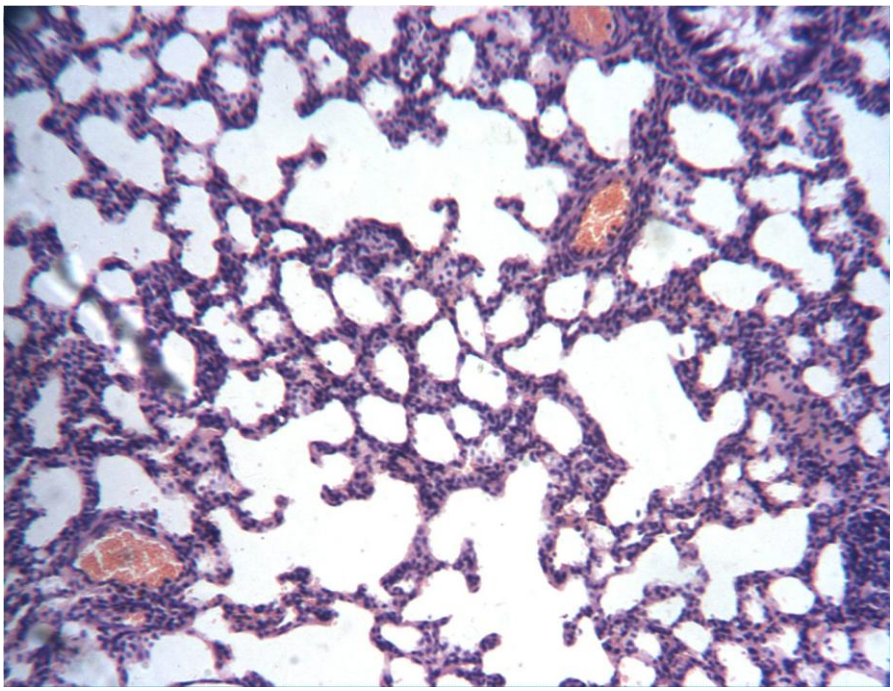

Рисунок 13. Структура легких новорожденного животного с перинатальной гипоксией тяжелой степени при применении продукта «Черничная паста LiQberry™». Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х 200

Таким образом, гистологические изменения у животных с перинатальной гипоксией являются неспецифическими и сопровождаются ростом соединительной ткани, патологией сосудистого русла и нарушением строения функциональных единиц органов. Использование продукта «Черничная паста LiQberry™» в качестве профилактики развития изменений внутренних органов не показало существенной разницы в сравнении с комбинацией антигипоксанта Тивортина и инновационной пасты, что свидетельствует в пользу эффективности последней. Профилактическое применение пасты не приводит к полному регрессу изменений, но позволяет снизить объем соединительной ткани, улучшить кровоснабжение и развитие таких структур, как почечные тельца и альвеолы в легких.