

УДК 576.75:536.75

**ИЗМЕНЕНИЕ pH В ОНТОГЕНЕЗЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ:  
ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ**

И. Г. Герасимов

НИИ медицинских проблем семьи, Украина, 83015, г. Донецк, ул. Левицкого, 4

**Резюме:** Сопоставлены литературные данные о pH биологических жидкостей и тканей млекопитающих в системе мать-плод в период внутриутробного развития и беременности. Прослежено изменение концентрации ионов водорода  $[H^+]$  в связи с термодинамической энтропией биологической системы. Показано, что в процессе эволюции системы мать-плод,  $[H^+]$  увеличивается в одной подсистеме (плод) и уменьшается в другой (мать), приводя к росту корреляций и энтропии, бифуркации и термодинамическому конфликту, который разрешается родами. Обсуждаются изменения  $[H^+]$  и энтропии, наступающие после рождения и сопровождающие рост и развитие организма, а также приводящие к его старению и биологической гибели. Изменение энтропии в результате беременности и родов рассмотрено в аспекте ее влияния на продолжительность жизни.

**Ключевые слова:** мать, плод, ионы водорода.

**POSSIBLE CAUSES AND CONSEQUENCES OF pH CHANGES IN ONTOGENESIS OF MAMMALIA**

I. G. Gerasimov

Research Institute of Family Medical Problems, Donetsk State Medical University named after M. Gorkiy, Donetsk, Ukraine

**Summary:** Literary data of pH in biological liquids and tissue of mammals in the mother-foetus system, in the period of intrauterine development and pregnancy are compared. The change of hydrogen ions  $[H^+]$  concentration in connection with thermodynamics entropy of the biological system is observed. It is proved, that in the process of evolution of the system mother-foetus,  $[H^+]$  is increased in one subsystem (foetus) and diminished in the other subsystem (mother), resulting in growth of correlations and entropy, bifurcation and thermodynamics conflict, which is settled by births. The changes of  $[H^+]$  and entropy, which begin after birth, accompanying the growth and organism development, as well as result in its ageing and biological death are discussed. The entropy change as a result of pregnancy and birth in the aspect of its influence on life-span is considered.

**Key words:** mother, foetus, the hydrogen ions.

**1. Введение**

В процессе формирования и развития организма по мере увеличения сложности живой системы изменяются ее пространственно-временные и структурные параметры, что отражается на изменении концентраций различных веществ, которые, в свою очередь, могут играть регуляторную роль в этих процессах. Одним из таких параметров является концентрация ионов водорода  $[H^+]$ , выражаемая через  $pH = -\lg[H^+]$ . Уменьшение pH при старении человека - хорошо известный факт [10, 11]. Систематизированные данные об изменении pH в процессе формирования и развития организма практически отсутствуют, хотя показано, что этот период жизни человека связан с увеличением pH вплоть до возраста примерно 35 лет, только после которого pH начинает уменьшаться [7]. Сведения об изменении pH во внутриутробный период, а также сразу после рождения содержатся исключительно в специальных работах и не обобщены. Анализ соответствующих данных и следствий того, к чему приводят закономерности изменения pH в плане формирования, развития и функционирования организма, проведен в настоящей работе.

**2. Изменения pH в эмбриональном и раннем постэмбриональном онтогенезе плода и в течение беременности женщин**

В период внутриутробного развития происходит изменение степени сложности растущей системы, что обеспечивается функционированием системы мать-плод, состоящей из двух подсистем: мать и плод. Эта система эволюционирует и физически разделяется, образуя две системы - новорожденный и родильница (медицинский термин, подчеркивающий состояние после родов). В таком отношении правомерно сравнение pH в подсистемах плод и мать между собой и, соответственно, с pH в системах новорожденный и родильница (рис. 1). Кроме того, для выявления закономерностей функционирования полезным может оказаться анализ характера изменений pH в онтогенезе от плода к взрослому организму, а также во время беременности относительно небеременных особей женского пола (рис. 1).

Раннее развитие эмбриона сопровождается ростом внутриклеточного pH ( $pH_i$ ) [26]. Данный факт следует рассматривать в контексте того, что необходимые для формирования нового организма пролиферация и дифференцировка протекают с увеличением  $pH_i$  (например, [28]), но эти процессы стимулирует уменьшение внеклеточного pH, через посредство снижения  $pH_i$  [33]. При этом плод находится в более

кислой среде, чем рН большинства сред организма новорожденного и взрослого. Так, рН околоплодных вод у человека составляет от 6,2 до 7,3 [7, 15, 20]. Сопоставление данных [27, 40, 48] показывает, что рН околоплодных вод на поздних сроках беременности овец ниже, чем рН крови новорожденных и взрослых животных. Находясь в подобном окружении, биологические жидкости и ткани плода также должны иметь довольно низкую величину рН. Действительно, рН крови плода человека ниже, чем у беременной женщины [12], а в крови плодов овец, рН меньше по сравнению с беременными овцами [23, 27, 31, 47, 48]. Кроме того, по мере созревания плода уменьшается рН желудочного сока (овцы) [45].

В совокупности приведенные данные могут означать, что увеличение рН<sub>i</sub> в процессе эмбрионального развития завершается довольно скоро и далее рН у плода уменьшается. В самом деле, рН крови выше у недоношенных детей по сравнению с детьми, родившимися в физиологические сроки [3, 15], на поздних сроках беременности овец рН<sub>i</sub> в мозге плодов ниже, чем у новорожденных ягнят или взрослых животных [29], а в мозге плодов крысы по мере созревания рН<sub>i</sub> уменьшается [39]. Меньшее значение рН относительно взрослых животных можно показать, сопоставив данные о рН крови плодов [24, 25, 37, 43, 44] и взрослых овец [32, 36].

Увеличение рН начинается только после рождения, когда рН крови, например, человека возрастает [15, 21], не достигая величин, свойственных взрослым и оставаясь меньше их, а примерно к 8-й неделе жизни рН стабилизируется на уровне значений, характерных для возраста 1 год [19, 21]. Аналогичным образом, но по сравнению с предыдущим (внутриутробным) периодом развития, лишь через 44 часа и 17 дней после рождения рН в мозге человека становится таким же, как и у плодов на 22-40 неделях развития [30]. При этом показатель все же уменьшается, поскольку в тканях (в том числе, в крови) взрослых рН ниже, чем у детей 1 года [15, 19, 21]. Наконец, рН<sub>i</sub> эритроцитов плода мыши (18,5 дней гестации) даже больше, чем у 10-дневных мышат [42] (правда, измерения проводили в среде с заданным рН). Уменьшение рН, возможно, еще более характерно для желудочного сока, рН которого у взрослых крайне кислый и который снижается после рождения [20].

Таким образом, рН в тканях и жидкостях плода (одной из двух подсистем системы мать-плод) оказывается меньше, чем в организме матери (другой подсистемы этой системы) и, как правило, ниже по сравнению с аналогичными величинами после рождения.

Одновременно в течение беременности рН крови увеличивается [1], причем у женщин в первых двух триместрах в среднем рН 7,40, а в третьем триместре и после родов – рН 7,42 [17], т. е. выше, чем у небеременных [13, 14, 20]. Через 6 недель после родов у женщин рН в мозге все еще выше, чем у не рожавших женщин и уменьшается лишь через 6 месяцев [35]. Вместе с тем, согласно имеющимся данным [18], в артериальной и венозной крови пуповины, то есть в крови сосудов, связывающих элементы системы мать-плод, рН, хотя и увеличивается при беременности, однако все же меньше, чем рН крови небеременной женщины. Последнее закономерно, поскольку в системе мать-плод первая подсистема существенно объемнее второй и ее вклад в рН смешанной крови больше. Заметим, что еще И. Аршавский обратил внимание на рост рН в течение нормальной беременности и на [H<sup>+</sup>], как на фактор, определяющий верооятную функцию и рождение нездорового потомства, связывая эти явления, в частности, с большей вероятностью повреждения ДНК вследствие более высокой [H<sup>+</sup>] [1]. В качестве одного из аргументов им приведены данные, согласно которым потомство могли иметь и старые крысы, но рН крови у них был повышен.

Таким образом, в рН постоянно увеличивается в процессе беременности, оказываясь выше, чем вне ее, причем по сравнению с плодом различия существенны: у плода рН принципиально ниже, чем у матери, организм которой стремится компенсировать возникающие различия, интегрируя промежуточный по величине рН в сосудах, объединяющих обе подсистемы.

Наконец, при сопоставлении данных о рН жидкостей и тканей новорожденных с аналогичными величинами у взрослых можно видеть, что для достижения величин рН, характерных последним, первым требуется определенное время. Так, по сравнению с взрослыми животными рН крови ниже у новорожденных морских свинок (ср. [50] и [45, 49] соответственно) и поросят (ср. [51] и [22, 34] соответственно). Кроме того, в мозге новорожденных собак [41], ягнят [29] и поросят [38] мозге рН<sub>i</sub> ниже, чем у взрослых.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что в биологических жидкостях и тканях плодов рН меньше, чем у взрослых особей, а у новорожденных сразу после рождения - еще ниже, чем у плодов.

Обобщим, ведя речь, в первую очередь, о человеке, приведенные данные в терминах [H<sup>+</sup>] (такое отступление от более привычной терминологии необходимо по причинам, указанным далее). По-видимому, вскоре после образования зародыша в развивающемся эмбрионе увеличивается [H<sup>+</sup>] и этот рост происходит до рождения и некоторое время спустя. Одновременно, в организме беременной [H<sup>+</sup>] уменьшается, оказываясь меньше, чем у небеременных, и это положение сохраняется определенное время после родов. У новорожденного через какое-то время рост [H<sup>+</sup>] сменяется его снижением, что продолжается до возраста 30 - 40 лет, за которым следует увеличение [H<sup>+</sup>]. Наоборот, у родильницы [H<sup>+</sup>] увеличивается, достигая со временем (относительно непродолжительным) уровня, характерного для ее возраста, а далее следует по общепатологическому пути: уменьшается, если родильница находилась в

возрасте примерно до 35 лет и увеличивается в противном случае.

### 3. Следствия изменений рН в системе мать-плод

Изменения рН, или  $[H^+]$ , как в системе мать-плод, так и в каждой из ее подсистем, по-видимому, имеют глубокий физиологический смысл и не только тот, который вкладывал И. Аршавский [1]. Для того, чтобы попытаться выяснить значение наблюдаемых изменений  $[H^+]$  в период внутриутробного развития, можно подойти к этому явлению с позиций теории термодинамики неравновесных процессов. В устойчиво неравновесной термодинамической системе, каковой является любая биологическая система, при ее формировании возникают корреляции, которые усиливаясь в процессах роста, развития и функционирования, приводят к увеличению энтропии [16]. В свою очередь, в случае экстремального возрастания последней ее увеличение приводит систему через развитие бифуркации (крайне неустойчивое состояние) либо в новое устойчивое состояние, либо к образованию двух и более устойчиво неравновесных систем, либо завершается гибелью системы [16]. Как показано для человека, изменение энтропии, коррелирует с  $[H^+]$ , нормированной по массе тела [4], т. е. с изменением содержания  $H^+$  в единице объема на единицу массы, и поэтому динамика  $[H^+]$  в первом приближении отражает динамику энтропии.

До наступления беременности корреляции в системе мать-плод, по понятным причинам, отсутствуют, а с ее образованием возникают между подсистемами и внутри них. По мере развития плода, число и сила корреляций увеличиваются. Такие корреляции проявляются даже на системном уровне, когда беременная женщина реагирует на изменения, происходящие с будущим ребенком.

Увеличение  $[H^+]$  плода обусловлено катаболическими реакциями, тогда как анаболические реакции, за которыми следует выделение продуктов жизнедеятельности плода в организм матери приводят к росту рН у последнего. По-видимому, системой мать-плод не обеспечиваются полное выведение из организма продуктов анаболизма, да в этом и нет необходимости, иначе беременность продолжалась бы вечно или, по крайней мере, столько, сколько система могла бы находиться в устойчивом неравновесии без гибели одной ее из подсистем. Существует мнение [1], подтверждаемое экспериментально [17], что увеличение рН постоянно происходит в течение всего периода беременности. Если такой рост рН хотя бы линейен, то, по мере созревания плода  $[H^+]$  уменьшается экспоненциально. Ввиду взаимосвязи катаболических и анаболических реакций, нужно думать, что экспоненциальное снижение  $[H^+]$  в системе мать-плод обусловлено экспоненциальным же ростом  $[H^+]$  плода. В совокупности изменения  $[H^+]$  приводят к усилению корреляций в системе мать-плод. Существенно, что корреляции имеют отрицательный знак, т. е. рост рН в подсистеме мать сопровождается уменьшением рН в подсистеме плод, или, если угодно, наоборот.

По-видимому, разнонаправленное изменение рН в подсистемах системы мать-плод отражает имеющий место конфликт между ними, который, в конечном счете, разрешается родами, к чему собственно приводит бифуркация, что сопровождается ростом энтропии [16]. Как известно, энтропия - экстенсивная величина [8], то есть ее значение в системе аддитивно (пропорционально) определяется энтропией подсистем. Очевидно, возрастание энтропии в подсистеме плод, имеющей существенно меньшую массу и объем, по сравнению с таковыми в подсистеме мать, не компенсируется уменьшением энтропии в последней, что приводит к указанным изменениям в системе мать-плод. Родам предшествует отхождение околоплодных вод, то есть буквально физическое удаление из системы кислых ее составляющих, что, однако, вовсе не разрешает конфликт. Только роды на пике рН беременных (рожениц) [17] приводят к ликвидации сильных различий в величинах  $[H^+]$  в подсистемах системы мать-плод, единственно благодаря тому, что в результате бифуркации исходная система формирует две новые: родильница и новорожденный.

При родовой деятельности в околоплодных водах рН минимально [20], а рН крови роженицы максимален (примерно 7,47) и затем уменьшается [17]. Высокое значение рН (низкая  $[H^+]$ ) в течение беременности и некоторое время спустя подтверждает мнение о том, что роды могут приводить к уменьшению энтропии и, тем самым, оказывать благоприятное влияние на дальнейшую судьбу родившей женщины [6]. У родившегося организма рН также увеличивается ( $[H^+]$  уменьшается), что происходит в течение всего периода роста и развития, примерно до возраста (30 - 40 лет). Как показано, энтропия в процессах роста и развития системы может уменьшаться [16]. Именно так ведет себя энтропия, оцененная в возрастной динамике человека, снижаясь примерно до 35 лет [4, 5]. Затем наблюдается постепенное накопление  $[H^+]$  (уменьшение рН) [7], что приводит к росту энтропии [4], бифуркации и биологической гибели организма (рис. 2).

Следуя иному подходу [9], изменению энтропии соответствует противонаправленное изменение, так называемой "функции внешней диссипации" (ФВД), которая согласно автору, И. Зотину, предметно занимавшемуся данной проблемой, ФВД коррелирует с величиной основного обмена, скоростями теплопродукции и потребления кислорода и интенсивностью дыхания. Приводятся данные об уменьшении ФДВ плодов животных разных видов в течение, по крайней мере, некоторого времени роста, что согласуется с динамикой энтропии, оцененной по  $[H^+]$ . С другой стороны, увеличение нормированных по весу показателей, предложенных для расчета ФВД, происходит сразу после рождения. Следовательно, оценка

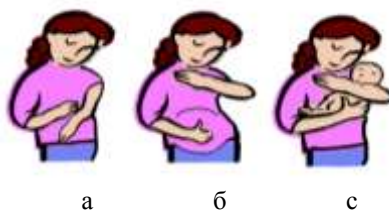


Рис. 1. Изменения в системе человека в связи с родами: женщина (а), мать-плод (б), родильница-новорожденный (в)

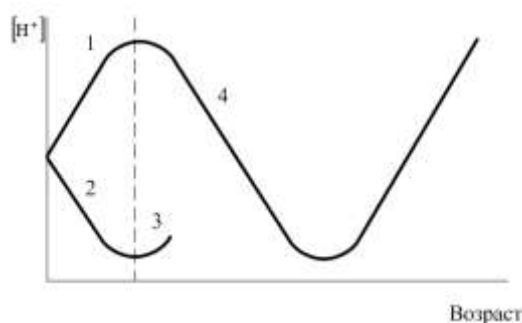


Рис. 2. Схема изменения  $[H^+]$  в онтогенезе человека: система мать-плод (1, 2), беременная женщина (1) плод (2), родильница (3), новорожденный и его дальнейшая судьба (4). По оси абсцисс – возраст, по оси ординат –  $[H^+]$ ; штриховой линией отмечен момент рождения

изменения энтропии по ФВД, также как оценка по  $[H^+]$ , указывает на уменьшение энтропии после рождения. Однако, спустя непродолжительное время жизни животных, перечисленные показатели снижаются, указывая на рост энтропии, что противоречит динамике  $[H^+]$ . При такой оценке в противоположность тому, как это сделано в случае  $[H^+]$  [7], не учтено, например, изменение объема системы, который увеличивается при росте организма однонаправленно массе. Возможно, учет данного обстоятельства позволит наблюдать увеличение ФВД в течение всего периода роста и развития, что приведет в соответствие динамику ее и  $[H^+]$ . Впрочем, решение подобной задачи выходит за рамки настоящей работы.

Согласно положениям термодинамики неравновесной, в динамических системах принципиально возможна убыль энтропии, которая соответствует обратному течению времени [16]. Как следует из приведенных данных, беременность способствует уменьшению  $[H^+]$  родильницы и, вероятно, снижению энтропии что, формально приводит к омоложению и может положительно влиять на продолжительность жизни [6]. Омоложение, отрицательное (но не обратное!) течение времени, связанное с уменьшением энтропии, гипотетически рассмотрено И. Аршавским на примере клеточного цикла [2]. Имеющиеся в нашем распоряжении данные не позволяют с полной уверенностью утверждать о протекании подобных процессов в реальных системах, однако принципиальная возможность их наличия открывает заманчивые перспективы и указывает на одно из направлений поисков, направленных на увеличение продолжительности жизни.

#### Литература

1. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М.: Наука, 1982. 270 с.
2. Аршавский И. А. Учение А. А. Ухтомского о хронотопе – его значение в анализе временных механизмов и закономерностей биологии индивидуального развития // Успехи физиол. наук. 1991. Т. 22, N 3. С. 3 – 24.
3. Вельтищева Ю. Е. Физиология почек в возрастном аспекте / Детская нефрология. Л.: Медицина, 1989. С. 59 - 84.
4. Герасимов И. Г. Использование энтропийных характеристик для оценки биологического возраста и функционального состояния организма // Пробл. старения и долголетия. 1996. Т. 6, N 1-2. С. 32 – 35.
5. Герасимов И. Г. Энтропия биологических систем // Пробл. старения и долголетия. 1998. Т.7, N2. С.119 – 126.
6. Герасимов И. Г. Воспроизводство потомства и продолжительность жизни: энтропийный анализ взаимосвязей // Вест. новых мед. технологий. 2001. Т. 8, N 3. С. 27 – 29.
7. Герасимов И. Г. Ионы водорода и энтропия / Максимович В. А., Солдак И. И., Беспалова С. В. Биоэнергетика. Донецк: Изд-во Донецкого нац. ун-та, 2003. С. 83 – 97.
8. Гладышев Г. П. Термодинамика и макрокинетика природных иерархических процессов. –



М.: Наука, 1988. – 288 с.

9. Зотин А. И. Термодинамический подход к проблемам развития, роста и старения. М.: Наука, 1974. 184 с.
10. Кольтовер В. К. Исторические предпосылки и эволюция свободнорадикальной теории старения // Пробл. старения и долголетия. 2000. Т. 9, N 1. С. 78 – 89.
11. Коркушко О. В., Саркисов К. Г., Лишневецкая В. Ю. Роль возрастных изменений сердечно-сосудистой системы в развитии гипоксии // Пробл. старения и долголетия. 2002. Т. 11, N 1. С. 87 – 106.
12. Основы перинатологии / Под ред. Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. М.: Медпрессинформ, 2002. 576 с.
13. Паллади Г. А., Метакса Я. В., Марку Г. А. Некоторые особенности гомеостаза матери и плода. – Кишнев: Штиница, 1980. 224 с.
14. Цыганенко А. Я., Жуков В. И., Мясоедов В. В., Завгородний И. В. Клиническая биохимия. М.: Триада-Х, 2002. 504 с.
15. Папаян А. В., Стяжкина И. С. Неонатальная нефрология. СПб.: Питер, 2002. 448 с.
16. Пригожин И. От существующего к возникающему. – М.: Наука, 1985. – 328 с.
17. Ротару М. Объем и состав крови / Физиология и патофизиология воспроизводства человека. – Бухарест: Мед. из-во, 1981. С. 527 – 551.
18. Сидельников В. М., Антонов А. Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: Триада-Х, 2004. 192 с.
19. Хейль В., Коберштейн Р., Цавта Б. Референтные пределы у взрослых и детей. Преаналитические предосторожности. М.: Лабпресс, 2001. 176 с.
20. Хмелевская Ю. В., Усаченко О. К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1984. 113 с.
21. Шабалов Н. П. Неонатология. СПб: Спец. лит., 1997. 494 с.
22. Andrews R. J., Bringas J. R., Alonzo G. Cerebrospinal fluid pH and PCO<sub>2</sub> rapidly follow arterial blood pH and PCO<sub>2</sub> with changes in ventilation // Neurosurgery. 1994. V. 34, N 3. P. 466 – 470.
23. Ayromlooi J., Desiderio D., Tobias M. Effect of nicotine sulfate on the hemodynamics and acid base balance of chronically instrumented pregnant sheep // Dev. Pharmacol. Ther. 1981. V. 3, N 4. P. 205 – 213.
24. Ball R. H., Espinoza M. I., Parer J. T. et al. Regional blood flow in asphyxiated fetuses with seizures // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. V. 170, N 1, Pt. 1. P. 156 – 161.
25. Ball R. H., Parer J. T., Caldwell L. E. et al. Regional blood flow and metabolism in ovine fetuses during severe cord occlusion // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. V. 171, N 6. P. 1549 – 1555.
26. Baltz J. M. Intracellular pH regulation in the early embryo // Bioessays. 1993. V. 15, N 8. P. 523 – 530.
27. Bland R. D. Fetal lung liquid and its removal near birth / The Lung: Scientific Foundations. N. Y.: Raven press, 1991. P. 1677 – 1685.
28. Boussouf A., Gaillard S. Intracellular pH changes during oligodendrocyte differentiation in primary culture // J. Neurosci. Res. 2000. V. 59, N 6. P. 731 – 739.
29. Cady E. B., Chu A., Costello A. M. et al. Brain intracellular pH and metabolism during hypercapnia and hypocapnia in the new-born lamb // J. Physiol. 1987. V. 382. P. 1 – 14.
30. Cady E. B., Costello A. M., Dawson M. J. et al. Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy // Lancet. 1983. V. 1, N 8333. P. 1059 – 1062.
31. Craft J. B. Jr., Goldberg N. H., Lim M. et al. Cardiovascular effects and placental passage of dantrolene in the maternal-fetal sheep model // Anesthesiology. 1988. V. 68, N 1. P. 68 – 72.
32. Cudd T. A., Wood C. E. Thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonism prevents hormonal and cardiovascular responses to mineral acid infusion // Am. J. Physiol. 1994. V. 267, N 5, Pt. 2. P. R1235 – 1240.
33. Gelfand E. W., Cheung R. K., Grinstein S. Calcium-dependent intracellular acidification dominates the pH response to mitogen in human T cells // J. Immunol. 1988. V. 140, N 1. P. 246 – 252.
34. Germann G. K., Eriksson E., Russell R. C. et al. Effect of arteriovenous flow reversal on blood flow and metabolism in a skin flap // Plast. Reconstr. Surg. 1987. V. 79, N 3. P. 375 – 380.
35. Holdcroft A., Hall L., Hamilton G. et al. Phosphorus-31 brain MR spectroscopy in women during and after pregnancy compared with nonpregnant control subjects // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2005. V. 26, N 2. P. 352 – 356.
36. Katoh K., Yamazaki A., Sasaki Y. et al. Postprandial increase in the duodenal pH and the effect of intravenous secretin injection on ionic compositions of duodenal fluid and plasma in sheep // Comp. Biochem. Physiol. A Physiol. 1994. V. 109, N 4. P. 995 – 1000.
37. Koos B. J., Mason B. A., Punla O. et al. Hypoxic inhibition of breathing in fetal sheep: relationship to brain adenosine concentrations // J. Appl. Physiol. 1994. V. 77, N 6. P. 2734 – 2739.
38. Laptook A. R., Corbett R. J., Nguyen H. T. et al. Alterations in cerebral blood flow and phosphorylated metabolites in piglets during and after partial ischemia // Pediatr. Res. 1988. V. 23, N 2. P. 206 – 211.

39. Nakada T., Kwee I. L., Suzuki N. et al. Intrauterine fetal brain NMR spectroscopy: <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P studies in rats // *Magn. Reson. Med.* 1989. V. 12, N 2. P. 172 – 180.
40. Nijland M. J., Ross M. G. Ovine hourly fetal urine production: relation to fetal electrocortical activity // *J. Matern. Fetal Med.* 2000. V. 9, N 5. P. 267 – 272.
41. Nioka S., Chance B., Lockard S. B. et al. Quantitation of high energy phosphate compounds and metabolic significance in the developing dog brain // *Neurol. Res.* 1991. V. 13, N 1. P. 33 – 38.
42. Petschow R., Petschow D., Bartels R. et al. Regulation of oxygen affinity in blood of fetal, newborn and adult mouse // *Respir. Physiol.* 1978. V. 35, N 3. P. 271 – 282.
43. Reller M. D., Morton M. J., Giraud G. D. et al. The effect of acute hypoxaemia on ventricular function during beta-adrenergic and cholinergic blockade in the fetal sheep // *J. Dev. Physiol.* 1989. V. 11, N 4. P.263 – 269.
44. Robillard J. E., Kisker C. T. Effect of metabolic acidosis on fetal renal haemodynamics // *J. Dev. Physiol.* 1987. V. 9, N 2. P.105 – 112.
45. Rudston-Brown B. C., MacLennan D., Warriner C. B. et al. Effect of subcutaneous carbon dioxide insufflation on arterial pCO<sub>2</sub> // *Am. J. Surg.* 1996. V. 171, N 5. P.460 – 463.
46. Shulkes A., Chick P., Hardy K. J. et al. Ontogeny of gastric acidity in the ovine fetus // *J. Dev. Physiol.* 1985. V. 7, N 3. P.195 – 206.
47. Stegner H., Leake R. D., Palmer S. M. et al. The effect of hypoxia on neurohypophyseal hormone release in fetal and maternal sheep // *Pediatr. Res.* 1984. V. 18, N 2. P.188 – 191.
48. Sulyok E. *Postnatal adaptation / Pediatric Nephrology.* – Lippicott: Williams & Wilkins, 1994. P.267 – 287.
49. Tanaka M., Ishikawa T., Nishikawa T. et al. Influence of acidosis on cardiotoxic effects of milrinone // *Anesthesiology.* 1998. V. 88, N 3. P.725 – 734.
50. Tofts P., Wray S. Changes in brain phosphorus metabolites during the post-natal development of the rat // *J. Physiol.* 1985. V. 359. P.417 – 429.
51. Wagerle L. C., Kumar S. P., Belik J. et al. Blood-brain barrier to hydrogen ion during acute metabolic acidosis in piglets // *J. Appl. Physiol.* 1988. V. 65, N 2. P.776 – 781.