

## Показатели физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК

Музыка Е.А., Перфилова В.Н., Суворин К.В., Тюренков И.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет (ВолгГМУ)  
Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

### РЕЗЮМЕ

**Цель** исследования – оценить изменения показателей физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП) при ранней и поздней фармакологической коррекции производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на потомстве в возрасте 3 мес ( $n = 358$ ), 18 ( $n = 288$ ) и 25 мес ( $n = 138$ ), рожденном белыми беспородными самками крыс с физиологической беременностью и ЭП, моделированной заменой питьевой воды 1,8%-м раствором натрия хлорида с 1-х по 21-е сут гестации. На первом этапе изучали физическую работоспособность 3- и 18-месячного потомства самок крыс с ЭП после ранней фармакологической коррекции (с 40-х по 70-е сут жизни) производными ГАМК сукцикардом (22 мг/кг), салифеном (7,5 мг/кг), фенибутом (25 мг/кг) и препаратом сравнения пантогамом (50 мг). На втором этапе потомству, рожденному крысами с ЭП, в течение 30 сут (с 24-го по 25-й мес жизни) вводили в желудок сукцикард (44 мг/кг), салифен (15 мг/кг), фенибут (50 мг/кг) или пантогам (100 мг). В исследовании использовали тесты «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (УТнаГВК), «Ротарод» и «Вынужденное плавание с грузом» (ВПсГ).

**Результаты.** У потомства самок крыс с ЭП в возрасте 3, 18 и 25 мес уменьшились мышечная сила, координационно-двигательная активность и аэробно-анаэробная выносливость в тестах УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ по сравнению с показателями у животных, рожденных интактными крысами. Производное ГАМК сукцикард и препарат сравнения «Пантогам» были эффективны как при ранней, так и при поздней фармакологической коррекции, салифен и фенибут – только при введении в пубертатном периоде. С возрастом у потомства крыс с ЭП снижались мышечная сила и координационно-двигательная активность, но аэробно-анаэробная выносливость увеличивалась.

**Заключение.** У потомства крыс, подвергнутых ЭП, в возрасте 3, 18 и 25 мес ухудшалась физическая работоспособность. Фармакологическая коррекция производными ГАМК в подростковом периоде ослабляла последствия ЭП. При введении веществ в пубертатном периоде лечебное действие оказывали только сукцикард и препарат сравнения «Пантогам». Это предполагает возможность создания на основе сукцикарда препарата для превентивной коррекции последствий преэклампсии.

**Ключевые слова:** экспериментальная преэклампсия, потомство крыс, производные ГАМК, физическая работоспособность.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2044-2017 от 25.12.2017).

✉ Музыка Елена Андреевна, e-mail: muzyko.elena@mail.ru.

Для цитирования: Музыко Е.А., Перфилова В.Н., Суворин К.В., Тюренков И.Н. Показатели физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 98–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-98-104>.

## Change in physical performance indicators of the progenies of rats with experimental preeclampsia in early and late pharmacological correction by GABA derivatives

Muzyko E.A., Perfilova V.N., Suvorin K.V., Tyurenkov I.N.

Volgograd State Medical University  
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim** of the study was to assess the changes in physical performance parameters in the progeny of rats with experimental preeclampsia (EP) undergoing early and late pharmacological treatment with gamma-aminobutyric acid (GABA) derivatives.

**Materials and methods.** At the first stage, physical performance of 3- and 18-month old progeny of female rats with EP after early pharmacological treatment (from 40<sup>th</sup> to 70<sup>th</sup> day of life) with GABA derivatives, succinylcholine (22mg/kg), salifen (7.5 mg/kg), phenibut (25 mg/kg) and a comparator drug, pantogam (50 mg), was studied. At the second stage, succinylcholine (44 mg/kg), salifen (15 mg/kg), phenibut (50 mg/kg) or pantogam (100 mg) were intragastrically administered in the progeny of rats with EP for 30 days (from 24<sup>th</sup> to 25<sup>th</sup> months of life). The horizontal rope walking test (HRWT), Rotarod performance test, Forced swim test with weight load (FSTwWL) were used in the study.

**Results.** The HRWT, Rotarod performance test and FSTwWL showed a decrease in muscle strength, coordination and motor activity, and aerobic and anaerobic endurance in rats with EP aged 3, 18 and 25 months as compared to the values of the animals born to intact rats. Succinylcholine, a GABA-derivative, and pantogam, a comparator drug, were effective both in early and late pharmacological interventions, whereas salifen and phenibut were effective only when administered during puberty. As the offspring of EP rats were aging, their muscle strength, coordination, and motor activity were decreasing, while their aerobic and anaerobic endurance was increasing.

**Conclusion.** Physical performance in the progeny of rats with induced EP aged 3, 18 and 25 months tended to decrease. Pharmacological treatment with GABA derivatives in the adolescent period attenuated EP consequences. When administered in the puberty period, only succinylcholine and the comparator drug, pantogam, had a therapeutic effect. This fact provides evidence that a succinylcholine-based drug can be developed for preventive management of preeclampsia consequences.

**Key words:** experimental preeclampsia, the progeny of rats, GABA derivatives, physical performance.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors received no specific funding for this work.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Regional Research Ethics Review Board (Protocol No. 2044-2017 of 25.12.2017).

**For citation:** Muzyko E.A., Perfilova V.N., Suvorin K.V., Tyurenkov I.N. Change in physical performance indicators of the progenies of rats with experimental preeclampsia in early and late pharmacological correction by GABA derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 98–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-98-104>.

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия является тяжелым мультисистемным патологическим состоянием беременности, которое увеличивает риск развития неблагоприятных последствий у потомства как на ранних этапах жизни, так и в отдаленные периоды. Нарушение формирования фетоплацентарного комплекса и эндотелиальная дисфункция, характерные для преэклампсии, способствуют ухудшению кровообращения в системе «мать – плацента – плод», что влечет за собой недостаточную доставку питательных веществ плоду и развитие хронической гипоксии [1]. Преэклампсия во время критических периодов внутриутробного онтогенеза ребенка сопровождается патологическими изменениями в органах и тканях. Дети, рожденные матерями с данным осложнением беременности, отстают в физическом развитии, у них повышается риск развития заболеваний в отдаленные периоды жизни и снижается физическая работоспособность [2].

В настоящее время не созданы лекарственные средства с доказанной эффективностью для коррекции постгипоксических нарушений, возникающих на разных этапах онтогенеза у детей, рожденных женщинами с преэклампсией, не разработана стратегия лечения осложнений этого тяжелого состояния. Поиск безопасных и эффективных лекарственных средств для коррекции осложнений преэклампсии является актуальным в педиатрической и терапевтической практике.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) оказывают эндотелий-, нейро-, кардиопротекторное действие, обладают антигипоксическим и антиоксидантным эффектами, увеличивают физическую работоспособность крыс [3–5]. Эти данные предполагают возможность использования производных ГАМК для коррекции последствий преэклампсии у потомства.

Цель исследования – оценка показателей физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП) при ранней (с 40-х по 70-е сут жизни) и поздней (с 24-го по 25-й мес жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и препаратом сравнения «Пантогам».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на потомстве в возрасте 3 мес ( $n = 358$ ), 18 ( $n = 288$ ) и 25 мес ( $n = 138$ ), рожденном белыми беспородными самками крыс с физиологической беременностью и ЭП, моделированной заменой питьевой воды 1,8%-м раствором натрия хлорида с 1-х по 21-е сут гестации [3]. Жи-

вотных получали из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область). Содержание и уход за ними в условиях вивария ВолгГМУ осуществляли согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986). Исследование выполняли в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2044-2017 от 25.12.2017).

Животным вводили производные ГАМК – сукцикард (композиция 4-фенилпирацетама и янтарной кислоты в соотношении 2 : 1), фенибут ( $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляная кислота), салифен (композиция фенибута и салициловой кислоты в соотношении 2 : 1). Все субстанции синтезированы на кафедре органической химии РГПУ имени А.И. Герцена. Препаратом сравнения служил пантогам (гопантеновая кислота, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия; сироп 100 мг/мл).

На 39-е сут после рождения потомство отсаживали от крыс самок. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе были сформированы группы животных: 1, 2 – позитивный контроль – самцы ( $n = 30$ ) и самки ( $n = 29$ ), рожденные здоровыми крысами и получавшие дистиллированную воду; 3, 4 – негативный контроль – самцы ( $n = 30$ ) и самки ( $n = 30$ ), рожденные крысами с ЭП и получавшие дистиллированную воду; 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 – опытные группы – самцы и самки (по 30 животных каждого пола), рожденные крысами с ЭП и получавшие производные ГАМК: сукцикард в дозе 22 мг/кг, фенибут в дозе 25 мг/кг, салифен в дозе 7,5 мг/кг или пантогам в дозе 50 мг. Производные ГАМК, препарат сравнения и дистиллированную воду вводили в желудок один раз в сутки с 40-х по 70-е сут жизни. Дозы веществ соответствовали половине дозы, используемой у взрослых крыс. В этих дозах вещества проявляли максимально выраженную фармакологическую активность по результатам ранее проведенных экспериментов [3, 4].

У крысят в возрасте 3 мес изучали физическую работоспособность в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (УТнаГВК) [6],

«Ротарод» [6] и «Вынужденное плавание с грузом» (ВПсГ) [7]. У самцов и самок в возрасте 18 мес групп позитивного контроля ( $n = 25$  и  $n = 23$ ), негативного контроля ( $n = 28$  и  $n = 25$ ) и опытных групп: 5 ( $n = 24$ ), 6 ( $n = 27$ ), 7 ( $n = 20$ ), 8 ( $n = 21$ ), 9 ( $n = 23$ ), 10 ( $n = 24$ ), 11 ( $n = 24$ ), 12 ( $n = 24$ ) выполняли эти же тесты.

На втором этапе исследования в течение 30 сут (с 24-й по 25-й мес жизни) самцам и самкам групп позитивного контроля ( $n = 11$  и  $n = 11$ ) и негативного контроля ( $n = 15$  и  $n = 12$ ) вводили в желудок дистиллированную воду, самцам и самкам опытных групп 5 ( $n = 16$ ) и 6 ( $n = 9$ ) – сукцикард дозе 44 мг/кг, 7 ( $n = 11$ ) и 8 ( $n = 14$ ) – салифен в дозе 15 мг/кг, 9 ( $n = 14$ ) и 10 ( $n = 12$ ) – фенибут в дозе 50 мг/кг, 11 ( $n = 7$ ) и 12 ( $n = 6$ ) – пантогам в дозе 100 мг. Физическую работоспособность крыс в возрасте 25 мес оценивали в тестах УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ. Вещества вводили в эффективных для взрослых крыс дозах [3, 4].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica v.12.5, лицензионный номер 133-190-095 (StatSoft Inc., США) по  $U$ -критерию Манна – Уитни и  $t$ -критерию Стьюдента для парных сравнений, а также критериям Ньюмена – Кейлса, Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета для множественных, с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У потомства крыс группы негативного контроля в возрасте 3, 18 и 25 мес время выполнения тестов УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ было существенно меньше, чем у животных, рожденных здоровыми самками. Это свидетельствует о снижении на ранних и поздних этапах онтогенеза мышечной силы, способности к поддержанию равновесия и координации движений, аэробно-анаэробной выносливости (табл. 1, 2, рис.).

В тесте УТнаГВК у 3-месячного потомства, получавшего производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, время удержания на горизонтальном веревочном канате было существенно больше, чем у крыс группы негативного контроля. В возрасте 18 мес время удержания увеличивалось у самцов, получавших сукцикард и пантогам, и у самок, получавших салифен и фенибут. В возрасте 25 мес удержание на горизонтальном канате удлинялось у самцов, которым вводили сукцикард, фенибут и пантогам. Время выполнения теста статистически значимо сокращалось у потомства всех групп в возрасте 18 и 25 мес по сравнению с 3-месячными животными. У крыс в возрасте 25 мес по сравнению с 18-месячным потомством время удержания уменьшалось у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, и у самок, получавших салифен и фенибут (см. табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменений мышечной силы у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК, $M \pm m$				
Группа животных	Пол	Время выполнения теста, с		
		Возраст 3 мес	Возраст 18 мес	Возраст 25 мес
Позитивный контроль	Самцы	50,27 ± 1,58	10,08 ± 0,83 &	7,60 ± 0,91 &
	Самки	62,03 ± 1,80	6,83 ± 0,73 &	6,82 ± 0,87 &
Негативный контроль	Самцы	27,31 ± 1,61 *	6,46 ± 0,64 \$&	3,80 ± 0,31 \$&>
	Самки	37,07 ± 1,99 *	6,33 ± 0,45 &	4,50 ± 0,31 *<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее сукцикард	Самцы	42,07 ± 1,66 #	8,50 ± 0,69 #&	8,33 ± 0,62 ^&
	Самки	57,09 ± 1,77 #	7,19 ± 0,53 &	6,43 ± 0,53 &
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее салифен	Самцы	41,31 ± 1,35 #	6,25 ± 0,69 &	5,55 ± 0,55 &
	Самки	56,37 ± 1,62 #	11,57 ± 0,85 #&	5,71 ± 0,60 &<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее фенибут	Самцы	43,55 ± 1,19 #	6,39 ± 0,61 &	6,38 ± 0,43 ^&
	Самки	52,13 ± 1,55 #	9,61 ± 0,74 #&	6,00 ± 0,51 &<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее пантогам	Самцы	34,48 ± 1,60 #	8,54 ± 0,68 #&	6,57 ± 0,75 ^&
	Самки	51,38 ± 1,49 #	6,96 ± 0,48 @	5,83 ± 0,48 &

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой позитивного контроля: \$ – по критерию Манна – Уитни, \* – по критерию Стьюдента; по сравнению с группой негативного контроля: ^ – по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета, # – по критерию Ньюмена – Кейлса; по сравнению с потомством в возрасте 3 мес: @ – по критерию Манна – Уитни, & – по критерию Стьюдента; по сравнению с потомством в возрасте 18 мес: > – по критерию Манна – Уитни, < – по критерию Стьюдента.

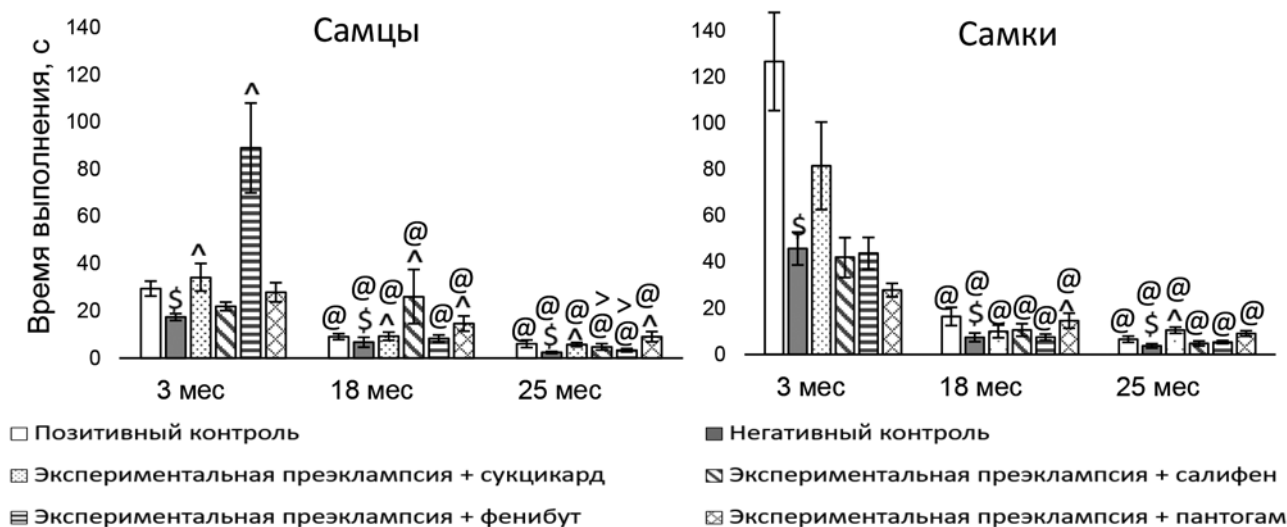


Рисунок. Динамика изменений координационно-двигательной активности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в тесте «Ротарод» при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК,  $M \pm m$ : различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой позитивного контроля: \$ – по критерию Манна – Уитни, \* – по критерию Стьюдента; по сравнению с группой негативного контроля: ^ – по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета, # – по критерию Ньюмена – Кейлса; по сравнению с потомством в возрасте 3 мес: @ – по критерию Манна – Уитни; по сравнению с потомством в возрасте 18 мес: > – по критерию Манна – Уитни

Таблица 2

Динамика изменений аэробно-анаэробной выносливости у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в тесте «Вынужденное плавание с грузом» при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК, $M \pm m$				
Группа животных	Пол крысы	Время выполнения теста, с		
		Возраст 3 мес	Возраст 18 мес	Возраст 25 мес
Позитивный контроль	Самцы	129,72 ± 2,97	155,88 ± 8,56 &	166,50 ± 7,20 @
	Самки	153,38 ± 3,78	189,61 ± 11,48 &	193,56 ± 9,30 &
Негативный контроль	Самцы	92,23 ± 2,78 \$	125,74 ± 5,02 * &	134,53 ± 4,95 * &
	Самки	99,67 ± 2,79 *	148,71 ± 4,17 * &	116,67 ± 4,90 * &<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее сукцикард	Самцы	108,52 ± 3,41 ^	145,71 ± 5,77 # &	154,47 ± 6,40 &
	Самки	111,93 ± 2,98 #	166,33 ± 9,48 &	173,00 ± 12,08 # &
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее салифен	Самцы	127,40 ± 7,78 ^	150,05 ± 8,58 #	147,40 ± 8,83
	Самки	124,10 ± 5,26 #	184,38 ± 8,88 # &	148,42 ± 8,28 &<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее фенибут	Самцы	99,28 ± 3,26	164,96 ± 6,81 # &	155,50 ± 6,28 &
	Самки	121,53 ± 3,23 #	161,74 ± 9,66 @	153,92 ± 9,07 &
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее пантогам	Самцы	109,84 ± 3,24 ^	156,08 ± 8,30 # &	135,71 ± 7,97 &
	Самки	99,38 ± 2,32	169,43 ± 9,52 &	174,20 ± 11,06 # &

Примечание. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой позитивного контроля: \$ – по критерию Манна – Уитни, \* – по критерию Стьюдента; по сравнению с группой негативного контроля: ^ – по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета, # – по критерию Ньюмена – Кейлса; по сравнению с потомством в возрасте 3 мес: @ – по критерию Манна – Уитни, & – по критерию Стьюдента; по сравнению с потомством в возрасте 18 мес: > – по критерию Манна – Уитни, < – по критерию Стьюдента.

При оценке способности к удержанию равновесия и координации в тесте «Ротарод» было показано, что в возрасте 3 мес самцы, получавшие салифен и фенибут, значительно дольше удерживались на вращающемся стержне, чем животные группы негативного контроля. В возрасте 18 мес длительнее удерживались самцы, которым вводили сукцикард, салифен и пантогам, и самки, получавшие пантогам.

В возрасте 25 мес время удержания повышалось у самцов, которым вводили сукцикард и пантогам, и самок, получавших сукцикард. Время выполнения теста у 18- и 25-месячного потомства всех групп было меньше, чем у крыс в возрасте 3 мес (см. рис.).

В тесте ВПсГ 3-месячные самцы, получавшие сукцикард, салифен и пантогам, а также самки, которым вводили сукцикард, салифен и фенибут, плавали

значительно дольше, чем животные группы негативного контроля. В возрасте 18 мес время плавания увеличивалось у самцов, получавших все исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения «Пантогам», и у самок, которым вводили салифен. В возрасте 25 мес продолжительность плавания становилась больше у самок, получавших сукцикард и пантогам. Время выполнения теста у крыс всех групп в возрасте 18 и 25 мес возрастало по сравнению с 3-месячным потомством. Время плавания крыс в возрасте 25 мес по сравнению с 18-месячными крысами статистически значимо снижалось только у самок группы негативного контроля и животных, получавших салифен (см. табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При преэклампсии нарушается поступление питательных веществ и кислорода к формирующемуся плоду. Изменение метаболизма сопровождается ацидозом и окислительным стрессом, которые способствуют разрушению клеточных структур и ферментов органов и тканей, что в постнатальном онтогенезе может привести к их дисфункции [2]. Увеличивается вероятность формирования заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной и других систем [8–11] со снижением физической работоспособности в разные периоды жизни.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что потомство самок с ЭП имеет более низкую по сравнению с животными, рожденными здоровыми крысами, физическую работоспособность, как на ранних (3 мес) этапах онтогенеза, так и в отдаленные периоды (18 и 25 мес), о чем свидетельствуют изменения времени выполнения тестов УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ. Известно, что производные ГАМК положительно влияют на параметры физической работоспособности и адаптацию к физическим нагрузкам, увеличивают физическую выносливость крыс к форсированным динамическим и статическим нагрузкам [5].

В наших экспериментах ранняя (с 40-х по 70-е сут жизни) и поздняя (с 24-го по 25-й мес жизни) фармакологическая коррекция производным ГАМК сукцикардом увеличивала мышечную силу, координационно-двигательную активность, аэробно-анаэробную выносливость в тестах УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ соответственно у 3-, 18- и 25-месячного потомства по сравнению с показателями в группе негативного контроля. Мышечная сила и аэробно-анаэробная выносливость у 3- и 18-месячных крыс, которым с 40-х по 70-е сут жизни вводили салифен и фенибут, были существенно больше, чем у животных, рожденных самками с ЭП. Поздняя фармако-

логическая коррекция этими производными ГАМК не оказывала значительного влияния на физическую работоспособность потомства крыс с ЭП. Препарат сравнения пантогам оказывал подобное сукцикарду действие.

Таким образом, сукцикард и препарат сравнения пантогам оказались эффективны как при ранней (с 40-х по 70-е сут жизни), так и при поздней фармакологической коррекции (с 24-го по 25-й мес жизни), салифен и фенибут – только при введении в пубертатном периоде.

Терапевтическое влияние производных ГАМК связано с их политропным фармакологическим действием. Вещества этой группы обладают эндотелий-, нейро-, кардиопротекторным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектами [3, 4]. Кроме того, производные ГАМК оказывают влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, увеличивают синтез аденозинтрифосфата в условиях гипоксии, устраняют дефицит энергии в клетках, участвуют в регуляции мышечных сокращений [5, 12]. Все это способствует росту физической работоспособности у потомства самок с ЭП.

С возрастом у крыс всех групп снижались мышечная сила и координационно-двигательная активность, напротив, аэробно-анаэробная выносливость увеличивалась. Возможно, на показатели теста ВПсГ повлияло его проведение еще и в возрасте 6 и 12 мес, что может служить для животных тренировкой [13].

В возрасте 18 и 25 мес физическая работоспособность значительно снижалась у животных группы негативного контроля и крыс, получавших салифен и фенибут. Это свидетельствует о негативном влиянии ЭП на мышечную силу, способность удерживать равновесие и координацию, аэробно-анаэробную выносливость потомства, а также подтверждает неэффективность поздней (с 24-го по 25-й мес жизни) фармакологической коррекции последствий ЭП салифеном и фенибутом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У животных, рожденных крысами с ЭП, в возрасте 3, 18 и 25 мес уменьшается физическая работоспособность по сравнению с работоспособностью у потомства здоровых самок. Производные ГАМК сукцикард, салифен и фенибут уменьшают негативное влияние ЭП на потомство при ранней (с 40-х по 70-е сут жизни) фармакологической коррекции. При введении во взрослом возрасте (с 24-го по 25-й мес жизни) эффективен сукцикард, действие которого сопоставимо с эффектом препарата сравнения «Пантогам». Это предполагает возможность создания на основе сукцикарда препарата для

превентивной коррекции последствий преэклампсии у потомства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2019; 15 (5): 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.
2. Stojanovska V., Scherjon S.A., Plösch T. Preeclampsia as modulator of offspring health. *Biology of Reproduction*. 2016; 94 (3): 53. DOI: 10.1095/biolreprod.115.135780.
3. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Карамышева В.И., Попова Т.А., Лебедева С.А., Михайлова Л.И., Жакупова Г.А. Гравидопротекторное действие фенибута при экспериментальной преэклампсии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77 (11): 6–10.
4. Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Reznikova L.B., Smirnova L.A., Ryabukha A.F., Suchkov E.A., Kuznetsov K.A. GABA derivatives citrocard and salifen reduce the intensity of experimental gestosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157 (1): 42–44. DOI: 10.1007/s10517-014-2487-z.
5. Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам. *Фундаментальные исследования*. 2012; 4 (2): 243–246.
6. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М: Гриф и К, 2012: 944.
7. Каркищенко Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. М: ФМБА России, 2017: 133.
8. Maher G.M., O’Keeffe G.W., Kenny L.C., Kearney P.M., Dinan T.G., Khashan A.S. Hypertensive disorders of pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol. *British Medical Journal*. 2017; 7 (10): e018313. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018313.
9. De Souza Rugolo L.M.S., Bentlin M.R., Trindade C.E. Pre-eclampsia: early and late neonatal outcomes. *Neoreviews*. 2012; 13 (9): 532–541. DOI: 10.1542/neo.13-9-e532.
10. Bertagnolli M., Luu T.M., Lewandowski A.J., Leeson P., Nuyt A.M. Preterm birth and hypertension: is there a link? *Current Hypertension Reports*. 2016; 18 (4): 28. DOI: 10.1007/s11906-016-0637-6.
11. Lin S., Leonard D., Co M.A., Mukhopadhyay D., Giri B., Perger L., Beeram M.R., Kuehl T.J., Uddin M.N. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Translational Research*. 2015; 165 (4): 449–463. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.10.006.
12. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармако-терапии хронической церебральной ишемии. *Международный неврологический журнал*. 2015; 1 (71): 101–105. DOI: 10.22141/2224-0713.1.71.2015.78449.
13. Зайцева М.С., Иванов Д.Г., Александровская Н.В. Работоспособность крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины ее вариабельности. *Биомедицина*. 2015; 4: 30–42.

#### Вклад авторов

Музыка Е.А. – написание статьи, анализ и интерпретация данных, проведение основных этапов эксперимента. Перфилова В.Н. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение для публикации рукописи. Суворин К.В. – проведение основных этапов эксперимента. Тюренков И.Н. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

#### Сведения об авторах

**Музыка Елена Андреевна**, аспирант, кафедра фармакологии и фармации института, ВолгГМУ, г. Волгоград. ORCID 0000-0003-0535-9787.

**Перфилова Валентина Николаевна**, д-р биол. наук, профессор, кафедра фармакологии и фармации института, ВолгГМУ, г. Волгоград. ORCID 0000-0002-2457-8486.

**Суворин Кирилл Витальевич**, студент 6-го курса педиатрического факультета, ВолгГМУ, г. Волгоград.

**Тюренков Иван Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой фармакологии и фармации, заслуженный работник высшей школы РФ, заслуженный деятель науки РФ, ВолгГМУ, г. Волгоград. ORCID 0000-0001-7574-3923.

✉ Музыка Елена Андреевна, e-mail: muzyko.elena@mail.ru

Поступила в редакцию 24.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020