

УДК 618.3-008.8-009.24:616-092.9

DOI 10.31684/25418475-2021-4-112

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГАМК- И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ У ВЗРОСЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК

¹Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Музыка Е.А.¹, Перфилова В.Н.¹

Изучено влияние производных ГАМК - сукцикарда 22 мг/кг, салифена 7,5 мг/кг, фенибута 25 мг/кг - и препарата сравнения пантогама 50 мг/день на функционирование ГАМК- и дофаминергической систем 7- и 13-месячного потомства крыс с экспериментальной преэклампсией. Выявлено, что названные соединения ограничивали негативное влияние экспериментальной преэклампсии на нейромедиаторные системы потомства.

Ключевые слова: экспериментальная преэклампсия, потомство, нейромедиаторные системы, производные ГАМК

CHANGES IN THE FUNCTIONING OF THE GABA AND DOPAMINERGIC SYSTEMS IN THE ADULT OFFSPRING OF RATS WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA UNDER THE INFLUENCE OF GAMK DERIVATIVES

¹Volgograd State Medical University, Volgograd

E.A. Muzyko¹, V.N. Perfilova¹

The effects of GABA derivatives - succicard 22 mg/kg, salifen 7.5 mg/kg, phenibut 25 mg/kg - and the comparison drug pantogam 50 mg/day on the functioning of GABA and dopaminergic systems in 7- and 13-month-old rats with experimental preeclampsia were studied. It was found that the named compounds limited the negative effect of experimental preeclampsia on the neurotransmitter systems of the offspring.

Keywords: experimental preeclampsia, offspring, neurotransmitter systems, GABA derivatives

Преэклампсия – тяжелое осложнение беременности, которое ассоциируется с повышенным риском формирования заболеваний нервной системы у потомства на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза [1]. Причиной возникновения подобных отклонений, вероятно, служит гипоксическое повреждение головного мозга ребенка и, как следствие, нарушение функционирования нейромедиаторных систем. Показано, что изменение активности ГАМК- и дофаминергической систем сопряжено с психическими расстройствами – шизофренией, депрессией [2, 3].

Поэтому актуален поиск новых веществ для коррекции постгипоксических осложнений, возникающих у потомства от матерей с преэклампсией. В этой связи вызывают интерес производные ГАМК, т.к. являются малотоксичными и обладают широким спектром фармакологических эффектов – ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим [4].

Цель работы: оценка влияния производных ГАМК - сукцикарда, салифена, фенибута - и препарата сравнения пантогама на функционирование нейромедиаторных систем (ГАМК- и дофаминергической) у 7- и 13-месячного потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП).

Материалы и методы

Настоящее экспериментальное исследование выполняли на 7- и 13-месячном потомстве белых нелинейных самок крыс с физиологической и осложненной ЭП беременностью. Моделирование названной патологии осуществляли посредством замены чистой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl с 1 по 21 день гестации [5]. Все процедуры и манипуляции, проводимые с лабораторными животными, были выполнены в соответствии с требованиями GLP (Межгосударственный стандарт Р-33044-2014). Данное исследование прошло этическую экспертизу и получило положительную оценку в локаль-

ном этическом комитете при ВолГМУ (протокол 2044-2017, дата – 25.12.2017).

Распределение потомства на группы, каждая из которых включала по 10 особей, осуществляли в возрасте 39 дней. Группу позитивного контроля (1,2) составляли самцы и самки от крыс с неосложненной беременностью, получавшие с помощью внутрижелудочного зонда дистиллированную воду (с 40 по 70 день постнатального онтогенеза). В группу негативного контроля (3,4) входило потомство обоего пола, рожденное самками с ЭП, которому вводили дистиллированную воду. Самцы и самки от крыс с осложненной беременностью, которым в течение 30 суток вводили производные ГАМК - сукцикард 22 мг/кг (4-фенилпирацетам и этан-1,2-дикарбоновая кислота, соотношение 2:1), салифен 7,5 мг/кг (4-амино-3-фенилбутановая кислота и 2-гидроксibenзойная кислота, соотношение 2:1), фенибут 25 мг/кг (4-амино-3-фенилбутановая кислота) - и препарат сравнения пантогам 50 мг/день (гопантенная кислота в виде сиропа 100 мг/мл, производитель ООО «ПИК-ФАРМА ПРО», РФ) составляли опытные группы (5, 6; 7, 8; 9, 10; 11, 12 соответственно).

В возрасте 7 и 13 месяцев у животных исследовали функционирование ГАМК-ергической системы на модели киндлинга, вызванного внутрибрюшинным введением подпороговых доз (20 мг/кг) пентилентетразола («Sigma», Китай), дофаминергической – на модели нейролепти-

ческой каталепсии после введения галоперидола («Gedeon Richter», Венгрия) в дозе 0,3 мг/кг.

Статистический анализ полученных в ходе эксперимента результатов производили в пакете программ Statistica 12.5 («StatSoft», США).

Результаты и обсуждение

В возрасте 7 месяцев у самцов и самок, рожденных крысами с неосложненной ЭП беременностью, судороги наступали со 2-го дня введения пентилентетразола, а 100% судорожная активность была на 9-е сутки, в то время как в группе негативного контроля начало судорог отмечалось с 1-го дня введения, а 100% судорожная активность у самцов наблюдалась на 8-е сутки. В 13 месяцев у всех самцов от крыс с ЭП контрольной группы судороги развились уже на 7-е сутки эксперимента, а процент животных с судорожной активностью на 5-й и 6-й день теста был статистически значимо выше, чем у потомства здоровых крыс. Все исследуемые производные ГАМК оказывали противосудорожное действие, о чем говорит меньшее количество крыс с судорогами по сравнению с группой негативного контроля. Стоит заметить, что у 7- и 13-месячных самок, которым вводили салифен, начало судорожной активности отмечалось только на 7-й и 3-й дни эксперимента соответственно, в группе негативного контроля – с 1-х суток (рис. 1).

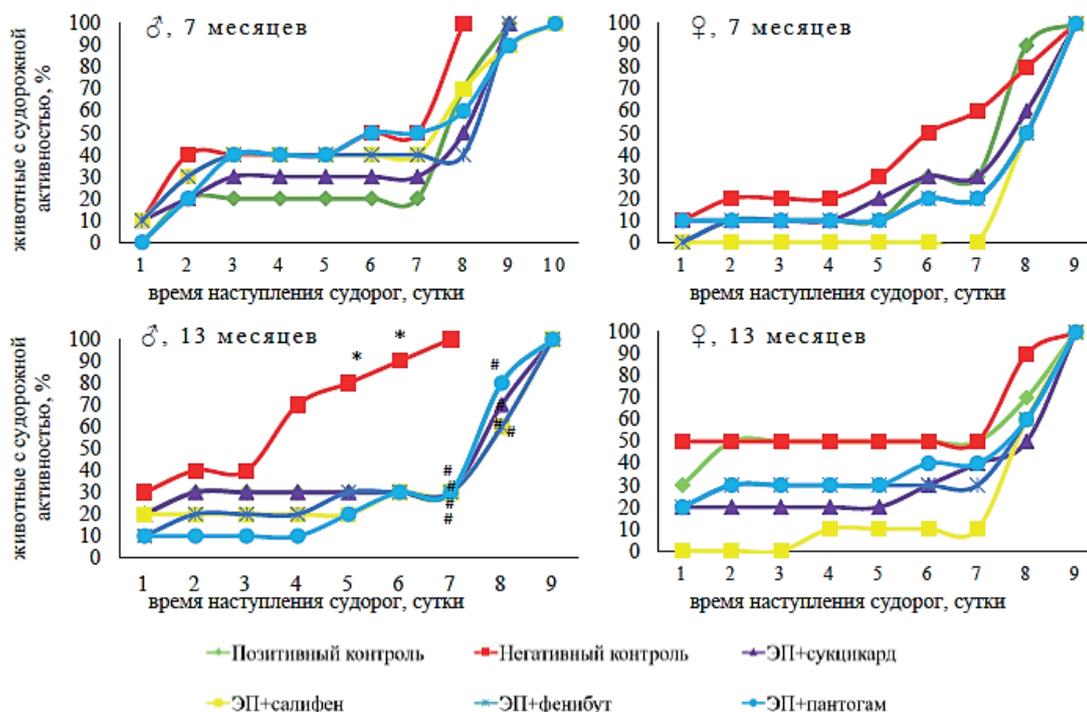


Рисунок 1 - Влияние сукцикарда, салифена, фенибута и пантогама на время наступления судорожной активности после введения 20 мг/кг пентилентетразола у потомства крыс с ЭП

Примечание: * $\phi > 2,31$ по статистическому критерию Фишера в сравнении с группой позитивного контроля; # $\phi > 2,31$ по статистическому критерию Фишера в сравнении с группой негативного контроля.

У самцов от крыс с ЭП контрольной группы (возраст 7 месяцев) продолжительность вертикализации через 60 и 120 мин после введения галоперидола была в 1,5 и 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе позитивного контроля, у самок – в 1,5 и 1,4 раза ($p < 0,05$) больше. В возрасте 13 месяцев самцы группы негативного контроля в 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$) дольше находились в «позе лектора» через 1 и 2 часа после введе-

ния галоперидола соответственно относительно потомства здоровых крыс, самки – в 1,4 раза ($p < 0,05$) дольше на 120 мин теста.

Самцы и самки разного возраста, которым вводили исследуемые соединения (сукцикард, салифен, фенибут) и препарат сравнения, проводили существенно меньше времени в заданном положении, чем животные группы негативного контроля (рис. 2).

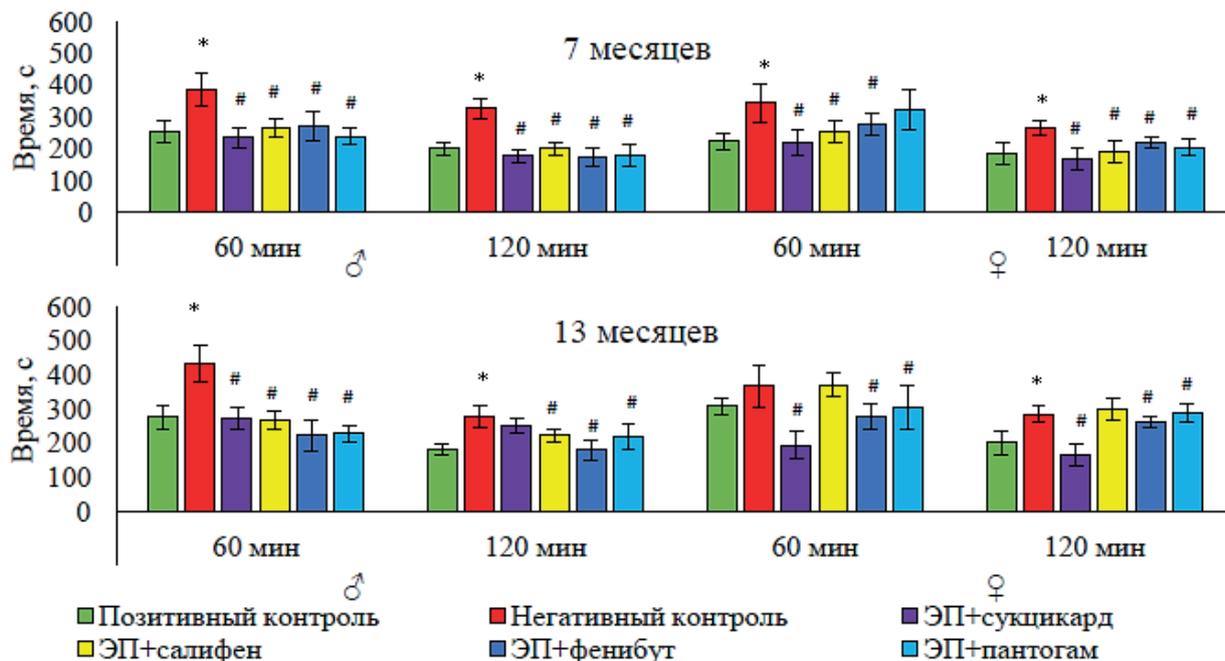


Рисунок 2 – Влияние сукцикарда, салифена, фенибута и пантогама на продолжительность пребывания в «позе лектора» после введения 0,3 мг/кг галоперидола потомству крыс с ЭП ($M \pm \sigma$)

Примечание: * $p < 0,05$ по статистическому критерию Стьюдента в сравнении с группой позитивного контроля; # $p < 0,05$ по статистическому критерию Ньюмена-Кейлса в сравнении с группой негативного контроля.

Заключение

Таким образом, согласно полученным в ходе эксперимента данным у 7- и 13-месячного потомства крыс с ЭП отмечаются нарушения функционирования ГАМК- и дофаминергической систем, о чем свидетельствуют более раннее относительно группы позитивного контроля наступление судорог и больший процент животных с судорожной активностью после введения пентилентетразола, а также большая продолжительность вертикализации через 60 и 120 минут после введения галоперидола. Производные ГАМК - сукцикард, салифен, фенибут – и препарат сравнения пантогам способствовали нормализации работы названных нейромедиаторных систем у потомства крыс с ЭП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Maher G.M., O’Keeffe G.W., Kearney P.M., Kenny L.C., Dinan T.G., Mattsson M., Khashan A.S.

Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-819. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854.

2. Schür R.R., Draisma L.W., Wijnen J.P., Boks M.P., Koevoets M.G., Joëls M., Klomp D.W., Kahn R.S., Vinkers C.H. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(9):3337-52. DOI: 10.1002/hbm.23244.

3. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524-32. DOI: 10.1038/nrn.2016.57

4. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии. *Международный неврологический журнал*. 2015;71(1):101-105.

5. Tyurenkov I.N., Popova T.A., Perfilova V.N., Zhakupova G.A., Ostrovsky O.V., Lebedeva S.A.

Effect of RSPU-189 compound and sulodexide on placental mitochondrial respiration in female rats with experimental preeclampsia. *SOJ Gynecology, obstetrics and women's health*. 2016; 2(2):7. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2381-2915/2/2/00112>.

References

1. Maher G.M., O'Keeffe G.W., Kearney P.M., Kenny L.C., Dinan T.G., Mattsson M., Khashan A.S. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-819. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854.
2. Schür R.R., Draisma L.W., Wijnen J.P., Boks M.P., Koevoets M.G., Joëls M., Klomp D.W., Kahn R.S., Vinkers C.H. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(9):3337-52. DOI: 10.1002/hbm.23244.
3. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524-32. DOI: 10.1038/nrn.2016.57
4. Burchynskiy S.H. GABA-ergic agents in the pharmacotherapy of chronic cerebral ischemia. *International neurological journal=Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2015;71(1):101-105. (In Russ.)
5. Tyurenkov I.N., Popova T.A., Perfilova V.N., Zhakupova G.A., Ostrovsky O.V., Lebedeva S.A. Effect of RSPU-189 compound and sulodexide on placental mitochondrial respiration in female rats with experimental preeclampsia. *SOJ Gynecology, obstetrics and women's health*. 2016; 2(2):7. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2381-2915/2/2/00112>.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Музыко Елена Андреевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
Tel.: +7 (927) 530-22-41
E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Информация об авторах

Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.
E-mail: fibfuv@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Muzyko Elena Andreevna, Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd.
400131, Volgograd, 1 Ploschad Pashykh Bortsov
Tel.: +7 (927) 530-22-41
E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Authors' information

Perfilova Valentina Nikolaevna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Volgograd 400131, Volgograd, 1 Ploschad Pashykh Bortsov
E-mail: fibfuv@mail.ru

Поступила в редакцию 22.10.2021

Принята к публикации 16.11.2021

Для цитирования: Музыко Е.А., Перфилова В.Н. Изменение функционирования ГАМК- и дофаминергической систем у взрослого потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;4(24): 112-115.

Citation: Muzyko E.A., Perfilova V.N. Changes in the functioning of the GABA and dopaminergic systems in the adult offspring of rats with experimental preeclampsia under the influence of GABA derivatives. *Bulletin of Medical Science*. 2021;4(24): 112-115. (In Russ.)