

УДК 616.155.1-085.225.2:[618.3-06:616.8-009.24

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ75789>

Изменение деформабельности и резистентности мембран эритроцитов у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных гамма-аминомасляной кислоты

Е. А. Музыко¹✉, Л. В. Науменко¹, В. Н. Перфилова^{1,2}, В. Е. Завадская¹,
С. В. Варламова¹, И. Н. Тюренков¹, О. С. Васильева³

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация;

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Российская Федерация;

³ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Преэклампсия — тяжелое осложнение беременности, которое сопровождается негативными последствиями со стороны матери и ребенка. Такими осложнениями могут служить снижение устойчивости мембран эритроцитов к повреждающим агентам и изменение реологических свойств крови у потомства. Перспективными соединениями для коррекции названных негативных последствий преэклампсии являются производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), поскольку в ранее проведенных исследованиях были показаны их мембранопротекторное, антиоксидантное и антигипоксическое действия.

Цель. Оценить влияние Сукцикарда® (4-фенилпирацетам и этан-1,2-дикарбоновая кислота, 2:1), Салифена® (4-амино-3-фенилбутановая кислота и 2-гидроксibenзойная кислота, 2:1) и Фенибута® (аминофенилмасляной кислоты), являющихся производными ГАМК, на деформабельность и резистентность мембран эритроцитов у 8- и 14-месячного потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией (ЭП).

Материалы и методы. В исследовании участвовало потомство (самцы и самки) белых неинбредных самок с нормально протекающей беременностью и ЭП, которая была смоделирована посредством замены питьевой воды на 1,8% раствор NaCl в период гестации (1–21 день). В течение 30 дней (с 40 по 70 день жизни) крысят внутрижелудочно один раз в день получали Сукцикард® (22 мг/кг), Салифен® (7,5 мг/кг), Фенибут® (25 мг/кг) и препарат сравнения — Пантогам® (кальция гопантенат) (50 мг/день). Потомству групп позитивного и негативного контролей в аналогичном режиме вводили дистиллированную воду. В возрасте 8 и 14 мес. у потомства определяли резистентность мембран эритроцитов к действию соляной кислоты и их деформабельность.

Результаты. У 8-месячных самцов, рожденных крысами с ЭП, наблюдалось более короткое относительно группы позитивного контроля время достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы при проведении кислотного гемолиза и уменьшение индекса элонгации эритроцитов. Сукцикард®, Салифен®, Фенибут® и Пантогам® способствовали увеличению продолжительности гемолиза и индекса элонгации эритроцитов у самцов опытных групп в 8 мес. относительно группы негативного контроля. У 14-месячных самцов, и у самок разного возраста статистически значимых отличий между группами не было обнаружено.

Заключение. Изменения жесткости и прочности мембран эритроцитов отмечаются только у самцов, рожденных крысами с ЭП. Сукцикард®, Салифен®, Фенибут® и Пантогам® оказывали мембранопротекторный эффект на эритроциты 8-мес. самцов опытных групп.

Ключевые слова: экспериментальная преэклампсия; потомство; производные ГАМК; деформабельность и резистентность эритроцитов

Для цитирования:

Музыко Е.А., Науменко Л.В., Перфилова В.Н., Завадская В.Е., Варламова С.В., Тюренков И.Н., Васильева О.С. Изменение деформабельности и резистентности мембран эритроцитов у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных гамма-аминомасляной кислоты // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2022. Т. 30, № 1. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ75789>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ75789>

Changes in the Deformability and Resistance of Erythrocyte Membranes under the Action of Gamma-Aminobutyric Acid Derivatives in the Offspring of Rats with Experimental Preeclampsia

Elena A. Muzyko¹✉, Lyudmila V. Naumenko¹, Valentina N. Perfilova^{1, 2},
Valeriya E. Zavadskaya¹, Sof'ya V. Varlamova¹, Ivan N. Tyurenkov¹, Ol'ga S. Vasil'eva³

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation;

² Scientific Center for Innovative Medicines, Volgograd, Russian Federation;

³ The Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Preeclampsia is a severe complication of pregnancy associated with the negative consequences for the mother and child. Such complications can be a reduction in the resistance of erythrocyte membranes to damaging agents and alteration of rheological properties of the blood in offspring. Promising compounds for the correction of these negative consequences of preeclampsia are gamma-aminobutyric acid (GABA) derivatives, which showed membrane-protective, antioxidant, and antihypoxic effects in previous studies.

AIM: To evaluate the effect of GABA derivatives Succicard® (4-phenylpiracetam and ethane-1,2-dicarboxylic acid, 2:1), Salifen® (4-amino-3-phenylbutanoic acid and 2-hydroxybenzoic acid, 2:1), and Phenibut® (aminophenylbutyric acid) on the deformability and resistance of erythrocyte membranes in 8- and 14-month-old offspring of rats with experimental preeclampsia (EP).

MATERIALS AND METHODS: The study involved offspring (male and female) of white non-inbred female rats with a normal pregnancy and EP that was modeled by replacement of drinking water with a 1.8% sodium chloride solution during gestation (1–21 days). For 30 days (from day 40 to day 70 of life), pup rats intragastrically received Succicard® (22 mg/kg), Salifen® (7.5 mg/kg), and Phenibut® (25 mg/kg), along with a comparison drug Pantogam® (calcium gopantenate) (50 mg/day) once a day. The offspring of the positive and negative control groups were injected with distilled water in a similar mode. In offspring aged 8 and 14 months, the resistance of erythrocyte membranes to the action of hydrochloric acid and their deformability were determined.

RESULTS: In 8-month-old male offspring of rats with EP, a shorter time of achievement of half the maximal amplitude of erythrogram was noted in acid hemolysis relative to the positive control group, and the erythrocyte elongation index was reduced. Relative to the negative control group, Succicard®, Salifen®, Phenibut®, and Pantogam® promoted the prolongation of hemolysis and the erythrocyte elongation index in 8-month-old male rats in the experimental groups. In 14-month-old male and female rats of different ages, no statistically significant differences were found between the groups.

CONCLUSION: Changes in the stiffness and strength of erythrocyte membranes were noted only in male offspring of rats with EP. Succicard®, Salifen®, Phenibut®, and Pantogam® produced membrane-protective effects on the erythrocytes of 8-month-old male rats of the experimental groups.

Keywords: *experimental preeclampsia; offspring; GABA derivatives; deformability and resistance of erythrocytes*

For citation:

Muzyko EA, Naumenko LV, Perfilova VN, Zavadskaya VE, Varlamova SV, Tyurenkov IN, Vasil'eva OS. Changes in the Deformability and Resistance of Erythrocyte Membranes under the Action of Gamma-Aminobutyric Acid Derivatives in the Offspring of Rats with Experimental Preeclampsia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(1):13–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ75789>

Received: 07.07.2021

Accepted: 23.11.2021

Published: 31.03.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ИЭЭ — индекс элонгации эритроцитов
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ЭП — экспериментальная преэклампсия

ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент преэклампсия затрагивает около 5% беременностей в мире и является одной из основных причин детской и материнской заболеваемости. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что данное осложнение беременности способствует формированию аномалий развития плода, генетических патологий, увеличивает риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, метаболических и гематологических нарушений у детей в разные периоды индивидуального развития [1, 2].

Системная эндотелиальная дисфункция при преэклампсии у матери приводит к недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к развивающемуся плоду. Хроническая внутриутробная гипоксия сопровождается окислительным стрессом, что ведет к нарушению структурного и функционального состояния органов ребенка [3].

Степень деструкции и дисфункции клеток организма потомства может отражать снижение резистентности эритроцитов к действию повреждающих агентов, поскольку мембрана эритроцитов является универсальной моделью плазматической мембраны [4]. Важным реологическим параметром, демонстрирующим адекватное обеспечение кислородом тканей и органов, является деформабельность эритроцитов. Снижение данного показателя свидетельствует об увеличении вязкости крови и ухудшении микроциркуляции, что повышает вероятность развития гемодинамических нарушений [5].

В этой связи поиск веществ, обладающих мембранопротекторным действием и снижающих вязкость крови, является актуальным. Было показано, что производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) обладают эндотелиопротективным, антиоксидантным и антигипоксическим эффектами, стабилизируют мембраны клеток [6], что делает их перспективными соединениями для коррекции постгипоксических осложнений у детей от матерей с преэклампсией.

Цель — оценить влияние Сукцикарда[®], Салифена[®] и Фенибута[®], являющихся производными гамма-аминомасляной кислоты, на деформабельность и резистентность мембран эритроцитов у 8- и 14-месячного потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией (ЭП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 84 самцах (n = 42) и самках (n = 42), рожденных белыми неинбредными крысами (ФГУП «Питомник Лабораторных Животных «Рапполово» РАМН, д. Рапполово, Ленинградская область, Российская Федерация) с неосложненной беременностью и ЭП. ЭП моделировали посредством замены питьевой воды на 1,8% раствор NaCl в период гестации (1–21 день) [6].

Уход за самками и потомством, эксперименты с их участием были выполнены согласно требованиям и рекомендациям государственного стандарта Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EU» о защите животных, используемых для научных целей от 22.09.2010 и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986. Данное исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2044-2017 от 25.12.2017).

Потомство распределяли по группам таким образом, чтобы в каждой оказалось по 7 животных:

- **группы 1 и 2** (позитивный контроль) составляли самцы и самки соответственно, рожденные крысами с неосложненной беременностью; ежедневно внутрижелудочно в одно и то же время в течение 30 дней (с 40 по 70 день жизни) получали дистиллированную воду;

- в **группы 3 и 4** (негативный контроль) входили самцы и самки соответственно от крыс с ЭП, которым вводили дистиллированную воду в аналогичном режиме;

В опытные группы были включены самцы и самки от крыс с ЭП:

- **группы 5 (самцы) и 6 (самки)** — крысы, получавшие Сукцикард[®] 22 мг/кг (4-фенилпирацетам и этан-1,2-дикарбоновая кислота, соотношение 2:1);

- **группы 7 (самцы) и 8 (самки)** — крысы, получавшие Салифен[®] 7,5 мг/кг (4-амино-3-фенилбутановая кислота и 2-гидроксibenзойная кислота, соотношение 2:1);

- **группы 9 (самцы) и 10 (самки)** — крысы, получавшие Фенибут[®] 25 мг/кг (4-амино-3-фенилмасляная кислота).

Все препараты для групп 5–10 были предоставлены Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург.

Группы 11 (самцы) и **12** (самки) — животные, получавшие Пантогам® (кальция гопантенат) 50 мг/день (сироп 100 мг/мл, ПИК-ФАРМА ПРО ООО, Российская Федерация) в качестве *препарата сравнения*.

У потомства в возрасте 8 мес. определяли деформабельность и резистентность мембран эритроцитов. Для этого забирали кровь из подъязычной вены и стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия (Вектон, Российская Федерация), соотношение 9:1, после чего аккуратно перемешивали без образования пены.

Исследование резистентности мембран эритроцитов к соляной кислоте осуществляли по методу И. А. Терского и И. И. Гительсона (1961). После трехкратной отмывки в физиологическом растворе 10 мкл эритроцитов ресуспендировали в 5 мл 0,9% раствора NaCl (Эском НПК, Российская Федерация). Суспензию эритроцитов (290 мкл) вносили в кювету и на 1 мин помещали ее в термостатируемую ячейку лазерного анализатора агрегации со встроенной магнитной мешалкой 220 LA (НПФ Биола, Российская Федерация). Через 10 секунд после включения записи в кювету добавляли 10 мкл 0,1 N раствора HCl. Время достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы (T1/2 гемолиза) служило показателем *резистентности эритроцитов к действию соляной кислоты*.

Оценку *деформабельности эритроцитов* осуществляли по индексу элонгации эритроцитов (ИЭЭ) в проточной микрокамере. После заполнения микрокамеры эритроцитами в 0,9% растворе NaCl с 0,1% бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, США) производили подачу давления. Рассчитывали напряжение сдвига (τ):

$$\tau = \frac{6\eta Q}{Wh^2}$$

где: η — вязкость суспензии (около 1,0 мПа × с при 20°C); Q — объемная скорость; W — ширина проточного канала; h — высота канала, равная толщине прокладки.

Записывали полученное изображение и анализировали его в программе Adobe Photoshop CC (2021, пробная версия), фиксируя длину и ширину элонгированных эритроцитов. Согласно полученным данным, производили расчет индекса элонгации эритроцитов (ИЭЭ):

$$\text{ИЭЭ} = \frac{L - W}{L + W}$$

где: L — длина деформированной клетки; W — ширина деформированной клетки.

В возрасте 14 мес. аналогичным образом проводили вышеперечисленные тесты у самцов и самок групп позитивного (n = 6 и n = 6) и негативного (n = 7 и n = 6) контроля, опытных групп: 5 (n = 6), 6 (n = 7), 7 (n = 7), 8 (n = 6), 9 (n = 6), 10 (n = 7), 11 (n = 6), 12 (n = 6).

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования осуществляли в пакете прикладных программ «Statistica» версия 12.5 (лицензионный

номер 133-190-095, Stat Soft Inc., США). Для парных и множественных сравнений выборок использовали критерии Стьюдента и Ньюмена–Кейлса соответственно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 8-месячных самцов от крыс с ЭП наблюдалось снижение резистентности мембран эритроцитов к действию соляной кислоты. Время достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы у них было на 17,7% ($p = 0,0196$) короче относительно группы позитивного контроля. В 14 мес. у потомства группы негативного контроля отмечалась тенденция к уменьшению T1/2 гемолиза.

Сукцикард®, Салифен®, Фенибут® и Пантогам® способствовали увеличению продолжительности достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы у самцов опытных групп в 8 мес. на 24,3% ($p = 0,0006$); 25,9% ($p = 0,0003$); 14,7% ($p = 0,0281$) и 20,3% ($p = 0,0041$) соответственно по сравнению с данными в группе негативного контроля. У 14-месячных самцов и у самок разного возраста, которым вводили данные производные ГАМК, не было обнаружено различий относительно показателей потомства крыс с ЭП контрольной группы (рис. 1).

У 8-месячных самцов, рожденных крысами с осложненной ЭП беременностью, ИЭЭ был на 20,0% меньше ($p = 0,0034$), чем у потомства здоровых самок, у 14-мес животных достоверных отличий между группами позитивного, негативного контролей и опытными не было.

Сукцикард®, Салифен®, Фенибут® и Пантогам® способствовали увеличению деформабельности мембран эритроцитов у 8-месячных самцов опытных групп — ИЭЭ у них был на 17,9% ($p = 0,0013$); 15,1% ($p = 0,0016$); 22,2% ($p = 0,0002$) и 17,6% ($p = 0,0009$) соответственно больше относительно исследуемого показателя в группе негативного контроля. К 14 мес. эффект от терапии данными производными ГАМК в раннем возрасте сглаживался и статистически значимых различий между группами не было обнаружено (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам, у самцов группы негативного контроля в 8 мес. наблюдалось снижение устойчивости мембран эритроцитов к действию повреждающих агентов и ухудшение деформабельности мембран, о чем свидетельствовали короткое время достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы и уменьшение ИЭЭ по сравнению с потомством здоровых крыс.

Вероятно, это может быть связано с нарушением маточно-плацентарного кровообращения при преэклампсии у матери и недостаточным поступлением кислорода к плоду. Было показано, что в первые дни жизни крысят,

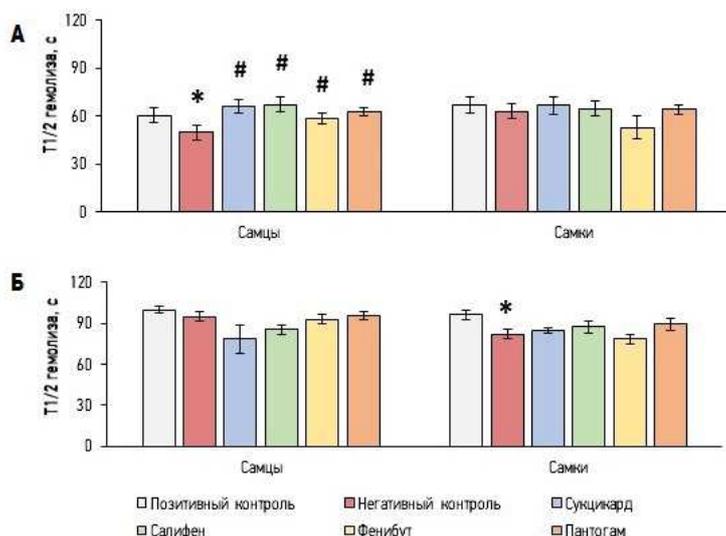


Рис. 1. Влияние производных гамма-аминомасляной кислоты на продолжительность достижения половины величины максимальной амплитуды эритрограммы (T1/2 гемолиза) у 8- (А) и 14-месячного (Б) потомства крыс с экспериментальной преэклампсией ($M \pm m$).

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с данными в группе позитивного контроля (t-критерий Стьюдента); # $p < 0,05$ по сравнению с данными в группе негативного контроля (критерий Ньюмена–Кейлса).

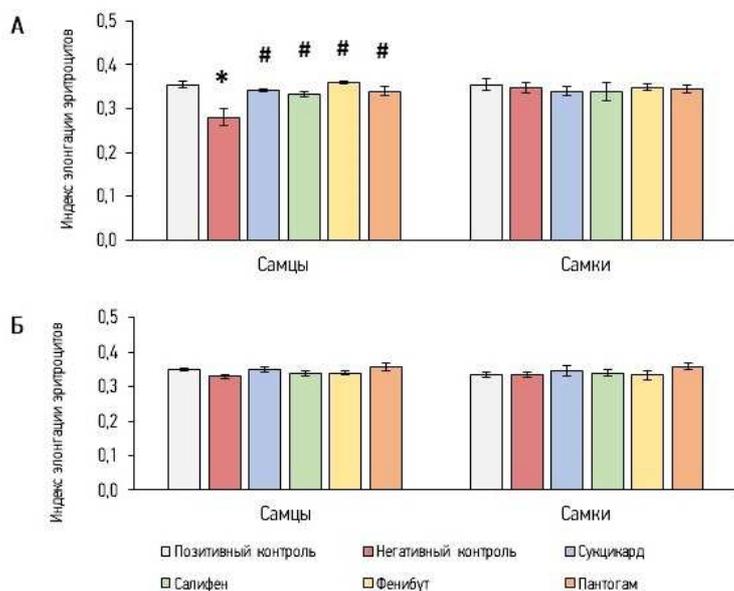


Рис. 2. Влияние производных гамма-аминомасляной кислоты на величину индекса элонгации эритроцитов у 8- (А) и 14-месячного (Б) потомства крыс с экспериментальной преэклампсией ($M \pm m$).

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с данными в группе позитивного контроля (t-критерий Стьюдента); # $p < 0,05$ по сравнению с данными в группе негативного контроля (критерий Ньюмена–Кейлса).

подвергшихся внутриутробной гипоксии, отмечается усиление процессов эритропоэза, что, однако, впоследствии приводит к истощению функциональных резервов эритроцитарной системы [7] и недостаточной перфузии и оксигенации тканей потомства крыс с ЭП. Гипоксия опосредует развитие окислительного повреждения мембран и патологическую модификацию белков эритроцитов [8]. Накопление продуктов окисления в эритроцитарных

мембранах ассоциируется с изменением их текучести и деформируемости [9]. В результате образуется более жесткая и хрупкая конструкция мембран эритроцитов, изменяется мембранный потенциал и проницаемость для ионов, что приводит к внутрисосудистому гемолизу. В ранее проведенных нами исследованиях было выявлено, что у потомства крыс с ЭП в плазме крови повышен уровень продукта перекисного окисления липидов

(ПОЛ) — малонового диальдегида, а также снижена активность супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению с аналогичными показателями у животных от крыс с физиологически протекающей беременностью [10].

Сукцикард®, Салифен®, Фенибут® и Пантогам® способствовали повышению деформальности мембран эритроцитов и их резистентности к соляной кислоте у самцов в возрасте 8 мес. Очевидно, это связано, в первую очередь, с их способностью ограничивать процессы ПОЛ и увеличивать активность ферментов антиоксидантной системы. Кроме того, известно нормализующее влияние производных ГАМК на микроциркуляцию, их антигипоксическая активность и мембранопротекторное действие [11].

В то же время среди показателей самок разного возраста и групп не наблюдалось статистически значимых отличий, что может быть обусловлено влиянием половых гормонов в течение эстрального цикла. Эндогенные эстрогены оказывают протективное действие в отношении деформальности эритроцитов [12, 13]. В исследовании J. Mladenovic, et al. (2014) показано, что эстрадиол способен ограничивать окислительное повреждение эритроцитов, синергетически действуя с глутатионом и витамином E [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У самцов, рожденных крысами с экспериментальной преэклампсией, в 8 месяцев отмечались увеличение жесткости и снижение прочности мембран эритроцитов относительно показателей потомства здоровых крыс. Производные гамма-аминомасляной кислоты Сукцикард®, Салифен®, Фенибут® и препарат сравнения — Пантогам® — оказывали мембранопротекторный эффект на эритроциты 8-месячных самцов опытных групп.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Lu H.Q., Hu R. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism // *American Journal of Perinatology Reports*. 2019. Vol. 9, № 3. P. e275–e291. doi: [10.1055/s-0039-1695004](https://doi.org/10.1055/s-0039-1695004)
- Turbeville H.R., Sasser J.M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child // *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2020. Vol. 318, № 6. P. F1315–F1326. doi: [10.1152/ajprenal.00071.2020](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020)
- Silvestro S., Calcaterra V., Pelizzo G., et al. Prenatal Hypoxia and Placental Oxidative Stress: Insights from Animal Models to Clinical Evidences // *Antioxidants*. 2020. Vol. 9, № 5. P. 414. doi: [10.3390/antiox9050414](https://doi.org/10.3390/antiox9050414)
- Оборин В.А., Ашихмина Т.Я. Экспериментальное обоснование возможности применения эритроцитов в качестве модели при изучении мембраноповреждающего действия наночастиц // *Теоретическая и прикладная экология*. 2020. № 3. С. 176–181. doi: [10.25750/1995-4301-2020-3-176-181](https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-3-176-181)

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: *Музыка Е. А.* — проведение основных этапов эксперимента, анализ и интерпретация данных, написание статьи; *Науменко Л. В.* — проведение основных этапов эксперимента, анализ и интерпретация данных; *Перфилова В. Н.* — анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение для публикации рукописи; *Завадская В. Е.* — проведение основных этапов эксперимента; *Варламова С. В.* — проведение основных этапов эксперимента; *Тюренков И. Н.* — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; *Васильева О. С.* — анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: *E. A. Muzyko* — implementation of the main stages of the experiments, analysis and interpretation of the data, writing the article; *L. V. Naumenko* — implementation of the main stages of the experiments, analysis and interpretation of the data; *V. N. Perfilova* — analysis and interpretation of the data, revision of the crucially important conceptual content, approval of the manuscript for publication; *V. E. Zavadskaya, S. V. Varlamova* — implementation of the main stages of the experiments; *I. N. Tyurenkov* — development of the concept and design of the study, revision of the crucially important conceptual content, final approval of the manuscript for publication; *O. S. Vasilyeva* — analysis and interpretation of the data, revision of the crucial conceptual content. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- Яковлев Д.С., Науменко Л.В., Султанова К.Т., и др. Гемореологические свойства 5-НТ2А-антагониста производного 2-метоксибензил-имидазобензимидазола соединения РУ-31 и ципрогептадина в сравнении с пентоксифиллином // *Фармация и фармакология*. 2020. Т. 8, № 5. С. 345–353. doi: [10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353)
- Tyurenkov I.N., Popova T.A., Perfilova V.N., et al. 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. Vol. 2, № 2. P. 7. doi: [10.15226/2381-2915/2/2/00112](https://doi.org/10.15226/2381-2915/2/2/00112)
- Назаров С.Б., Иванова А.С., Новиков А.А. Роль окиси азота в регуляции состояния эритроцитарной системы у потомства крыс при хроническом нарушении маточно-плацентарного кровообращения // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012. Т. 75, № 5. С. 21–23. doi: [10.30906/0869-2092-2012-75-5-21-23](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-5-21-23)
- Revin V.V., Gromova N.V., Revina E.S., et al. Effects of Polyphenol Compounds and Nitrogen Oxide Donors on Lipid Oxidation, Membrane–

Skeletal Proteins, and Erythrocyte Structure Under Hypoxia // *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. P. 6758017. doi: [10.1155/2019/6758017](https://doi.org/10.1155/2019/6758017)

9. Diederich L., Suvorava T., Sansone R., et al. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability // *Frontiers in Physiology*. 2018. Vol. 9. P. 332. doi: [10.3389/fphys.2018.00332](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332)

10. Музыко Е.А., Кустова М.В., Суворин К.В., и др. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020. № 1 (73). С. 98–101. doi: [10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-98-101](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-98-101)

11. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов. Волгоград:

Изд-во ВолГМУ; 2008.

12. Doucet D.R., Bonitz R.P., Feinman R., et al. Estrogenic hormone modulation abrogates changes in red blood cell deformability and neutrophil activation in trauma hemorrhagic shock // *The Journal of Trauma*. 2010. Vol. 68, № 1. P. 35–41. doi: [10.1097/TA.0b013e3181bbbdbb](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181bbbdbb)

13. Farber P.L., Freitas T., Saldanha C, et al. Beta-estradiol and ethinylestradiol enhance RBC deformability dependent on their blood concentration // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018. Vol. 70, № 3. P. 339–345. doi: [10.3233/CH-180392](https://doi.org/10.3233/CH-180392)

14. Mladenović J., Ognjanović B., Dordević N., et al. Protective effects of oestradiol against cadmium-induced changes in blood parameters and oxidative damage in rats // *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2014. Vol. 65, № 1. P. 37–46. doi: [10.2478/10004-1254-65-2014-2405](https://doi.org/10.2478/10004-1254-65-2014-2405)

REFERENCES

1. Lu HQ, Hu R. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism. *American Journal of Perinatology Reports*. 2019;9(3):e275-91. doi: [10.1055/s-0039-1695004](https://doi.org/10.1055/s-0039-1695004)

2. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2020;318(6):F1315–26. doi: [10.1152/ajprenal.00071.2020](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020)

3. Silvestro S, Calcaterra V, Pelizzo G, et al. Prenatal Hypoxia and Placental Oxidative Stress: Insights from Animal Models to Clinical Evidences. *Antioxidants*. 2020;9(5):414. doi: [10.3390/antiox9050414](https://doi.org/10.3390/antiox9050414)

4. Oborin VA, Ashikhmina TYa. Experimental substantiation of the possibility of using red blood cells as a model for studying the membrane damaging effect of nanoparticles. *Theoretical and Applied Ecology*. 2020;(3):176–81. (In Russ). doi: [10.25750/1995-4301-2020-3-176-181](https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-3-176-181)

5. Yakovlev DS, Naumenko LV, Sultanova KT, et al. Hemorheological properties of the 5-HT_{2A}-Antagonist of the 2-methoxyphenylimidazobenzimidazole derivative of the RU-31 compound and cyproheptadine, in comparison with pentoxifylline. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):345–53. (In Russ). doi: [10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353)

6. Tyurenkov IN, Popova TA, Perfilova VN, et al. 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: [10.15226/2381-2915/2/2/00112](https://doi.org/10.15226/2381-2915/2/2/00112)

7. Nazarov SB, Ivanova AS, Novikov AA. The role of nitric oxide in regulation of the erythrocyte system state in rat offspring with chronic disturbance of uteroplacental blood circulation. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(5):21–3. (In Russ). doi: [10.30906/0869-2092-2012-75-5-21-23](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-5-21-23)

8. Revin VV, Gromova NV, Revina ES, et al. Effects of Polyphenol Compounds and Nitrogen Oxide Donors on Lipid Oxidation, Membrane–Skeletal Proteins, and Erythrocyte Structure Under Hypoxia. *BioMed Research International*. 2019;2019: 6758017. doi: [10.1155/2019/6758017](https://doi.org/10.1155/2019/6758017)

9. Diederich L, Suvorava T, Sansone R, et al. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:332. doi: [10.3389/fphys.2018.00332](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332)

10. Muzyko EA, Kustova MV, Suvorin KV, et al. Change of the oxidant and antioxidant status in the offspring from rats with experimental preeclampsia under the effect of GABA derivatives. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;(1):98–101. (In Russ). doi: [10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-98-101](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-98-101)

11. Tyurenkov IN, Perfilova VN. *Kardiovaskulyarnyye i kardioprotekturnyye svoystva GAMK i ee analogov*. Volgograd: Izdatel'stvo VolGМУ; 2008. (In Russ).

12. Doucet DR, Bonitz RP, Feinman R, et al. Estrogenic hormone modulation abrogates changes in red blood cell deformability and neutrophil activation in trauma hemorrhagic shock. *The Journal of Trauma*. 2010;68(1):35–41. doi: [10.1097/TA.0b013e3181bbbdbb](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181bbbdbb)

13. Farber PL, Freitas T, Saldanha C, et al. Beta-estradiol and ethinylestradiol enhance RBC deformability dependent on their blood concentration. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018;70(3):339–45. doi: [10.3233/CH-180392](https://doi.org/10.3233/CH-180392)

14. Mladenović J, Ognjanović B, Dordević N, et al. Protective effects of oestradiol against cadmium-induced changes in blood parameters and oxidative damage in rats. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2014;65(1):37–46. doi: [10.2478/10004-1254-65-2014-2405](https://doi.org/10.2478/10004-1254-65-2014-2405)

ОБ АВТОРАХ

*Музыко Елена Андреевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0535-9787>;
eLibrary SPIN: 9939-9414; e-mail: muzyko.elena@mail.ru

Науменко Людмила Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>;
eLibrary SPIN: 8537-0991; e-mail: milanaumenko@mail.ru

Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>;
eLibrary SPIN: 3291-9904; e-mail: vnperfilova@mail.ru

AUTHOR'S INFO

*Elena A. Muzyko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0535-9787>;
eLibrary SPIN: 9939-9414; e-mail: muzyko.elena@mail.ru

Lyudmila V. Naumenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>;
eLibrary SPIN: 8537-0991; e-mail: milanaumenko@mail.ru

Valentina N. Perfilova, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>;
eLibrary SPIN: 3291-9904; e-mail: vnperfilova@mail.ru

Завадская Валерия Евгеньевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0772-8371>;
e-mail: valzavadszkaya@yandex.ru

Варламова Софья Владимировна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-9863>;
e-mail: varlamovasophia@yandex.ru

Тюренков Иван Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>;
eLibrary SPIN: 6195-6378; e-mail: fibfuv@mail.ru

Васильева Ольга Сергеевна, к.х.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-8861>;
eLibrary SPIN: 9820-9881; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Valeriya E. Zavadskaya;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0772-8371>;
e-mail: valzavadszkaya@yandex.ru

Sof'ya V. Varlamova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-9863>;
e-mail: varlamovasophia@yandex.ru

Ivan N. Tyurenkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>;
eLibrary SPIN: 6195-6378; e-mail: fibfuv@mail.ru

Ol'ga S. Vasil'yeva, Cand. Sci. (Chem.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-8861>;
eLibrary SPIN: 9820-9881; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author