



УДК 618.3-06-08-577.112.385.2

ПУТИ КОРРЕКЦИИ NO-ДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.В. Гуреев¹
М.В. Покровский²
О.С. Полянская¹
А.П. Почечун¹
Е.А. Климова¹
Б.В. Трифонов²
А.А. Барсук¹

¹ Курский государственный
медицинский университет

² Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: s_alehin@mail.ru

В статье изложены данные о морфофункциональных нарушениях, возникающих при моделировании ADMA-подобного экспериментального гестоза у крыс. Приведены в сравнительном аспекте результаты коррекции нарушений метаболического пути L-аргинин – NO в условии данной патологии эндогенным донатором NO – L-аргинином и ингибитором аргиназы – L-норвалином.

Ключевые слова: L-аргинин, L-норвалин, ADMA, гестоз, крысы, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Гестоз – одно из наиболее тяжелых и распространенных осложнений беременности, определяющее в значительной мере уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на значительные достижения отечественной и зарубежной медицины в комплексной терапии гестоза, частота его развития не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным ряда авторов, от 15,5 до 30,5% от числа всех беременных. Доминирующими синдромами в клинической картине гестоза являются артериальная гипертензия, расстройства водно-солевого баланса, сочетающиеся с полиорганной недостаточностью по мере утяжеления патологии. Несмотря на то, что патогенез преэклампсии далек от полного понимания, в последние годы наибольшее внимание уделяется эндотелиальной дисфункции.

Метилированные аналоги L-аргинина – асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) – являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной окиси азота (eNOS). В последние годы обнаружено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией и что повышенные концентрации ADMA являются одними из предикторов преэклампсии. Таким образом, сформировалась фармакологическая мишень «ADMA-eNOS».

Цель работы: сравнительное изучение коррекции нарушений метаболического пути L-аргинин – NO в условии экспериментального ADMA-подобного гестоза эндогенным донатором NO – L-аргинином и ингибитором аргиназы – L-норвалином.

Методы исследования: опыты проводились на беременных белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный гестоз моделировали путем введения с 14 суток беременности неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут. в течение 7 суток. Для коррекции гестоза использовали эндогенный донатор NO – L-аргинин и ингибитор аргиназы – L-норвалин [2, 3, 4, 6, 7]. Беременные самки были разделены на группы: I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME L-аргинина (200 мг/кг внутривенно); IV – с введением на фоне L-NAME L-норвалина (10 мг/кг внутривенно). На 8-й день от начала эксперимента (22 сутки беременности) под наркозом проводили сосудистые пробы с оценкой эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации и расчетом коэффициента эндотели-



альной дисфункции (КЭД) [4]. Исследование микроциркуляции в плаценте и почках проводили с помощью оборудования компании Biopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDf100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ) [1]. Суточную мочу собирали при помещении животных в метаболические клетки с последующим определением протеинурии в г/л.

Результаты исследования. Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствует увеличение КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у интактных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). Введение L-NAME приводило к значительному подъему систолического и диастолического артериального давления с $125 \pm 6,3$ и $82,0 \pm 5,8$ до $183,1 \pm 9,4$ и $136,7 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно. Кроме этого, наблюдалось увеличение протеинурии с $0,90 \pm 0,10$ г/л до $1,88 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,05$). Также было проведено исследование микроциркуляции в плаценте и корковом веществе левой почки. Введение блокатора NO-синтазы приводило к значительному снижению показателя микроциркуляции в плаценте с $425,90 \pm 39,55$ до $237,50 \pm 38,18$ ($p < 0,05$). Микроциркуляция в почках практически не страдала.

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутрижелудочное введение L-аргинина (200 мг/кг) и L-норвалина 10 мг/кг) на фоне L-NAME-индуцированного гестоза приводило к достоверному снижению КЭД до $1,50 \pm 0,25$ и $1,51 \pm 0,15$ соответственно, что в два раза меньше, чем у нелеченых животных ($p < 0,05$). У животных, получавших L-аргинин, отмечалось снижение артериального систолического и диастолического давления до $151,2 \pm 5,3$ и $112,8 \pm 6,8$ мм рт. ст., что достоверно ниже аналогичных показателей группы нелеченых животных ($p > 0,05$) (табл. 1). У животных, получавших L-норвалин, снижения артериального давления не наблюдалось.

Таблица

Влияние L-аргинина и L-норвалина на развитие эндотелиальной дисфункции и протеинурии при моделировании ADMA-подобного гестоза в эксперименте

Показатель / Группа	САД	ДАД	КЭД	Протеин-урия
Интактные	$125 \pm 6,3^*$	$82,0 \pm 5,8^*$	$1,28 \pm 0,23^*$	$0,90 \pm 0,10^*$
L-NAME	$183,1 \pm 9,4$	$136,7 \pm 7,4$	$3,06 \pm 0,32$	$1,88 \pm 0,19$
L-NAME + L-аргинин	$151,2 \pm 5,3^*$	$112,8 \pm 6,8^*$	$1,50 \pm 0,25^*$	$0,98 \pm 0,11^*$
L-NAME + L-норвалин	$194,5 \pm 8,3$	$146,4 \pm 8,2$	$1,51 \pm 0,15^*$	$0,90 \pm 0,06^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME.

Исследование микроциркуляции в плаценте и протеинурии у крыс, получавших L-аргинин и L-норвалин, выявило существенное улучшение, что выражалось возвращением этих показателей до уровня интактных беременных животных (см. табл. 1, рис.).

Выводы: полученные результаты убедительно свидетельствуют о способности L-аргинина и L-норвалина оказывать выраженное корригирующее действие на метаболический путь L-аргинин – NO в условии экспериментального гестоза. Об этом свидетельствуют как улучшение плацентарной микроциркуляции, так и коррекция нарушений регуляции сосудистого тонуса, которые напрямую перекликаются с ранее полученными данными в нашей лаборатории [2, 3, 4, 6, 7].

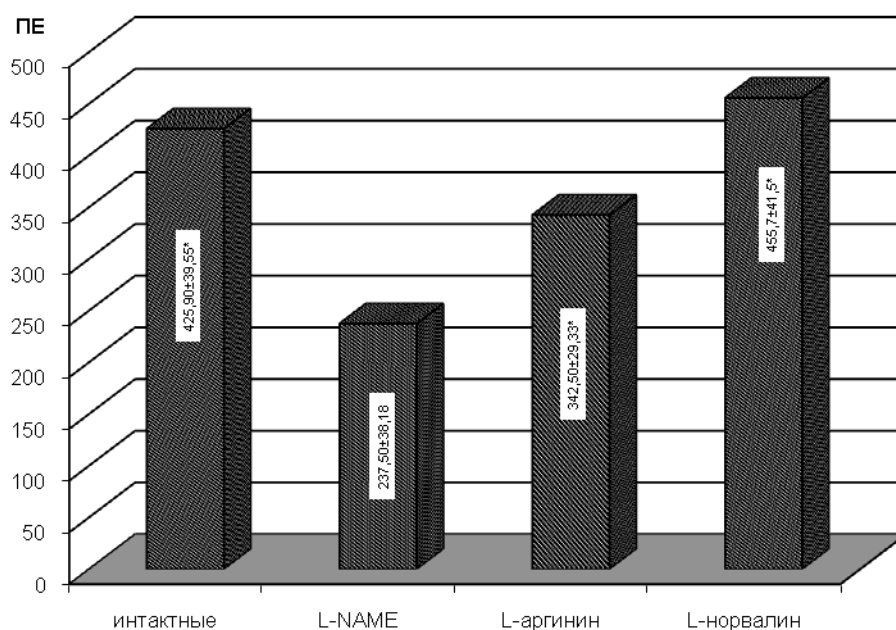


Рис. Влияние L-аргинина и L-норвалина на микроциркуляцию в плаценте при моделировании ADMA-подобного гестоза в эксперименте.

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME

Литература

1. Артюшкова, Е.Б. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте / Е.Б. Артюшкова, Д.В. Пашков, М.В. Покровский и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008, – Т. 71, № 3. – С. 23–25.
2. Залозных, Я.И. Применение L-аргинина в комплексе с амлодипином и индапамидом при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции // Я.И. Залозных, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2007. № 1-2. – С. 52-55.
3. Корокина, Л.В. Изучение эффектов синтетических доноров оксида азота при L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции / Л.В. Корокина, В.Г. Граник, В.А. Макаров и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2006, № 9. – С. 141-145.
4. Покровская, Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов комбинаций основных групп антигипертензивных средств с L-аргинином при экспериментальной эндотелиальной дисфункции / Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, В.И. Кочкаров и др. // Российский мед.-биолог. вест. им. академ. И.П. Павлова, – 2008, № 2. – С. 126-132.
5. Покровский, М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Кубанский науч. мед. вестн. – 2006, № 10 (91). – С. 72–77.
6. Покровский, М.В. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008, Т. 71, № 2. – С. 29–31.
7. Покровский, М.В. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита оксида азота // М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров и др. // Эксперимент. клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29-31.



WAYS OF CORRECTION NO – DEFICIENCY STATES PATHOLOGY OF PREGNANT WOMEN IN THE EXPERIMENT

V.V. Gureev¹

M.V. Pokrovsky²

O.S. Polyanskaya²

A.P. Pochechun¹

E.A. Klimova¹

B.V. Trifonov²

A.A. Barsuk¹

In ADMA-like experimental preeclampsia in rats morpho-functional disturbances were studied. The purpose of this study was to determine in a comparison aspect corrective effects of L-arginine and L-norvaline at metabolic pathway L-arginine – NO.

Key words: L-arginine, L-norvaline ADMA, preeclampsia, rats, endothelial dysfunction.

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod National Research University*

e-mail: s_alehin@mail.ru