

КОРРЕКЦИЯ ADMA-ПОДОБНОГО ГЕСТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ L-НОРВАЛИНА И ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СТАНДАРТНУЮ СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ

© Гуреев В.В., Полянская О.С., Должиков А.А.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: produmen@yandex.ru

Моделирование экспериментального ADMA-подобного гестоза осуществляли путем введения крысам L-NAME с 14 по 20 сутки беременности. У животных наблюдалось повышение артериального давления, протеинурия, нарушение микроциркуляции в плаценте, нарушение регуляции сосудистого тонуса и деструктивные изменения в плаценте ишемического генеза. Введение L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную терапию гестоза второй половины беременности: метилдопа и амлодипина, приводило к выраженной коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании экспериментального гестоза. Однако целевого уровня их эффект не достигал. Наибольший эффект наблюдался при сочетанном использовании L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную терапию гестоза второй половины беременности. Это объясняется различными точками приложения механизма действия используемых препаратов и позволяет воздействовать на большее количество патогенетических звеньев.

Ключевые слова: крысы, преэклампсия, L-NAME, лечение.

ADMA-LIKE PRE-ECLAMPSY CORRECTION BY ARGINASE INHIBITOR L-NORVALINE & CONVENTIONAL MEDICATIONS

Gureev V.V., Polyanskaya O.S., Dolzhikov A.A.

Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy Department of the Kursk State Medical University, Kursk

Experimental ADMA-like pre-eclampsia model in rats was achieved by L-NAME administration from 14 to 21 pregnancy days. Blood pressure elevation, gestational proteinuria, placenta microcirculation impairing, vascular tone dysregulation, and placenta ischemic damage were observed. Endothelial protector's administration, L-norvaline and conventional medications (Amlodipine & Methyldopa) result in the evident correction of the pathological changes in pre-eclampsia model. Despite good results the targeted levels weren't achieved. The maximum effect was in the mixed group (L-norvaline with conventional pre-eclampsia medications). This might be explained by different points of applications and allows to affect many different pathogenesis chains.

Keywords: rats, pre-eclampsia, L-NAME, treatment.

Несмотря на то что имеется современное представление о нескольких ключевых звеньях патогенеза гестоза, в последние годы наибольшее внимание уделяется эндотелиальной дисфункции [3, 15]. Плацентарная ишемия приводит к высвобождению многочисленных плацентарных факторов, которые оказывают серьезное влияние на кровоток и регуляцию сосудистого русла [4]. Эти факторы включают в себя рецептор-1 растворимого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (sFlt-1), аутоантитело рецептора ангиотензина II (тип 1) (AT1-AA) и цитокины (фактор некроза опухоли (TNF- α) [16, 19], которые по очереди формируют масштабную дисфункцию эндотелия материнских сосудов [18]. Эта дисфункция проявляется в качестве усиленного образования таких факторов, как эндотелин, активные формы кислорода (ROS), тромбосан, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-HETE) и повышенная чувствительность к ангиотензину II. Кроме этого, преэклампсия также связана с уменьшенным формированием сосудорасширя-

ющих факторов (окись азота (NO) и простациклина) [8, 9, 10]. Эти изменения в функции сосудов ведут не только к гипертензии, но и к дисфункции многих органов, особенно у женщин с ранним проявлением преэклампсии [18, 20].

В последние годы обнаружено, что концентрация асимметричного диметиларгинина (ADMA) в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией [15] и что повышенные концентрации ADMA - один из предикторов гестоза [17, 18, 19]. ADMA является физиологическим ингибитором NO-синтазы, и поэтому его повышенное содержание в эндотелиальных клетках может служить пусковым моментом к развитию гестоза.

Ранее в нашей лаборатории исследовался целый ряд препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, обладающих эндотелиопротективной активностью при различных NO-дефицитных состояниях [1, 2, 12, 14]. Обнадеживающие результаты при коррекции эндотелиальной дисфункции, в том числе и при ADMA-

подобном гестозе, получены с использованием L-аргинина [2, 12, 14]. Данный препарат значительно снижал или полностью предупреждал развитие патофизиологических явлений. Другим перспективным фармакологическим агентом, обладающим способностью влиять на развитие морфофункциональных нарушений при гестозе, по нашему мнению, является L-норвалин, относящийся к ингибиторам аргиназ. В настоящем исследовании проведено сравнительное изучение возможности коррекции экспериментального гестоза с помощью L-норвалина, а также его комбинаций с препаратами, использующимися с стандартной фармакологической терапии гестоза – метилдопой и амлодипином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились на белых беременных крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилэфир (L-NAME) вводился внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14–20 суток беременности). На 21 сутки беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВ) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВ) – внутривенное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг, с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [11]. Беременные самки были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME ежедневно с 14 по 20 суток беременности; III – с введением на фоне L-NAME L-норвалина (10 мг/кг, внутривентрально) ежедневно с 14 по 20 суток беременности; IV – с введением на фоне L-NAME комбинации амлодипина (0,5 мг/кг) и L-норвалина (10 мг/кг) внутривентрально с 14 по 20 суток беременности; V – с введением на фоне L-NAME комбинации метилдопы ((2x0,43) мг/кг/сут) и L-норвалина (10 мг/кг) внутривентрально с 14 по 20 суток беременности. Исследование микроциркуляции в плаценте 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]. NO-

продуцирующая функция эндотелия оценивалась на основании данных содержания стабильных метаболитов NO – нитрит-ионов NOx в сыворотке крови. Беременность определяли пальпаторно на 14 сутки. Морфологическое исследование плацент проводилось вместе с имплантационным участком рога матки. Гистологические срезы после стандартной заливки материала в парафин изготавливали в строго вертикальном направлении через середину плацентарного диска с захватом всех слоев плаценты и стенки рога матки. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение микропрепаратов, фотопроотоколирование и морфометрию проводили на микроскопе Leica DM4000B с системой видеорегистрации и обработки изображений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствовало увеличение КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у интактных беременных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с $125,0 \pm 6,3$ и $82,0 \pm 5,8$ до $183,1 \pm 9,4$ и $136,7 \pm 7,4$ мм рт.ст. соответственно. Введение блокатора NO-синтазы приводило к значительному снижению показателя микроциркуляции в плаценте с $425,90 \pm 39,55$ до $210,00 \pm 21,08$ ($p < 0,05$), а также к снижению содержания стабильных метаболитов NOx в сыворотке крови с $2,35 \pm 0,21$ мкмоль/дл до $1,33 \pm 0,09$ мкмоль/дл ($p < 0,05$). При микроскопическом исследовании плаценты наблюдаются неравномерное кровенаполнения спонгиозного слоя, вакуольная дистрофия гигантского трофобласта, очаги некроза на границе гигантского трофобласта и децидуальной ткани, дистрофические изменения и малокровие децидуального слоя (рис. 2).

Таким образом, моделирование ADMA-подобной L-NAME-индуцированной преэклампсии в эксперименте у крыс характеризовалось выраженным повышением АД, явлениями эндотелиальной дисфункции, снижением плацентарной микроциркуляции и NO-продуцирующей функции эндотелия, деструктивными изменениями в плаценте.

Введение метилдопы в суточной дозе 0,86 мг/кг приводило к снижению артериального давления, значение которого было близко к целевому ($p < 0,05$), но на соотношение реакций эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазоди-

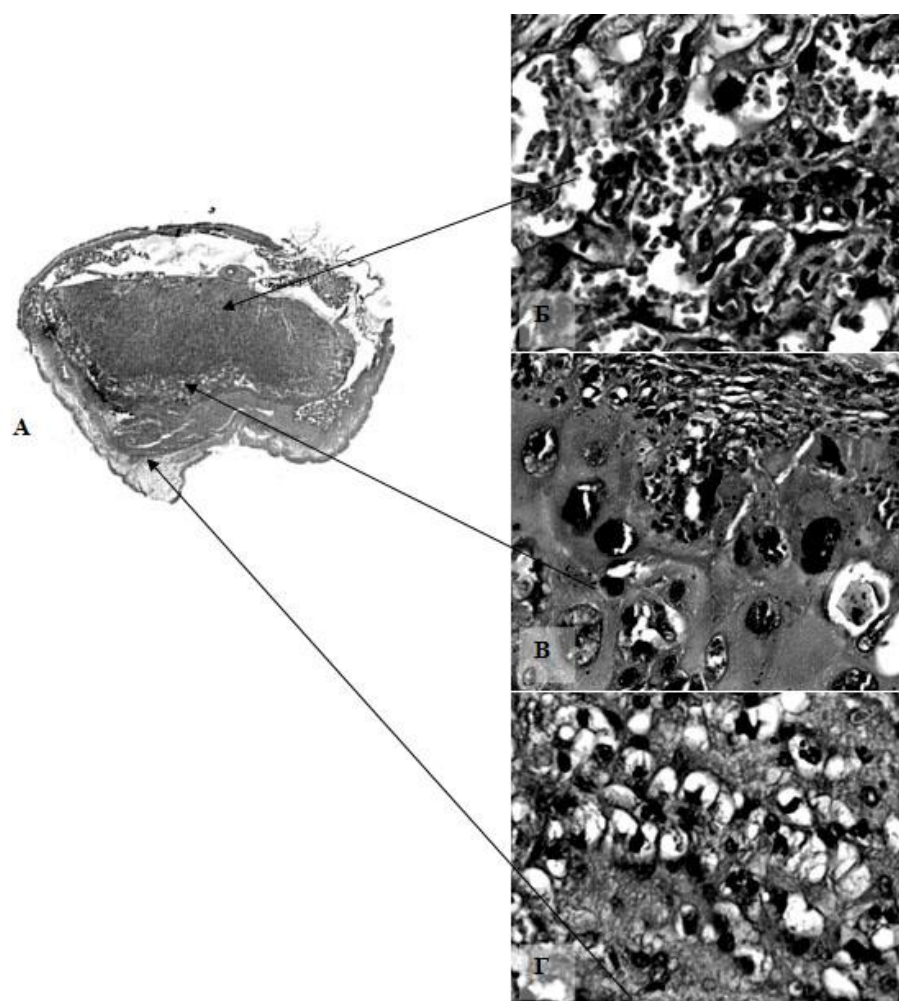


Рис. 1. Строение intactной плаценты.

Примечание: А – плацента на поперечном срезе; Б - спонгиозный слой; В - слой гигантского трофобласта; Г - децидуальная ткань; Окр. гематоксилином и эозином; Микрофото; X 200.

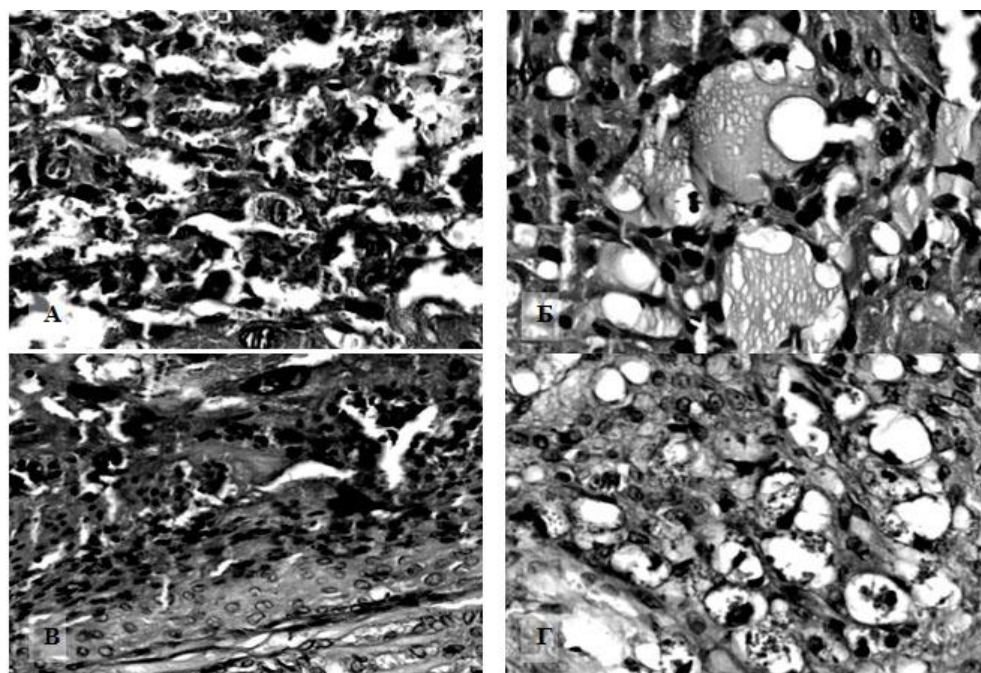


Рис. 2. Патологические изменения при моделировании экспериментального гестоза.

Примечание: А – Неравномерное кровенаполнение спонгиозного слоя; Б - Вакуольная дистрофия гигантского трофобласта; В - Очаги некроза на границе гигантского трофобласта и децидуальной ткани; Г - Дистрофические изменения, малокровие децидуального слоя; Окр. гематоксилином и эозином; Микрофото; X 200.

Таблица

Результаты коррекции L-NAME-индуцированной преэклампсии у крыс ($M \pm m$; $n=10$)

Показатель Группа	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	КЭД усл. ед.	Микроцир- куляция ПЕ	Концентрация нитрит-ионов (NOx) мкмоль/дл
Интактные	125±6,3 ^y	82,0±5,8 ^y	1,28±0,23 ^y	425,9±39,6 ^y	2,35±0,21
L-NAME	183,1±9,4 [*]	136,7±7,4 [*]	3,06±0,32 [*]	210,0±21,1 [*]	1,33±0,09 [*]
L-NAME + метилдопа	135,4±2,8 ^y	101,4±3,8 ^y	2,8±0,01 [*]	242,6±10,9 ^y	1,32±0,09 [*]
L-NAME + амлодипин	165,7±6,8 [*]	123,5±6,3 [*]	1,48±0,21 ^y	202,8±18,5 ^y	1,40±0,09 [*]
L-NAME + L-норвалин	194,5±8,3 [*]	146,4±8,2 [*]	1,51±0,15 ^y	455,7±41,5 ^y	2,10±0,14 ^y
L-NAME + L-норвалин+ ме- тилдопа	120,1±2,9 ^y	92,4±3,3 ^y	1,50±0,25 ^y	394,2±25,8 ^y	2,19±0,17 [*]
L-NAME + L-норвалин+ ам- лодипин	156,3±2,0 ^y	108,9±4,6 ^y	1,69±0,07 ^y	398,6±18,4 ^y	2,11±0,17 [*]

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); микроциркуляция в плаценте (Пер/ед); концентрация нитрит-ионов (NOx);

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных;

^y - $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME.

латации существенного влияния не оказывало (табл.).

В группах животных с использованием амлодипина в дозе 0,5 мг/кг наблюдалась иная динамика исследуемых показателей. Отмечено улучшение взаимоотношений реакций эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации до уровня, статистически не отличимого от группы интактных животных (КЭД 1,48±0,21). Артериальное давление имело тенденцию к снижению, однако статистически отличимого уровня от группы нелеченых животных не достигало (табл.).

Курсовое пероральное назначения метилдопы в суточной дозе 0,86 мг/кг и амлодипина в дозе 0,5 мг/кг не предотвращало снижение микроциркуляции, вызванное моделированием L-NAME-индуцированного гестоза, и ее уровень составил 242,6±10,9 и 202,8±18,47 ПЕд соответственно, что достоверно не отличалось от значений у беременных самок с моделированием гестоза (237,5±38,2 ПЕд) и было существенно ниже значений микроциркуляции у интактных беременных крыс (425,9±39,6 ПЕд).

Обнаружено, что метилдопа в суточной дозе 0,86 мг/кг и амлодипин 0,5 мг/кг не восстанавливают уровень нитрит-ионов. При этом следует отметить, что в экспериментах, выполненных ранее в нашей лаборатории на самцах, обнаружена

аналогичная закономерность, что говорит об отсутствии у амлодипина прямого влияния на нитритергическую систему.

Морфологические исследования обнаружили снижение ишемических изменений в плаценте под влиянием метилдопы и амлодипина.

Обнаружено, что L-норвалин в дозе 10 мг/кг не предотвращал развитие гипертензии при L-NAME-индуцированном гестозе у беременных крыс, цифры САД и ДАД были достоверно выше соответствующих показателей интактных беременных животных во всех сериях экспериментов (табл.), но снижал КЭД до 1,51±0,15, тогда как в группе беременных самок, получавших L-NAME, он составлял 3,06±0,32. При биохимическом исследовании сыворотки крови обнаружено предотвращение снижения содержания стабильных метаболитов NO у групп животных, леченных L-норвалином, уровень которых составил 2,10±0,14 мкмоль/дл. Курсовое назначение L-норвалина 10 мг/кг вызывало существенное улучшение микроциркуляции до средних значений 455,7±41,5 ПЕд, что было достоверно выше, чем у беременных самок с гестозом ($p < 0,05$) (табл.).

Морфологическая картина в плаценте у животных, получавших L-норвалин, в наибольшей степени приближалась к группе интактных животных (рис. 3).

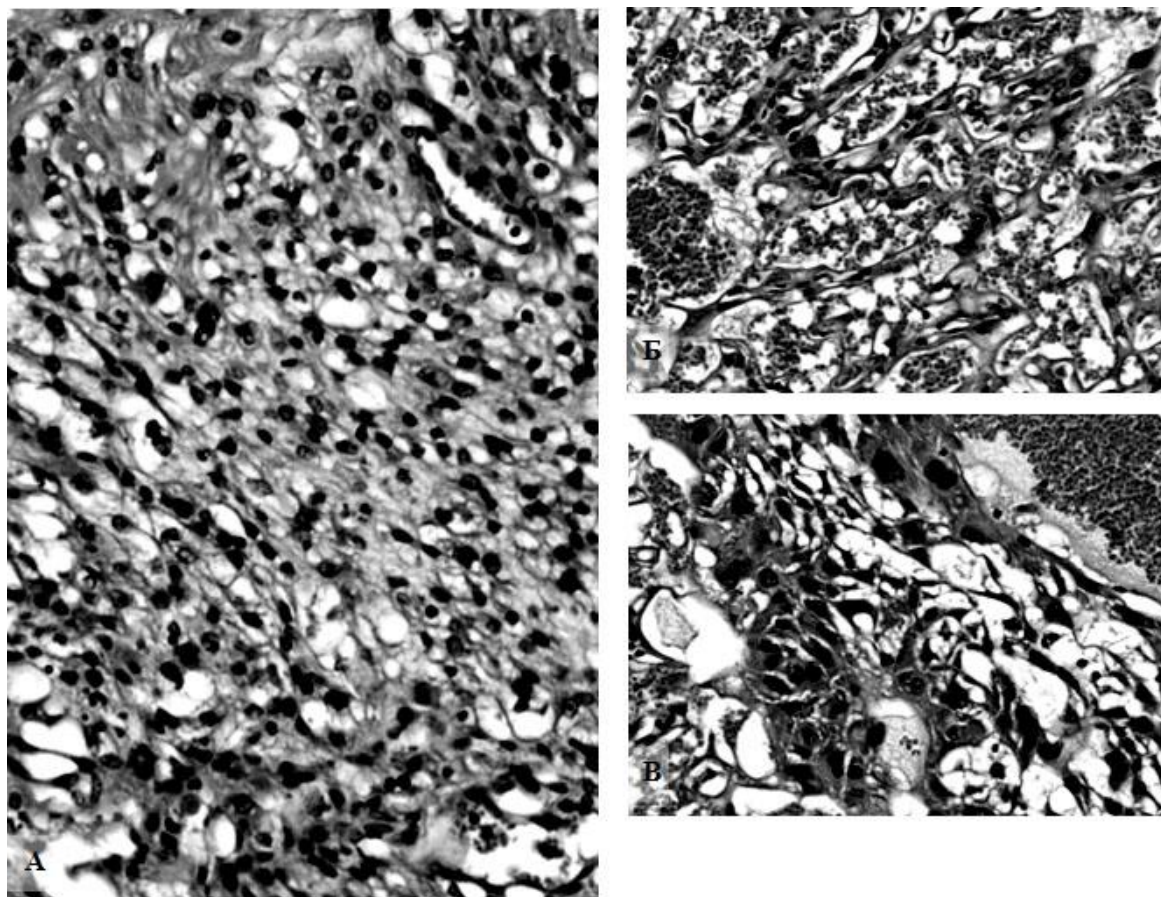


Рис. 3. Морфологическая картина плаценты при лечении экспериментального гестоза L-норвалином.

Примечание: А – Децидуальный слой: мономорфная структура, отсутствие дистрофических изменений; Б - Равномерное кровенаполнение спонгиозного слоя; В - Отсутствие дистрофических изменений трофобласта; Окр. гематоксилином и эозином; Микрофото; X 200.

В связи с вышеизложенным в последующих исследованиях нами изучено влияние традиционных гипотензивных препаратов амлодипина (0,5 мг/кг) и метилдопы (0,86 мг/кг) в сочетании с L-норвалином при моделировании L-NAME-индуцированного гестоза у крыс.

В первую очередь обращает на себя внимание тот факт, L-норвалин, не обладая собственным гипотензивным эффектом в комбинации как с метилдопой, так и с амлодипином, потенцировал их гипотензивные эффекты. Следует обратить внимание, что наиболее эффективное снижение артериального давления по сравнению со всеми сериями экспериментов наблюдалось при сочетании применения L-норвалина и метилдопы (табл.).

Сочетанное использование L-норвалина 10 мг/кг и метилдопы 0,86 мг/кг, L-норвалина 10 мг/кг и амлодипина 0,5 мг/кг, как представлено в табл., оказывало выраженное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного гестоза. При этом КЭД составил $1,62 \pm 0,1$ и $1,69 \pm 0,07$ соответственно. При использовании L-норвалина в комбинациях с метилдопой и амлодипином показатели микроциркуляции находились на уровне интактных живот-

ных и происходило практически полное восстановление концентрации нитрит-ионов в плазме крови.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что длительное, в течение 7 суток внутрибрюшинное введение блокатора NO-синтазы L-NAME вызывает у беременных самок крыс комплекс изменений, ассоциированных с NO-дефицитной эндотелиальной дисфункцией. На 7 сутки развивалась выраженная гипертензия, в более чем 2 раза увеличивался коэффициент эндотелиальной дисфункции, происходило снижение показателей плацентарной микроциркуляции, снижение конечных метаболитов NO в плазме и наблюдались четко выраженные морфологические изменения в плаценте при микроскопическом исследовании. Описанный симптомокомплекс можно соотнести с развитием гестоза в клинических условиях.

Использование для коррекции АДМА-подобного гестоза в эксперименте препаратов, входящих в стандартную схему лечения гестоза, приводило к некоторой коррекции возникающих патологических изменений. При введении центрального $\alpha 2$ -адреностимулятора метилдопы происходило эффективное снижение артериального

давления, как систолического, так и диастолического, уменьшение протеинурии. При морфологическом исследовании плаценты и почек выявлено отсутствие деструктивных повреждений ишемического генеза, которые наблюдались в группе нелеченых животных. Нужно отметить, что механизм действия метилдопы не является NO-заинтересованным. Это подтверждается отсутствием влияния на NO-продуцирующую функцию эндотелия и взаимоотношением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазорелаксации. Гипотензивный эффект связан со стимуляцией центральных симпатических ядер, что приводит к уменьшению периферического тонуса сосудов. Это подтверждает утверждение о вовлечении в патологический процесс при ADMA-подобном гестозе не только NO-синтезирующей системы, но и других нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

Введение пролонгированной формы антагониста Ca^{2+} каналов дигидропиридинового ряда амлодипина приводило к коррекции взаимоотношения эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых механизмов вазодилатации, уменьшению протеинурии и устранению деструктивных повреждений в плаценте и почках. Механизм действия амлодипина связан с активированием супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках, что блокирует разрушение NO [6, 14]. Имеются литературные данные об улучшении эндотелийзависимой вазодилатации за счет увеличения уровня NO и увеличения уровня эндотелиальной NO-синтазы [3, 8]. Кроме того, антагонисты Ca^{2+} оказывают ангиопротективный эффект, обусловленный снижением тока Ca^{2+} через L-каналы.

Таким образом, введение животным препаратов, входящих в стандарты лечения гестоза, для коррекции дисфункции эндотелия при ADMA-подобном гестозе приводит к улучшению отдельных показателей и не приводит к достижению целевого уровня. Становится понятным, что дальнейший поиск подходов к коррекции основного патогенетического звена гестоза требует применения фармакологических агентов с доказанной эндотелиопротективной активностью или использования их в сочетании с препаратами, входящими в стандартную терапию.

Введение животным фармакологического агента, увеличивающего количество субстрата для синтеза NO, ингибитора аргиназы L-норвалина приводило к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальном ADMA-подобном гестозе. Наблюдалось восстановление взаимоотношения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазорелаксации, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндоте-

лия, уменьшение протеинурии. При морфологическом исследовании гистологическая картина в плацентарной ткани приближалась к таковой в группе интактных животных. Механизм действия L-норвалина объясняется его структурным сходством с орнитином, являющимся одним из продуктов метаболизма цикла мочевины. L-норвалин, ингибируя орнитинтранскарбамилазу, приводит к избыточному накоплению орнитина, который, в свою очередь, ингибирует аргиназу [15]. NOS и аргиназа конкурируют за общий субстрат, это приводит к увеличению возможности использования L-аргинина для синтеза NO. Кроме этого, L-норвалин ингибирует аргининосукцинатсинтазу [15], что приводит к усилению синтеза L-аргинина из цитрулина. В конечном итоге механизм действия сводится к восстановлению NO-синтезирующей функции и уменьшению дисфункции эндотелия.

Более выраженные эффекты при коррекции морфофункциональных нарушений в условиях ADMA-подобного экспериментального гестоза фармакологическим агентом с доказанной эндотелиопротективной активностью и препаратами, входящими в стандартную терапию, связаны с различными точками приложения механизма действия препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюшкова Е.Б., Паишков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008. – Т. 71, № 3. – С. 23–25.
2. Залозных Я.И., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. и др. Применение L-аргинина в комплексе с амлодипином и индапамидом при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции // Кубанский науч. мед. вестн. – 2007. – № 1-2. – С. 52–55.
3. Корокина Л.В., Граник В.Г., Макаров В.А. и др. Изучение эффектов синтетических доноров оксида азота при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции // Кубанский науч. мед. вестн. – 2006. – № 9. – С. 141–145.
4. Кулида Л.В., Панова И.А., Перетятко Л.П. Роль плацентарных факторов в формировании перинатальной патологии при различных степенях гестоза // Архив патологии. – 2005. – № 1. – С. 17–25.
5. Корокина Л.В., Колесник И.М., Покровский М.В. и др. Фармакологическая коррекция L-патеиндуцированного дефицита оксида азота рекомбинантным эритропозитином // Кубанский науч. мед. вестн. – 2009. – № 9. – С. 66–69.
6. Крукиер И.И. Процессы радикалообразования в плаценте при плацентарной недостаточности // Росс. вестник акуш. и гинекологии. – 2004. – № 4. – С. 6–8.

7. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлёв В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 6. – С.3-5.
8. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Содержание оксида азота и эндотелина в пуповине и плодных оболочках при преждевременных родах // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 164.
9. Марков Х.М. О регуляции деятельности сердца системой L-аргинин–оксид азота // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 9–11.
10. Мозговая Е.В., Мальшиева О.В., Иващенко Т.Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. рекомендации. – СПб., 2003. – 345 с.
11. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте // Кубанский науч. мед. вестн. – 2006. – Т. 91, № 10. – С. 72–77.
12. Покровский М.В., Покровская Е.Г., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота // Эксперим. и клин. фармакология. – 2008. – Т. 71. № 2. – С. 29–31.
13. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В. и др. Фармакологическая коррекция L-аргинином ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней при экспериментальной преэклампсии // Кубанский науч. мед. вестн. – 2010. – № 1. – С. 85-92.
14. Ming X.F., Pajapakse A.G., Carvas J.M. et al. Inhibition of S6K1 accounts partially for the anti-inflammatory effects of the arginase inhibitor L-norvaline // BMC Cardiovascular Disorders. – 2009. – Vol. 9, N12. – P. 1147-1203.
15. Pope A.J., Karuppiiah K., Cardounel A.J. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production // Pharmacol Res. – 2009 – Vol. 60, N6. – P. 461-465.
16. Sasayama S., Ishii N., Ishikura F. et al. Men's Health Study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease // Circ. – 2003. – Vol. 67. – P. 656-659.
17. Savvidou M.D. et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511 – 1517.
18. Smith C.L. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGf expression, and cell phenotype // Biochemical & Biophysical Research Communications. – 2003. – Vol. 308. – P. 984 – 989.
19. Speer P.D. et al. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 198, N 1. – P. 112 – 117.