

**Уровень натрийуретического пептида типа С в зависимости
от генотипов (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота**

Группа сравнения	4a/4b генотип, медиана [5; 95-й процентиля]	4b/4b генотип, медиана [5; 95-й процентиля]
Соматически здоровые лица, n=27	7,0 [5,3; 11,7] $p_4=0,152$	6,5 [4,3; 8,5]
Больные АГ, n=35	13,2 [9,9; 19,6] $p_1<0,001$; $p_4<0,001$	7,9 [7,5; 13,2] $p_1=0,011$
Больные ХОБЛ, n=35	15,2 [11,1; 18,7] $p_1<0,001$; $p_2=0,186$ $p_6<0,001$	8,5 [6,9; 11,1] $p_1=0,002$; $p_2=0,403$
Больные ХОБЛ+АГ, n=40	17,8 [13,4; 29,5] $p_1<0,001$; $p_2<0,001$ $p_3=0,024$; $p_4<0,001$	9,1 [7,9; 19,2] $p_1<0,001$; $p_2=0,007$ $p_3=0,226$
	H (df=2; n=53)=12,83 $p_5=0,002$	H (df=2; n=53)=5,62 $p_5=0,060$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (Mann-Whitney test);
 p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных гипертонической болезнью (Mann-Whitney test);
 p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных хронической обструктивной болезнью легких (Mann-Whitney test);
 p_4 – уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b;
 p_5 – уровень статистической значимости межгрупповых различий в группах больных АГ, ХОБЛ, ХОБЛ+АГ с одинаковым генотипом (Kruskal-Wallis ANOVA test).

артериальной гипертензии не оказывает, но наличие дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ может явиться предпосылкой для развития артериальной гипертензии.

при артериальной гипертензии // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – № 2 (108). – С. 7–10.

4. Зарубина Е. Г., Мишина Е. А., Осадчук М. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 31–34.

5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

6. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб: изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

2. Бродская Т. А., Невзорова В. А., Гельцер Б. И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76–84.

3. Васькина Е. А., Пустоветова М. Г., Рожнова О. М., Дёмина Л. М., Цырендоржиев Д. Д. Роль нейтрофилов и прооксидантного потенциала крови в развитии эндотелиальной дисфункции

Поступила 2.07.2013

О. С. ПОЛЯНСКАЯ, М. В. ПОКРОВСКИЙ

КОРРЕКЦИЯ L-НАМЕ-ИНДУЦИРОВАННОГО ГЕСТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗ L-НОРВАЛИНА И ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СТАНДАРТНУЮ СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ

*Кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО
Белгородского национального исследовательского университета,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73. E-mail: aquarel87@mail.ru*

Моделирование экспериментального L-NAME-индуцированного гестоза осуществляли путем введения L-NAME крысам с 14-е по 20-е сутки беременности. У животных наблюдались повышение артериального давления, протеинурия, нарушение микроциркуляции в плаценте, нарушение регуляции сосудистого тонуса и деструктивные изменения в плаценте ишемического генеза. Введение L-норвалина (10 мг/кг) и препаратов, входящих в стандартную терапию гестоза второй половины беременности (метилдопа 0,086 г/кг/сут. и амлодипин 0,5 мг/кг), приводило к выраженной коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании экспериментального гестоза, однако целевого уровня не достигало. Наибольший эффект наблюдался при сочетанном использовании L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную терапию гестоза. Это объясняется различными точками приложения механизмов действия исследуемых препаратов и позволяет воздействовать на большее количество патогенетических звеньев.

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

O. S. POLJANSKAJA, M. V. POKROVSKY

CORRECTION OF EXPERIMENTAL L-NAME-INDUCED PRE-ECLAMPSY BY INHIBITOR OF ARGINASE L-NORVALINE AND ITS COMBINATIONS WITH PREPARATIONS OF STANDARD TREATMENT SCHEME

Pharmacology and pharmaceutic school departmet of Belgorod national research university, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str., 85; tel. (4722) 30-13-73. E-mail: aquarel87@mail.ru

Experimental L-NAME-induced pre-eclampsia model in rats was achieved by L-NAME administration from 14 to 20 pregnancy days. Blood pressure elevation, gestational proteinuria, placenta microcirculation impairing, vascular tone dysregulation, and L-norvaline (10 mg/kg) and conventional medications (methyldopa 0,086 mg/kg/day & amlodipine 0,5 mg/kg) result in the evident correction of the pathological changes in pre-eclampsia model. Despite good L-norvaline with conventional pre-eclampsia medications). This might be explained by different points of applications and allows to affect many different patho-genesis chains.

Key words: rats, pre-eclampsia, L-NAME, treatment.

Введение

В связи с тем что этиология и патогенез гестоза в настоящее время остаются до конца не выясненными, актуальной проблемой до сих пор является поиск эффективных методов лечения этого осложнения беременности.

Многочисленные факты свидетельствуют о том, что клинические проявления гестоза обусловлены развитием патологических изменений в эндотелии кровеносных сосудов, которые связаны с нарушением регуляции их тонуса и реологических свойств крови [4]. В последние годы обнаружено, что пусковым моментом развития данной патологии может являться повышение концентрации в материнской плазме метилированных аналогов L-аргинина: асимметричного диметиларгинина (ADMA) и монометиларгинина (L-NMMA) [11], являющихся эндогенными ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Сегодня принципы терапии гестоза заключаются в создании лечебно-охранительного режима, восстановлении функции жизненно важных органов, быстром и бережном родоразрешении. Восстановление функции жизненно важных органов наряду с гипотензивной (антагонисты кальция, β -блокаторы, центральные адреномиметики, спазмолитические препараты), инфузионно-трансфузионной и дезинтоксикационной терапией, нормализацией водно-солевого обмена, реологических и коагуляционных свойств крови, улучшением маточно-плацентарного кровотока включает в себя нормализацию структурно-функциональных свойств клеточных мембран [5]. Однако существующие принципы терапии гестоза формировались без учета целенаправленной коррекции NO-продуцирующей функции эндотелия.

С учетом того, что в настоящее время ключевую роль в патогенезе гестоза отводят эндотелиальной

дисфункции, перспективным направлением воздействия на фармакологическую мишень «ADMA-eNOS» является использование ингибиторов аргиназ. Механизм действия данных веществ заключается в блокировании фермента аргиназы, а следовательно, в нарушении превращения L-аргинина в орнитин и мочевины. Таким образом, большее количество L-аргинина расщепляется под действием NO-синтазы с образованием оксида азота. В конечном итоге механизм действия сводится к восстановлению NO-синтезирующей функции и уменьшению дисфункции эндотелия [10].

Среди фармакологических агентов, планируемых к комплексному изучению в контексте вышеизложенного, предполагается исследование эффективности ингибитора аргиназы L-норвалина (производства «WIRUD JmgH», Гамбург), центрального α -адреномиметика метилдопы (допегит производства «Egis», Венгрия) и блокатора кальциевых каналов амлодипина (амлотоп производства «Макизфармы», Россия), а также их сочетанного применения.

Исследование поддержано Грантом на поддержку научных исследований в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы», соглашение № 14.132.21.1337.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 350 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим вивария Белгородского государственного университета. В ходе эксперимента животные содержались в условиях стандартной экспериментальной биологически чистой комнаты, температура воздуха составляла 22–24° С, освещение – 12 ч/12 ч светлый/

темный цикл, все крысы получали гранулированный корм и фильтрованную водопроводную воду. Все исследования проводили в одно и то же время суток во второй половине дня с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Для формирования групп беременных животных с заданными сроками находящимися на раздельном содержании самкам (3 животных) подсаживали самцов (2 животных) на 24 часа. Затем животных рассаживали и через 14 суток в условиях эфирного сна пальпаторно определяли наличие беременности. В наших экспериментах беременность наступала в 30–40%. ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут. в течение семи дней (14–20-е сутки беременности).

Дизайн эксперимента состоит из следующих блоков:

1. Контрольная группа (животные с пероральным введением NaCl в эквивалентных дозах с 14-е по 20-е сутки беременности).
2. Моделирование экспериментального L-NAME-индуцированного гестоза (животные с внутривентральным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг/сут. с 14-е по 20-е сутки беременности).
3. Оценка эффективности коррекции морфофункциональных нарушений с использованием метилдопы (0,086 г/кг/сут.), амлодипина (0,5 мг/кг).
4. Оценка эффективности коррекции морфофункциональных нарушений с использованием ингибитора аргиназы L-норвалина (10 мг/кг).
5. Оценка эффективности коррекции морфофункциональных нарушений с использованием комбинации ингибитора аргиназы L-норвалина (10 мг/кг) с метилдой (0,086 г/кг/сут.) и амлодипином (0,5 мг/кг).

Развитие эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами и их комбинациями оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [6].

Для получения данных о состоянии микроциркуляции в плаценте использовали оборудование производства компании «Bioracsystems»: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и инвазивным игольчатым датчиком TSD144, который устанавливался непосредственно на проекцию плацентарного диска. Регистрация и обработка результатов ЛДФ производились с помощью программы «AcqKnowledge версии 3.8.1»; значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд) – среднее из 5 измерений в точках на расстоянии 1 мм от края плацентарного диска.

Сбор мочи у intactных и опытных групп крыс проводился с использованием специальных метаболических клеток. Животное помещалось в клетку на 12 часов с обеспечением свободного доступа к воде.

Для определения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции использована модификация метода определения стабильных метаболитов NO, позволяющая после депротеинизации сыворотки крови проводить одноэтапное количественное определение суммарных нитратов и нитритов. Уровень экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (e-NOS) определяли в клеточном лизате по методу Хендрикса (В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова, 2002).

Для морфологического подтверждения развития моделируемых патологических процессов и комплек-

сной оценки эффективности препаратов проведено гистологическое исследование (во всех сериях эксперимента), почек и плаценты. Иммуногистохимическим исследованием определяли экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Результаты исследования

При введении L-NAME беременным самкам наблюдались морфофункциональные изменения, по своим проявлениям соответствующие критериям клинической картины гестоза у женщин. Блокада NO-синтазы, вызванная 7-дневным введением L-NAME беременным крысам, приводила к статистически значимому ($p < 0,05$) повышению систолического и диастолического АД: 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, нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствуют результаты сосудистых проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин) и эндотелийнезависимое (нитропруссид натрия) расслабление и увеличение КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у intactных беременных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p < 0,05$).

Моделирование гестоза приводило к значительному снижению показателя микроциркуляции в плаценте: с $425,90 \pm 39,55$ до $237,50 \pm 38,18$ ПЕд ($p < 0,05$).

При анализе мочи обнаружено умеренно выраженное увеличение протеинурии со значением $1,88 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,05$).

Обнаружено, что моделирование L-NAME-индуцированного гестоза приводило к резкому снижению экспрессии eNOS и содержания нитрит-ионов (NOx), соответственно в 1,9 и 1,8 раза.

Гистологическая картина почек у intactных беременных крыс (21-е сутки беременности) была следующей: клубочки умеренно полнокровны, базальная мембрана не утолщена, воспалительные изменения в интерстиции клубочков и пирамид отсутствуют; спастические и гипертрофические изменения мелких артерий и артериол не обнаружены.

При гистологическом исследовании плаценты intactных беременных крыс отмечаются равномерное кровенаполнение капилляров ворсин и межкапиллярных пространств, относительно мономорфная структура трофобласта, непрерывность перехода от ворсинчатого слоя в трофобластический слой. Экспрессия eNOS в плаценте у intactных животных выявляется в капиллярах ворсин, преимущественно на низком и среднем уровнях, а также в мелких сосудах трофобластического и децидуального слоев. По результатам количественного анализа удельная площадь иммунореактивного вещества при реакции на eNOS составила $5,4 \pm 0,2\%$.

Морфологическая картина плаценты при L-NAME-индуцированном гестозе проявлялась в виде ишемии ворсин и интервиллезных пространств и сплывании эндотелия в сосудах плаценты. В отдельных случаях это приводило к появлению очагов некроза децидуальных клеток в ткани плаценты. На внешней поверхности плаценты наблюдали массивные отложения фибрина. При иммуногистохимическом исследовании в данной серии экспрессия eNOS в эндотелии капилляров практически не выявлялась.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что внутривентральное введение L-NAME с 14-е по 20-е сутки беременности в дозе 25 мг/кг вызывает

у крыс комплекс функциональных, биохимических и морфологических изменений, связанных с развитием дефицита NO вследствие блокады NO-синтазы. Описанный симптомокомплекс соответствует патофизиологическим нарушениям, возникающим при развитии гестоза у беременных женщин.

Введение метилдопы в суточной дозе 0,086 г/кг приводило к снижению артериального давления, значение которого было близко к целевому ($p < 0,05$), но на соотношение реакций эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации существенного влияния не оказывало (таблица).

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, сопоставимого с уровнем в группе интактных животных (КЭД $1,48 \pm 0,21$). Артериальное давление имело тенденцию к снижению, однако статистически значимого отличия от уровня контрольной группы животных не достигало (таблица).

Метилдопа (0,086 г/кг/сут.) и амлодипин (0,5 мг/кг) не предотвращали снижения микроциркуляции и не восстанавливали уровень нитрит-ионов и экспрессию eNOS, однако приводили к нормализации протеинурии (таблица).

Морфологические исследования обнаружили снижение ишемических изменений в почках и плаценте под влиянием метилдопы и амлодипина. Мелкие арте-

рии коркового вещества почки с умеренными признаками гипертрофии мышечного слоя. Капилляры почечных клубочков полнокровны, базальные мембраны не утолщены, отмечалась некоторая гиперплазия клеток темного пятна. Не наблюдались клиновидные участки некроза, атрофии паренхимы с коллапсом стромы, ее лимфоидной инфильтрацией. Отсутствовали диффузные изменения почечных телец в виде сморщивания, гиалиноза и склероза, гиалиноз и склероз артерий. Морфологическая картина плаценты при L-NAME-индуцированном гестозе на фоне применения метилдопы и амлодипина отличалась от таковой в группе контрольных животных менее выраженными некротическими явлениями в плаценте и уменьшением фибринозных отложений на внешней ее поверхности.

Обнаружено, что L-норвалин в дозе 10 мг/кг не предотвращал развития артериальной гипертензии при моделировании L-NAME-индуцированного гестоза у крыс (таблица), но снижал КЭД до $1,51 \pm 0,15$. Снижение КЭД на фоне сохранения артериальной гипертензии свидетельствует, с одной стороны, о том, что КЭД имеет самостоятельное значение, а с другой – о том, что L-NAME-индуцированный гестоз вовлекает в патогенетический процесс не только нитроергическую систему, но и все элементы гуморального и нейрогенного контуров регуляции системы кровообращения.

Введение L-норвалина (10 мг/кг) вызывало существенное улучшение уровня микроциркуляции до средних значений $455,7 \pm 41,5$ ПЕд, что было достоверно

Результаты исследования эффективности комбинированного использования L-норвалина (10 мг/кг) с метилдопой (0,086 г/кг/сут.) и амлодипином (0,5 мг/кг) при моделировании L-NAME-индуцированного гестоза ($M \pm m$; $n=10$)

Показатель Группа	САД, мм рт. ст. ДАД, мм рт. ст.	КЭД, усл. ед.	Микроциркуляция, ПЕд	Протеинурия (г/л)	Концентрация нитрит-ионов, мкмоль/дл	Экспрессия eNOS, %
Интактные	$125 \pm 6,3$ $82,0 \pm 5,8$	$1,28 \pm 0,23$	$425,9 \pm 39,6$	$0,90 \pm 0,1$	$2,35 \pm 0,21$	$112,2 \pm 6,99$
L-NAME	$183,1 \pm 9,4^*$ $136,7 \pm 7,4^*$	$3,06 \pm 0,32^*$	$210,0 \pm 21,1^*$	$1,88 \pm 0,19^*$	$1,33 \pm 0,09^*$	$61,4 \pm 4,46^*$
L-NAME+ метилдопа	$135,4 \pm 2,8^x$ $101,4 \pm 3,8^x$	$2,8 \pm 0,01$	$242,6 \pm 10,9$	$0,96 \pm 0,06^x$	$1,32 \pm 0,09$	$64,5 \pm 3,01$
L-NAME+ амлодипин	$165,7 \pm 6,8$ $123,5 \pm 6,3$	$1,48 \pm 0,21^x$	$202,8 \pm 18,5$	$0,79 \pm 0,11^x$	$1,40 \pm 0,09$	$66,4 \pm 3,76$
L-NAME + L-норвалин	$194,5 \pm 8,3$ $146,4 \pm 8,2$	$1,51 \pm 0,15^x$	$455,7 \pm 41,5^x$	$0,90 \pm 0,06^x$	$2,10 \pm 0,14^x$	$108,9 \pm 5,41^x$
L-NAME + метилдопа+ L-норвалин	$120,1 \pm 2,9^x$ $92,4 \pm 3,3^x$	$1,50 \pm 0,25^{xy}$	$394,2 \pm 25,8^{xy}$	$1,04 \pm 0,04^x$	$2,19 \pm 0,17^{xy}$	$112,6 \pm 4,57^{xy}$
L-NAME + амлодипин + L-норвалин	$156,3 \pm 2,0^{xy}$ $108,9 \pm 4,6^{xy}$	$1,69 \pm 0,07^x$	$398,6 \pm 18,4^{xy}$	$0,98 \pm 0,11^x$	$2,11 \pm 0,17^{xy}$	$116,1 \pm 5,77^{xy}$

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.);

КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у. е.);

* – $p < 0,05$ в сравнении с интактными беременными самками;

^x – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME;

^y – $p < 0,05$ в сравнении с монотерапией препаратами стандартной терапии гестоза.

выше, чем у беременных самок с гестозом ($p < 0,05$). Обнаружено, что L-норвалин вызывал нормализацию протеинурии, увеличение экспрессии eNOS (таблица) и практически полностью восстанавливал содержание нитрит-ионов (NOx) до значений у интактных животных (таблица).

При морфологическом исследовании почек и плаценты также обнаружен протективный эффект L-норвалина. Мелкие артерии коркового вещества почки без признаков гипертрофии мышечного слоя. Капилляры почечных клубочков полнокровны, базальные мембраны не утолщены, симптом «проволочных петель» отсутствует. При морфологическом исследовании плаценты на внешней поверхности наблюдались слабые отложения фибрина, ворсины и интервиллезные пространства полнокровны.

Сочетанное использование L-норвалина с препаратами стандартной гипотензивной терапии гестоза, как представлено в таблице, оказывало выраженное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного гестоза. Использование L-норвалина в комбинации с метилдопой не приводило к изменению КЭД по сравнению с его монотерапией, но оставляло значение КЭД ниже по сравнению с нелечеными животными. При комбинированном применении L-норвалина и препаратов стандартной гипотензивной терапии гестоза амлодипина и метилдопы, которые в монотерапии не улучшали микроциркуляцию в плаценте, наблюдалось потенцирование эффектов, что выразилось в повышении значений показателей микроциркуляции до уровня интактных животных (таблица). Комбинированное использование L-норвалина с метилдопой и амлодипином у животных с моделированием L-NAME-индуцированного гестоза нормализовывало протеинурию, практически полностью восстанавливало концентрацию нитрит-ионов и показатели экспрессии eNOS до уровня интактных животных (таблица).

При морфологическом исследовании почек и плаценты также обнаружен протективный эффект комбинированного использования L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную гипотензивную терапию гестоза. Гистологическая картина почек и плаценты животных, получавших комбинированное лечение, была сопоставима с картиной интактных животных.

Удельная площадь иммунореактивного вещества при реакции на eNOS в серии комбинированного использования L-норвалина и метилдопы не отличалась от площади интактного уровня и составила $5,1 \pm 0,1\%$.

Обсуждение

Изучение возможностей фармакологической коррекции нарушений, возникающих при гестозе в эксперименте, требует выбора патофизиологической модели данной патологии с созданием наиболее приближенных условий к клинической ситуации. Принимая этот факт во внимание, установление взаимосвязи фармакологических изысканий с формированием объективной методологии оценки явилось начальным этапом наших исследований, которые были посвящены разработке методологических подходов к экспериментальному моделированию гестоза.

Многочисленные факты свидетельствуют о том, что клинические проявления преэклампсии, изменения реактивности кровеносных сосудов, включая ангиоспазм и мультиорганную патологию, обусловлены развитием патологических изменений в эндотелии

кровеносных сосудов [2, 5, 15]. Высказано предположение, что в развитии структурных и функциональных изменений эндотелия кровеносных сосудов наряду с генетическими, иммунологическими и диетическими факторами важную роль играют окислительный стресс и недостаточность оксида азота. Основным источником факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия, является плацента. Гипоксия и окислительный стресс, развившиеся в плаценте, способствуют ее физиологической дисфункции, активации циклооксигеназы (COX-2), усиленному образованию простагландинов, тромбоксанов и эндотелина-1 [1, 14]. Эти соединения способны вызвать дисфункцию эндотелия в организме матери, связанную с усиленным образованием вазоконстрикторов (тромбоксана, эндотелина и т. д.), снижением синтеза релаксантов (NO, простациклина, и т. д.) и их стимуляторов – эстрогенов, повреждением эндотелия кровеносных сосудов, развитием ангиоспазма и нарушением фетоплацентарного кровообращения. Считается, что дефицит NO обусловлен преобразованием его в пероксинитрит или же снижением активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Пусковым моментом патогенеза преэклампсии может служить повышенное содержание в эндотелиальных клетках эндогенного ингибитора NO-синтазы асимметричного диметиларгинина (ADMA). Асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) конкурируют с L-аргинином, субстратом NOS. В плазме концентрация ADMA более чем в десять раз выше, чем L-NMMA, и поэтому считается биологически более значимой [15].

Аргиназа конкурирует с NOS за общий субстрат L-аргинин. NOS и аргиназа функционально связаны также и через N^G -гидрокси-L-аргинин (NOHA), образующийся как промежуточное звено в реакции катализа NOS. Хотя сродство L-аргинина намного более высоко для NOS ($K_m = 2\text{--}20 \mu\text{M}$), чем для аргиназы ($K_m = 1\text{--}5 \text{ mM}$), но максимальная активность аргиназы в тысячу раз превышает таковую у NOS. Оба фермента могут reciprocally регулировать активность друг друга [10]. В проведенных ранее исследованиях метаболизма L-аргинина активированными макрофагами было выявлено, что большинство аргинина расходуется для продукции мочевины, а не NO, и что ингибирование аргиназы или дополнение культуральных сред с L-аргинином приводило к увеличению синтеза оксида азота [7]. Кроме того, ингибирование аргиназы стимулирует синтез NO в эндотелиальных клетках [10]. По данным ряда авторов, за счет своей высокой активности и способности блокировать действие NOS аргиназа способствует нарушению продукции оксида [10, 14], что непременно ведет к развитию дисфункции эндотелия.

Один из самых мощных ингибиторов аргиназы – L-норвалин (2-аминопентановая кислота), который является неметаболизирующимся аналогом L-валина [10]. Выраженный ингибирующий эффект на аргиназу, биологическая безопасность делают L-норвалин привлекательным для исследования его способности корректировать ADMA-подобное состояние в эксперименте у беременных животных. Механизм действия L-норвалина объясняется его структурным сходством с орнитиним, являющимся одним из продуктов метаболизма цикла мочевины. L-норвалин, ингибируя орнитинтранскарбамилазу, приводит к избыточному накоплению орнитина, который, в свою очередь, ингибирует аргиназу.



Схема воздействия ингибитора аргиназы L-норвалина на фармакологическую мишень «ADMA-eNOS»

Вследствие того, что NOS и аргиназа конкурируют за общий субстрат, это приводит к увеличению возможности использования L-аргинина для синтеза NO. Кроме этого L-норвалин ингибирует аргининосукцинатсинтазу, что приводит к усилению синтеза L-аргинина из цитрулина. В конечном итоге механизм действия сводится к восстановлению NO-синтезирующей функции и уменьшению дисфункции эндотелия (рисунок).

Можно предположить, что усиление продукции NO в эндотелии системных сосудов приведет к снижению клинических проявлений гестоза, а при нормализации NO-продуцирующей функции в плаценте улучшится микроциркуляция в ее ткани, что приведет к снижению ишемических явлений и продукции гуморальных факторов, в свою очередь влияющих на системную дисфункцию эндотелия.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е., Буллёв В. А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 6. – С. 3–5.
3. Крукиер И. И., Погорелова Т. Н. Содержание оксида азота и эндотелина в пуповине и плодных оболочках при преждевре-

менных родах // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 164.

4. Марков Х. М. О регуляции деятельности сердца системой L-аргинин-оксид азота / Х. М. Марков, С. А. Надирашвили // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 9–11.

5. Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. рекомендации. – СПб, 2003.

6. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте // Кубанский науч. мед. вестн. – 2006. – № 10 (91). – С. 72–77.

7. Покровский М. В., Покровская Т. Г., Гуреев В. В. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 16–20.

8. Покровский М. В., Покровская Т. Г., Гуреев В. В. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75. № 2. – С. 14–16.

9. Покровский М. В., Покровская Т. Г., Гуреев В. В. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75. № 2. – С. 14–16.

10. Ming X. F., Pajapakse A. G., Carvas J. M. Inhibition of S6K1 accounts partially for the anti-inflammatory effects of the arginase inhibitor L-norvaline // BMC cardiovascular disorders. – 2009. – Vol. 9. № 12. – P. 1147–1203.

11. Pope A. J., Karupiah K., Cardounel A. J. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production // Pharmacol. res. – 2009 – Vol. 60. № 6. – P. 461–465.

12. Sasayama S., Ishii N., Ishikura F. Men's health study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease // Circ. – 2003. – Vol. 67. – P. 656–659.

13. Savvidou M. D. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511–1517.

14. Smith C. L. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGF expression, and cell phenotype // Biochemical & biophysical research communications. – 2003. – Vol. 308. – P. 984–989.

15. Speer P. D. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants // Am. j. obstet. gynecol. – 2008. – Vol. 198. № 1. – P. 112–117.

Поступила 17.09.2013

В. А. ПРОХОДНАЯ¹, С. Ю. МАКСЮКОВ², Д. Н. ГАДЖИЕВА²

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ И ВЛИЯНИЕ КОМПЛАЙНСА К ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ

¹Кафедра стоматологии № 1,

²кафедра стоматологии № 2 государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел. +79885557444. E-mail: aad@aanetru