

## КОРРЕКЦИЯ РЕЗВЕРАТРОМ АДМА-ПОДОБНОГО ГЕСТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**В.В. Гуреев<sup>1</sup>**

**В.И. Кочкаров<sup>2</sup>**

**Е.В. Проскурякова<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>Курский  
государственный  
медицинский  
университет*

*<sup>2</sup>Белгородский  
государственный  
университет*

*<sup>3</sup>Областной перинатальный  
центр МЗ РФ, г. Курск*

*e-mail: kochkarov.bsu.edu.ru*

---

В статье изложены данные о морфофункциональных нарушениях, возникающих при моделировании АДМА-подобного экспериментального гестоза у крыс. Приведены в сравнительном аспекте данные о коррекции резвератролом возникающих патологических изменений в сравнении с L-аргенином и амлодипином.

Ключевые слова: резвератрол, АДМА, гестоз, крысы, эндотелиальная дисфункция.

**Введение.** Частота гестоза в различных странах колеблется от 2 до 14% к числу всех беременностей. Гестоз остается одной из ведущих причин материнской смертности и составляет в ее структуре 25%. Наиболее часто гестоз развивается у женщин, страдающих соматическими заболеваниями, а также у первородящих и у беременных старше 30 лет. Преждевременные роды при гестозе наблюдаются в 25-41%, частота оперативного родоразрешения составляет 40%. В последние годы обнаружено повышение концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA) в материнской плазме у женщин с преэклампсией [30]. Повышенные концентрации ADMA обуславливают развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) и являются одними из предикторов гестоза [28, 29, 30].

Ранее в нашей лаборатории исследовался целый ряд препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, обладающих эндотелиопротективной активностью при различных NO-дефицитных состояниях [2, 3, 4, 5, 13, 15, 17, 18, 19, 21, 22]. Высокообнадеживающие результаты при коррекции эндотелиальной дисфункции, в том числе и при АДМА-подобном гестозе, получены с использованием L-аргинина [6, 14, 16, 20, 24]. Данный препарат значительно снижал или полностью предупреждал развитие патофизиологических явлений. Другим перспективным препаратом обладающим способностью, влиять на развитие морфофункциональных нарушений при гестозе, по нашему мнению является резвератрол – антиоксидант и активатор NO-синтазы одновременно [23]. Следуя выработанной ранее концепции [20], в настоящем исследовании проведено сравнительное изучение способности коррекции гестоза с помощью резвератрола.

**Методика исследования.** Опыты проводились на белых крысах-самках (беременных 14–16-е сутки) линии wistar массой 250–300 г. Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут. На 8-й день от начала эксперимента (22–24-е сутки беременности) под наркозом проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую

вазодилатацию с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [12]. Беременные самки были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME L-аргинина (200 мг/кг внутривенно) однократно; IV – с введением на фоне L-NAME амлодипина («Норваск», «Файзер») (0,5 мг/кг, внутривенно) однократно; V – с введением на фоне L-NAME резвератрола 2 мг/кг (внутривенно) однократно. 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.

**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 беременных животных до  $3,06 \pm 0,32$  ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, наблюдался значительный подъем 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. Введение L-NAME приводило также к увеличению протеинурии с  $0,90 \pm 0,10$  г/л до  $1,88 \pm 0,19$  г/л ( $p < 0,05$ ). Для более полной оценки нарушений, возникающих при моделировании данной патологии, нами 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.

Пероральное введение резвератрола на фоне моделирования патологии не приводило к достоверному снижению КЭД  $4,0 \pm 0,60$  по отношению к нелеченым животным ( $p > 0,05$ ), тогда как введение препаратов сравнения L-аргинина и амлодипина снижало КЭД до  $1,50 \pm 0,25$  и  $1,48 \pm 0,21$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако несмотря на это, у животных, получавших резвератрол, отмечалось снижение артериального систолического и диастолического давления до  $147,2 \pm 7,0$  и  $106,1 \pm 8,3$  мм рт. ст., что достоверно ниже аналогичных показателей группы нелеченых животных ( $p > 0,05$ ) и сопоставимо с группами животных получавших препараты сравнения (рис. 1).

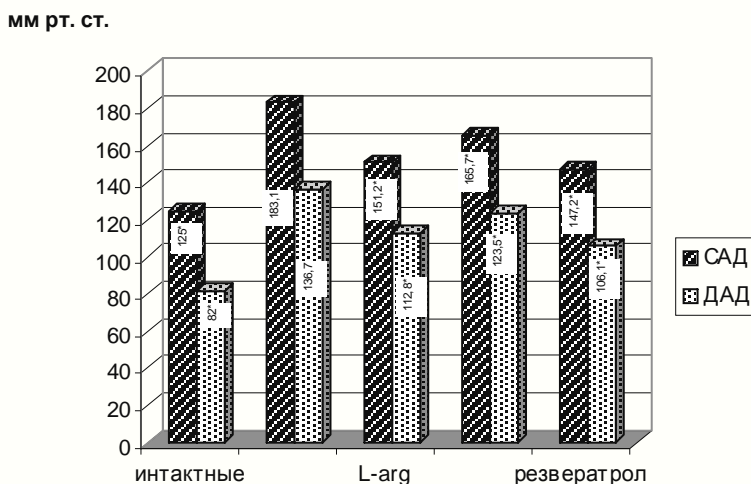


Рис. 1. Влияние резвератрола на системное артериальное давление в условиях ADMA-подобного гестоза

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

Исследование микроциркуляции у животных, получавших резвератрол, позволило отметить сопоставимо значимое ее улучшение в плаценте до  $404,8 \pm 60,3$  по сравнению с группой животных, получавших L-аргинин, и значительно превосходящий данный показатель в группе нелеченых животных и животных получавших амлодипин ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). К положительным эффектам исследуемого препарата можно отнести

сопоставимо значимое снижение протеинурии по сравнению с животными, леченными другими препаратами до  $0,8 \pm 0,1$  г/л.

Таблица 1

**Влияние резвератрола на патологические изменения при моделировании L-NAME-индуцированного гестоза**

Показатель / Группа	САД	ДАД	КЭД	Микроциркуляция	Протеинурия
Интактные	125±6,3*	82,0±5,8*	1,28±0,23*	425,90±39,55*	0,90±0,10*
L-NAME	183,1±9,4	136,7±7,4	3,06±0,32	237,50±38,18	1,88±0,19
L-NAME + L-аргинин	151,2±5,3*	112,8±6,8*	1,50±0,25*	342,50±29,33*	0,98±0,11*
L-NAME + амлодипин	165,7±6,8*	123,5±6,9*	1,48±0,21*	202,80±18,47	0,79±0,11*
L-NAME + резвератрол	147,2±7,0*	106,1±8,3*	4,0±0,60	404,8±60,3*	0,8±0,1*

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

**Обсуждение.** Анализ полученных в ходе эксперимента данных позволяет сделать вывод о том, что введение блокатора NO-синтазы, вызывающего ЭД, приводит к патологическому ADMA-подобному гестозу.

В процессах, связанных с нарушением плацентарной гемодинамики и плодно-материнского кровообращения, наряду с вазоконстрикторами важную роль играют и вазодилататоры. Среди последних особое место принадлежит NO, обладающему выраженными сосудорасширяющими свойствами. Роль оксида азота в поддержании сосудистого гомеостаза не ограничивается дилатацией локального участка, а оказывает также антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, блокируя агрегацию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии, продукцию эндотелина. По мере развития физиологической гестации продукция NO, как и активность NO-синтазы, существенно возрастает во втором триместре по сравнению с аналогичными величинами первого триместра (в 1,7 и 1,6 раза соответственно). Именно в этот период плацента формируется как орган, достигающий своей функциональной зрелости, а в организме плода происходят существенные преобразования процессов биохимической и морфологической дифференцировки, требующие формирования адекватного плацентарно-плодового кровотока.

Свободнорадикальные повреждения в организме матери и плода являются одним из основных механизмов в общей цепи нарушений [7, 9, 10, 25, 26]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что во всех реакциях с участием молекулярного кислорода наблюдается образование элементарно-органических форм неполного окисления кислорода. Свободнорадикальная природа NO, являющегося антагонистом ADMA, обуславливает его легкое вовлечение в патологические реакции, замыкая таким образом порочный круг [8, 11, 27]. Недостаток NO способствует развитию гипоксии. Гипоксия приводит к недостатку NO.

Введение резвератрола, обладающего антиоксидантной активностью и активирующей способностью NO-синтазы, приводило к значительному улучшению основных показателей сопоставимо с препаратами сравнения. Исключением является интегральный показатель КЭД, который характеризует нарушение регуляторных механизмов. Резвератрол является фитоэстрогеном, поэтому, по всей видимости, гестогенный фон, который сопровождает беременность, играет некоторую антагонистическую роль и не позволяет исследуемому препарату в полной мере оказать влияние на регуляторные механизмы сосудистого тонуса.

**Литература**

1. 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. Изучение эффектов синтетических доноров оксида азота при L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции / Л.В. Корокина, В.Г. Граник, В.И. Кочкаров и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2006, № 9. – С. 141-145.

3. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 4. – С. 104-108.
4. Использование металлокомплексных соединений с антиоксидантными свойствами для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Л.М. Даниленко, Э.А. Парфенов, М.В. Покровский и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 5. – С. 20-24.
5. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» (милдронат) на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота при специфической блокаде NO-синтазы / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, М.В. Корокин и др. // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009, Т. 11. № 1. – С. 66-67.
6. 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.
7. Крукиер, И.И. Активность свободнорадикальных процессов в плодных оболочках при плацентарной недостаточности // Матер. пленумов Российской ассоц. акуш.-гинекол., проблемн. комиссии РАМН МЗ РФ. Перинат. диагн. и берем. высокого риска. – Ростов н/Д., 2003. – С. 67-68.
8. Орлов, В.И. Нарушение генерации оксида азота в плаценте – фактор перинатального риска для плода и новорожденного / В.И. Орлов, Т.Н. Погорелова, А.В. Орлов и др. // Регионализация и совершенствование перинатальной помощи: материалы VI съезда Российской ассоц. специалистов перинатальной мед., 21-25 октября 2002. – Москва. – С. 98-100.
9. Погорелова, Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Длужевская Т.С. Влияние плацентарной недостаточности на показатели свободнорадикального окисления в плаценте и плодных оболочках // Цитология. – 1999. № 9, Т. 41. – С. 789.
10. Погорелова, Т.Н. Активность ферментов радикалообразования околоплодных вод в диагностике гипоксии плода / Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, И.И. Крукиер и др. // Национальная науч.-практ. конф. с международ. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты». – Смоленск, 2001. – С. 252.
11. Погорелова, Т.Н., Крукиер И.И., Орлов А.В. Сагамонова К.Ю., Друккер Н.А., Шуталей В.С. The role nitric oxide in the regulation cytokine production in the placenta and fetal membranes / Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер, А.В. Орлов и др. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезнь человека: национальная науч.-практ. конф. с международ. участием, Smolensk, 2003. – С. 40.
12. 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.
13. Покровский, М.В. Сравнительное изучение потенциальных эндотелиопротекторов и препарата «импаза» при моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009, Т. 148, № 8, приложение. – С. 154–158.
14. 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.
15. Применение ламотриджина для коррекции эндотелиальной дисфункции / Е.В. Лучкина, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008, Т. 7. № S2. – С. 221.
16. 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, М.В. Покровский // Кубанский науч. мед. вест. – 2007. № 1-2. – С. 52-55.
17. Роль антиагрегантных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции / В.Ю. Цепелев, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 4. – С. 149-152.
18. Роль ацетилсалициловой кислоты в коррекции эндотелиальной дисфункции // В.Ю. Цепелев, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009, Т. 8. № S2. – С. 341а-341.
19. Сравнительное исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств фураностаноловых гликозидов из культуры клеток растения *Dioscorea Deltoidea* и 17 $\beta$ -эстрадиола / М.В. Корокин, А.М. Носов, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова. // Кубанский научн. мед. вест. – 2006, № 9. С. 137-140.

20. Фармакологическая коррекция L-аргиномом «ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова // Кубанский науч. мед. вест. – 2010. № 1. – С. 85-92.
21. Фармакологическая коррекция L-name индуцированного дефицита оксида азота рекомбинантным эритропоэтином / Л.В. Корокина, И.М. Колесник, М.В. Покровский, М.В. Корокин // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 9. – С. 66-69.
22. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. Т. 72. № 2. – С. 29-31.
23. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота // В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, М.М. Корнеев, Т.Г. Покровская // Кубанский науч. мед. вест. – 2006, № 9. – С. 150-152.
24. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота // М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Е.Б. Артюшкова // Эксперимент. клин. фармакол. – 2008, Т. 71. № – 2. С. 29-31.
25. Krukier, I.I. Condition of oxidative stress in placenta during the pregnancy complicated with the placental insufficiency // Национальная научно-практическая конференция с международным участием «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health», Smolensk, 2003, P. 138-139.
26. Pogorelova, T.N. Physical and chemical modification of placental plasmatic membranes under hypoxia / T.N. Pogorelova, N.A. Drukker, I.I. Krukier et all // J. Hypoxia medical, 1998. N 2. V.6, P. 56.
27. Pogorelova, T.N. The role nitric oxide in the regulation cytokine production in the placenta and fetal membranes/ T.N. Pogorelova, N.A. Drukker, I.I. Krukier et all // Национальная научно-практическая конференция с международным участием «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health», Smolensk, 2003, – P.138.
28. 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.
29. Smith, C.L. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGF expression, and cell phenotype // Biochemical & Biophysical Research Communications. – 2003. – Vol. 308. – P. 984–989.
30. 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.

## RESVERATROL CORRECTION OF ADMA-LIKE GESTOSIS IN EXPERIMENT

V.V. Gureev<sup>1</sup>

V.I. Kotchkarov<sup>2</sup>

E.V. Proskuryakova<sup>3</sup>

In ADMA-like experimental preeclampsia in rats morphofunctional disturbances were studied. The purpose of this study was to determine corrective effects of resveratrol in comparison aspects with L-arginine and amlodipine.

<sup>1</sup>*Kursk State Medical University*

Key words: resveratrol, ADMA, preeclampsia, rats, endothelial dysfunction.

<sup>2</sup>*Belgorod State University*

<sup>3</sup>*Kursk Regional Perinatal Center*

*e-mail: kochkarov.bsu.edu.ru*