



УДК:618.3-06-08:577.112.385.2

КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕСТОЗА ПРЕПАРАТАМИ ИЗ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ

В.В. ГУРЕЕВ¹
М.В. ПОКРОВСКИЙ²
А.А. ДОЛЖИКОВ²
С.А. АЛЕХИН¹
А.С. МОСТОВОЙ¹
Е.С. ЧЕРНОМОРЦЕВА¹
В.В. АЛЕХИНА¹
И.Н. ДОЛЖИКОВА²

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: produmen@yandex.ru

Введение ADMA-подобного агента – L-NAME крысам вызывает блокаду NO-синтазы и приводит к патофизиологическим изменениям, подобным гестозу. Введение фармакологических агентов, обладающих антиоксидантными свойствами, – эритромицина и азитромицина – приводит к явной коррекции патологических изменений. При этом происходят неоднородные изменения критериев оценки эффективности препаратов, что объясняется различными фармакокинетическими свойствами препаратов. Результаты исследования служат предпосылкой для проведения дальнейших исследований с целью расширения показаний для их применения.

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

Гестоз второй половины беременности является наиболее распространенной акушерской патологией. Часто он сопровождается плацентарной недостаточностью и внутриутробной гипоксией плода. Свободнорадикальные повреждения в организме матери и плода являются одним из основных механизмов в общей цепи нарушений, формирующихся в гипоксических условиях [4, 5, 6]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что во всех реакциях с участием молекулярного кислорода наблюдается образование элементоорганических форм его неполного окисления. Оксид азота (NO) является одним из важнейших сосудорасширяющих гуморальных факторов. Его свободнорадикальная природа обуславливает легкое вовлечение в патологические реакции с перекисными радикалами, замыкая порочный круг. Недостаток NO способствует развитию гипоксии. Гипоксия приводит к недостатку NO. Поэтому использование лекарственных средств с антиоксидантной активностью может стать перспективным направлением в поиске новых лекарственных препаратов для лечения гестоза и его осложнений.

Целью настоящей работы явилось исследование возможности коррекции экспериментального гестоза препаратами, обладающими антиоксидантной активностью: эритромицином и азитромицином.

Методика исследования. Эксперимент выполнен на 40 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14–20 суток беременности). На 21-е 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 нитропрусида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг, с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [2]. Беременные самки были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME (25 мг/кг внутривентрально) ежедневно с 14 по 21-е сутки беременности; III – с введением на фоне L-NAME эритромицина (30 мг/кг внутривентрально), ежедневно с 14 суток беременности; IV – с введением на фоне L-NAME азитромицина (30 мг/кг внутривентрально).

брюшинно) ежедневно с 14 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.

Проведено морфологическое исследование плацент 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, фотопротоколирование и морфометрию проводили на микроскопе Leica DM4000B с системой видеорегистрации и обработки изображений.

Результаты исследования. Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к подъему 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. Происходило значительное снижение показателя микроциркуляции в плаценте с $425,9 \pm 39,6$ до $210,0 \pm 21,1$ ПЕ ($p < 0,05$), а также снижение 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 кровенаполнение спонгиозного слоя, вакуольная дистрофия гигантского трофобласта, очаги некроза на границе гигантского трофобласта и децидуальной ткани, дистрофические изменения и малокровие децидуального слоя (рис. 1). Кроме этого, наблюдалось нарушение взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствует увеличение КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у интактных беременных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p < 0,05$).

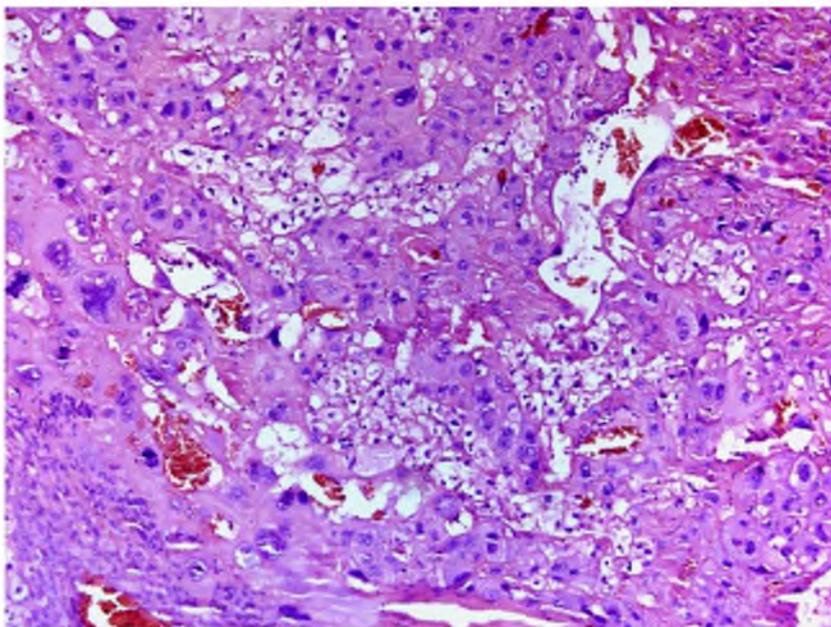


Рис. 1. Патоморфологические изменения плаценты при L-NAME-индуцированном гестозе. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. X 200

Таким образом, моделирование L-NAME-индуцированного гестоза в эксперименте у крыс характеризовалось выраженным повышением АД, явлениями эндотелиальной дисфункции, снижением плацентарной микроциркуляции, NO-продуцирующей функции эндотелия и ярко выраженными деструктивными изменениями в плаценте.

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутривенное введение азитромицина приводило к достоверно значимому ($p < 0,05$) снижению артериального

давления по отношению к группе нелеченых животных (таблица). Отмечалось улучшение микроциркуляции в плаценте и нормализация взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакций при коррекции экспериментального гестоза в обеих группах леченых животных.

Таблица

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

Показатель Группа	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	КЭД	Микроциркуляция, ПЕ	Концентрация нитрит-ионов, мкмоль/дл
Интактные	125,0±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 + эритромицин	180,8±11,1 [*]	132,6±6,7 [*]	1,88±0,16 ^y	381,9±16,6 ^y	1,84±0,17 ^y
L-NAME + азитромицин	150,5±2,3 ^y	107,7±4,8 ^y	1,82±0,09 ^y	362,1±16,7 ^y	1,48±0,10 [*]

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление; КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME.

При биохимическом исследовании сыворотки крови обнаружено уменьшение содержания стабильных метаболитов NO только в группе животных, леченных эритромицином, уровень которых составил 1,84±0,17 мкмоль/дл.

Положительная динамика изменений при применении азитромицина выявлена и при морфологическом исследовании. Изменения в структуре плаценты и имплантационном ложе были минимальными, и в целом картина была близка к интактной (рис. 2).

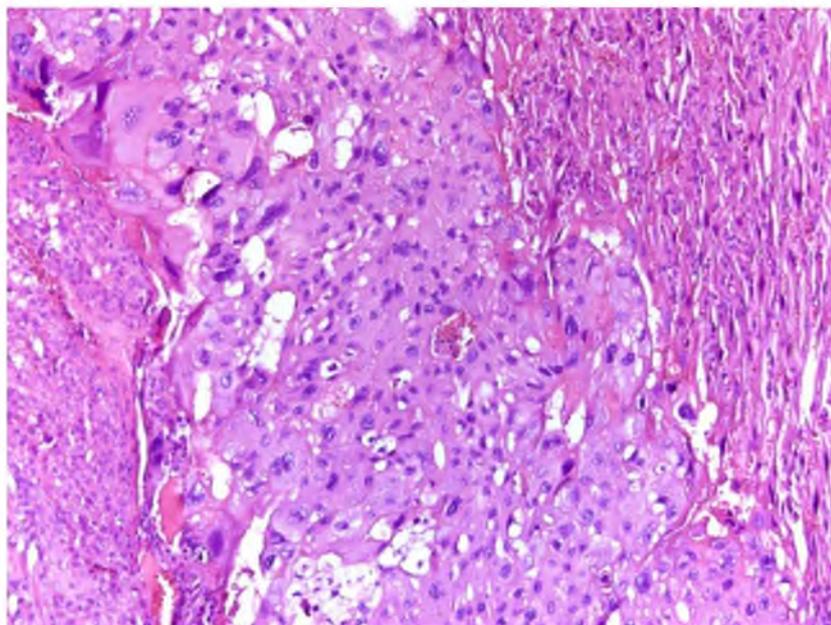


Рис. 2. Гистологическая структура плаценты при L-NAME-индуцированном гестозе в серии с введением азитромицина: близкая к интактной структура спонгиозного слоя (правая часть микропрепарата), гигантского трофобласта и децидуальной оболочки (левая часть микропрепарата). Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. X 200

Обсуждение. 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-е сутки развивалась выраженная гипертензия, в 3 раза увеличивался коэффициент эндотелиальной дисфункции,



происходило снижение показателей плацентарной микроциркуляции и конечных метаболитов NO в плазме. Описанный симптомокомплекс можно соотнести с развитием гестоза в клинических условиях.

Использование фармакологических препаратов группы макролидов приводило к явной коррекции моделируемого патологического состояния с индивидуальными особенностями в каждом случае. Это связано, с одной стороны, с вовлечением на 7-е сутки в патогенетический процесс не только нитроэргической системы, но и других элементов гуморального и нейрогенного контуров регуляции системы кровообращения и различными фармакокинетическими свойствами используемых препаратов.

Повышенное образование в условиях гипоксии перекисных радикалов, как указывалось выше, вовлекает в патологические реакции NO благодаря его высокой реактивности. Использование препаратов группы макролидов, обладающих антиоксидантной активностью, приводит к уменьшению количества перекисных радикалов, что повышает биодоступность NO. Таким образом, происходит разрыв порочного круга. Другим возможным механизмом повышения содержания NO является подавление продукции провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли, которые снижают активность эндотелиальной NO-синтазы [3]. Конечным эффектом использования эритромицина и азитромицина в условиях экспериментального гестоза является снижение эндотелиальной дисфункции и уменьшение патологических явлений в целом.

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. 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.
3. Фармакологическая коррекция L-аргинином «ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев и др. // Кубанский науч. мед. вестн. – 2010. – № 1. – С. 85-92.
4. Влияние плацентарной недостаточности на показатели свободнорадикального окисления в плаценте и плодных оболочках / Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, И.И. Крукиер, Т.С. Длужевская // Цитология. – 1999. – № 9, Т. 41. – С. 789.
5. Хецуриани, Т. Роль оксигенного стресса и α_1 -рецепторов в развитии преэклампсии и ее патогенетическое лечение :автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тбилиси, 2006. – 38 с.
6. Physical and chemical modification of placental plasmatic membranes under hypoxia / T.N. Pogorelova, N.A. Drukker, I.I. Krukier, V.I. Orlov // J. Hypoxia medical. – 1998. – № 2, Vol. 6. – P. 56.

EXPERIMENTAL PREECLAMPSY CORRECTION BY MACROLIDES

V.V. GUREEV¹, M.V. POKROVSKIY²

A.A. DOLZHIKOV², S.A. ALEHIN¹

A.S. MOSTOVOY¹

E.S. CHERNOMORCEVA¹

V.V. ALEHINA¹, I.N. DOLZHIKOVA²

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *Belgorod National Research University*

e-mail: produmen@yandex.ru

Administration of ADMA-like agent lead NO-sintase blockage and pathomorphological changes similar to preeclampsia. Pharmacological agents with antioxidant features significantly reduce pathomorphological changes, and for differently directed changes in efficacy criteria's because different pharmacokinetic features. Recent studies are background for future investigations and clinical adoption or broaden their indications.

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