



УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕСТОЗЕ

В.В. ГУРЕЕВ*Курский государственный
медицинский университет**e-mail: produmen@yandex.ru*

Введение ADMA-подобного агента – L-NAME беременным крысам вызывает блокаду NO-синтазы и приводит к патофизиологическим изменениям, подобным гестозу. Введение поливитаминных препаратов в значительной степени приводит к коррекции смоделированного патологического состояния. Результаты исследования служат предпосылкой для проведения дальнейших исследований с целью поиска новых лекарственных средств для лечения гестоза.

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. Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме на ранних сроках беременности коррелирует с более высокой степенью вероятности гестоза и задержкой внутриутробного развития [10]. В эксперименте было показано, что сосудистая сеть в процессе беременности может демонстрировать повышенную чувствительность к гомоцистеину [12]. Данное влияние гомоцистеина возникает, по-видимому, в результате утраты опосредованной NO вазодилатации, характерной для окислительной деактивации кофактора NO-синтазы – тетрагидробиоптерина [12]. Концентрации гомоцистеина испытывают негативное влияние со стороны различий в питании (в частности, в питании с пониженным содержанием фолиевой кислоты и витамина B12), что ведёт к повышению уровня гомоцистеина и нарушению синтеза NO [13].

Свободнорадикальные повреждения в организме матери и плода являются одним из основных механизмов в общей цепи нарушений, формирующихся в гипоксических условиях [7, 9, 11]. 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 свободно-радикальная природа обуславливает легкое вовлечение в патологические реакции с перекисными радикалами, замыкая, таким образом, порочный круг. Недостаток NO способствует развитию гипоксии. Гипоксия приводит к недостатку NO. Поэтому использование лекарственных средств с антиоксидантной активностью, компенсирующих относительный недостаток витаминов, может стать перспективным направлением в поиске новых лекарственных препаратов для лечения гестоза и его осложнений.

Целью настоящей работы явилось исследование возможности коррекции экспериментального гестоза поливитаминными препаратами.

Методика исследования. Опыты проводились на белых крысах-самках линии wistar массой 250–300 г. Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14-20 сутки беременности). На 21-е сутки беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводят катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляют 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) [5]. Беременные самки были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME (25 мг/кг

внутрибрюшинно) ежедневно с 14 по 20 сутки беременности; III – с введением на фоне L-NAME фолиевой кислоты (0,2 мг/кг внутрижелудочно) ежедневно с 14 суток беременности; IV – с введением на фоне L-NAME фолиевой кислоты (0,2 мг/кг внутрижелудочно) и витамина B₆ (2 мг/кг внутрижелудочно) ежедневно с 14 суток беременности; V – с введением на фоне L-NAME «Компливит триместрум 2 триместр» (0,084 таб./кг, внутрижелудочно) ежедневно с 14 суток беременности; VI – с введением на фоне L-NAME «Компливит триместрум 3 триместр» (0,084 таб./кг, внутрижелудочно) ежедневно с 14 суток беременности. Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании Biopacsystems: 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.

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 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 ($p < 0,05$).

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.

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутрижелудочное введение фолиевой кислоты на фоне L-NAME-индуцированной преэклампсии приводило только к достоверному улучшению микроциркуляции в плаценте до $389,3 \pm 27,3$, что имеет статистически значимое различие по отношению к группе нелеченых животных ($p < 0,05$). Добавление к фолиевой кислоте витамина B₆ в терапии экспериментального гестоза приводило вместе с улучшением микроциркуляции к нормализации взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакций, о чем свидетельствует снижение КЭД в этой группе до $2,10 \pm 0,10$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

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

Показатель Группа	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД	Микроцир- куляция, ПЕ	Концентра- ция нитрит- ионов (NOx), мкмоль/дл
Интактные	125±6,3у	82,0±5,8у	1,28±0,23 у	425,9±39,55у	2,35±0,21
L-NAME	183,1±9,4*	136,7±7,4*	3,06±0,32*	210,0±21,08*	1,33±0,09*
L-NAME + B ₉	188,2±7,4*	137,1±7,6*	2,69±0,22*	389,3±27,3у	1,38±0,07*
L-NAME + B ₉ + B ₆	180,9±5,0*	133,2±5,8*	2,10±0,10 у	316,4±17,4 у	1,40±0,06*
L-NAME + компли- вит триместрум 2 триместр	182,1±5,1*	138,9±6,1*	2,1±0,08у	301,1±19,4у	1,61±0,06у
L-NAME + компли- вит триместрум 3 триместр	170,2±7,2*	121,3±5,0*	2,0±0,1у	358,1±30,8у	1,69±0,10у

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



При коррекции экспериментальной преэклампсии поливитамиными комплексами: «Компливит триместрум 2 триместр» и «Компливит триместрум 3 триместр» наблюдалась нормализация взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакций, о чем свидетельствует снижение КЭД в этих группах до $2,1 \pm 0,08$ и $2,0 \pm 0,1$ соответственно, статистически значимое улучшение микроциркуляции в плаценте и повышение концентрации в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота (табл. 1).

Достоверно значимого снижения артериального давления не наблюдалось ни в одной из групп леченых животных.

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.

Повышенное образование в условиях гипоксии перекисных радикалов, как указывалось выше, вовлекает в патологические реакции NO благодаря его высокой реактивности. Использование поливитаминовых комплексов, содержащих ряд компонентов, обладающих антиоксидантной активностью, приводит к уменьшению количества перекисных радикалов, что повышает биодоступность NO. К ним относятся витамины А, С, Е, селен и каротин [2, 4, 8]. Таким образом, происходит разрыв порочного круга. Содержащиеся в препаратах витамин В6 и фолиевая кислота способствуют синтезу ко-фактора NO-синтазы, который увеличивает экспрессию самого фермента. Данный механизм обеспечивает увеличение синтеза NO [3].

Таким образом, в группах животных, леченных поливитаминовыми комплексами «Компливит триместрум 2 триместр» и «Компливит триместрум 3 триместр» наблюдается более выраженная положительная динамика, которая объясняется сочетанными механизмами действия содержащихся в них компонентов.

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. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий / под ред. О.А. Громова, А.С. Намазовой. – М., 2003. – 56 с.
3. Влияние L-аргинина, витамина В6 и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 7. – С. 77-80.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства : в 2 т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна. Изд-ль С.Б. Дивов, 2002.
5. 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. 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.
7. 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.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. – М.: АстраФармСервис, 2003. – 1488 с.
9. Хецуриани, Т. Роль оксигенного стресса и α_1 -рецепторов в развитии преэклампсии и ее патогенетическое лечение / Т. Хецуриани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тбилиси, 2006. – 38 с.



10. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia / G.Bayhan et al. // Gynecology Endocrinol. – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 1-6.
11. 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.
12. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice / R. Powers et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 327-333.
13. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction / C. Torrens et al. // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 982-987.

ROLE OF VITAMINS IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CORRECTION IN EXPERIMENTAL PREECLAMPSY

V.V. GUREEV

Kursk State Medical University

e-mail: produmen@yandex.ru

Administration of ADMA-like agent in pregnant rats leads to pathophysiological changes similar to preeclampsy. Polyvitamin drags diminish pathophysiological changes. Recent studies are background for future investigations and clinical adoption or broaden their indications.

Key words: rats, preeclampsy, L-NAME, treatment.