



УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

**РОЛЬ  $K^{+}_{ATP}$  КАНАЛОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ  
РЕЗВЕРАТРОЛА И НИКОРАНДИЛА ПРИ АДМА-ПОДОБНОЙ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ****ROLE OF  $K^{+}_{ATP}$  CHANNELS IN THE POSITIVE EFFECT OF RESVERATROL  
IMPLEMENTATION AND NICORANDIL ADMA- LIKE PRE-ECLAMPSIA****В.В. Гуреев <sup>1</sup>, Е.Г. Ступакова <sup>2</sup>, Л.А. Жилинкова <sup>3</sup>  
V.V. Gureev <sup>1</sup>, E.G. Stupakova <sup>2</sup>, L.A. Zhilinkova <sup>3</sup>**<sup>1)</sup> *Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85*<sup>2)</sup> *Курский государственный медицинский университет  
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3*<sup>3)</sup> *Курская академия государственной и муниципальной службы  
Россия, 305044, г. Курск, ул. Станционная, 9*<sup>1)</sup> *Belgorod National Research University  
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85*<sup>2)</sup> *Kursk State Medical University  
Russia, 305041, Kursk, K. Marx St., 3*<sup>3)</sup> *Kursk Academy of State and Municipal Services  
Russia, 305044, Kursk, Station St., 9**E-mail: gureev@bsu.edu.ru, miss.stupakova@yandex.ru, l\_zhilinkova@mail.ru*

**Аннотация.** В патогенезе гестоза большую роль играют эндотелиальная дисфункция и ишемия плаценты. Поиск новых лекарственных препаратов обладающих прекодиционирующими свойствами является перспективным направлением современной фармакологии. В работе исследовалась роль  $K^{+}_{ATP}$  каналов в реализации положительных эффектов резвератрола и никорандила при коррекции АДМА-подобной преэклампсии.

Моделирование экспериментального АДМА-подобной преэклампсии осуществляли путем введения крысам L-NAME в дозе 25 мг/кг внутривентриально 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.

Ведение резвератрола (2 мг/кг) и никорандил ( $2 \times 10$  мг/кг) приводило к выраженной коррекции морфофункциональных нарушений возникающих при моделировании экспериментальной преэклампсии. Это выразилось в снижении артериального давления, уменьшении протеинурии, увеличении показателя микроциркуляции в плаценте, восстановлении вазодилатирующей функции сосудов и предотвращение деструктивных явлений в плаценте по сравнению с группой не леченных животных.

Сочетанное введение блокатора  $K^{+}_{ATP}$  каналов – глибенкламида (50 мг/кг) с исследуемыми препаратами практически полностью устраняло протективное влияние резвератрола и никорандила. Об этом свидетельствует повышение артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции, ухудшение микроциркуляции в плаценте и снижение уровня конечных метаболитов NO в плазме крови.

Приведенные данные позволяют говорить о значительной роли  $K^{+}_{ATP}$  каналов в реализации положительных эффектов резвератрола и никорандила в коррекции морфофункциональных нарушений возникающих при моделировании АДМА-подобной преэклампсии.

**Resume.** In the pathogenesis of preeclampsia play an important role endothelial dysfunction and placental ischemia. The search for new drugs have preconditioiniruyuschimi properties is a promising direction of modern pharmacology. We investigated the role of  $K^{+}_{ATP}$  channels in the implementation of the positive effects of resveratrol and nicorandil in the correction of ADMA-like pre-eclampsia.

Experimental Modeling ADMA-like pre-eclampsia was performed by administering to rats L-NAME at 25 mg / kg intraperitoneally 14 to 20 days of pregnancy. The animals were observed increase in blood pressure, proteinuria, impaired microcirculation in the placenta, the violation of the regulation of vascular tone and destructive changes in the placenta of ischemic origin.

Keeping resveratrol (2 mg/kg) and nicorandil ( $2 \times 10$  mg / kg) led to a marked correction of morphological and functional disorders arise in modeling experimental preeclampsia. This was reflected in the reduction of blood

pressure, reduction of proteinuria, increase of microcirculation in the placenta, the restoration vazodelatiruyushey function of blood vessels and prevent destructive phenomena in the placenta compared with a group of untreated animals.

Concomitant administration of a blocker of  $K^{+}_{ATP}$  channels - glibenclamide (50 mg / kg) with the test drugs practically eliminate protective effects of resveratrol and nicorandil. This is evidenced by increased blood pressure, endothelial dysfunction factor, microcirculation impairment in placenta and reducing end NO metabolites in blood plasma.

These data suggest a significant role of  $K^{+}_{ATP}$  channels in the implementation of the positive effects of resveratrol and nicorandil in the correction of morphological and functional disorders arise when modeling ADMA-like pre-eclampsia.

*Ключевые слова:* преэклампсия, резвератрол, никорандил, прекондиционирование, глибенкламид, крысы.

*Keywords:* preeclampsia, resveratrol, nicorandil, preconditioning, glibenclamide, rats.

## Введение

Преэклампсия является самым частым заболеванием беременных и занимает первое место в причинах материнской и перинатальной смертности. В патогенез этого грозного заболевания все больше внимание уделяется дисфункции эндотелия [Супряга, 1995; Зайнулина и др, 1997, 1999; Хецуриани, 2004; Гуреев, 2012] и плацентарной ишемии [I.G. Crocker 2007; J.F. Ducray et al., 2011; van R.N. Orpenaaaj et al., 2011]. В связи с этим, актуальным является направления поиска новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики преэклампсии обладающих эндотелио-протективной, противоишемической, антиоксидантной активностью [Покровский и др., 2010, 2011; Гуреев и др., 2011, 2012, 2014; Тюренков и др., 2013; V.V. Gureev et al., 2014]. Для коррекции морфофункциональных нарушений в условиях ADMA-подобной преэклампсии наше внимание привлекли резвератрол, оказывающий активирующее действие на eNOS и никорандил, являющийся донатором NO и активирующий биологические процессы, протекающие при ишемическом прекондиционировании. В проведенных исследованиях было выявлено, что резвератрол и никорандил оказывают выраженное протективное действие при коррекции морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии [Гуреев и др., 2015]. Имеющиеся сведения о способности резвератрола и никорандила активировать  $K^{+}_{ATP}$  каналы логически предопределяло положительные эффекты их применения при коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии [Rose et al., 2014; Hong et al., 2016]. Понятно, что улучшение микроциркуляции за счет снижения тонуса миоментрия и прекондиционирующий эффект опосредованно улучшают функцию эндотелия за счет уменьшения ишемии плаценты. Однако исследуемые препараты обладают целым спектром биологических активностей, которые так же могут обуславливать положительные эффекты. Поэтому представленные эксперименты посвящены выяснению роли  $K^{+}_{ATP}$  каналов в механизме протективных эффектов резвератрола и никорандила при ADMA-подобной преэклампсии.

## Цель

Исследовать роль  $K^{+}_{ATP}$  каналов в реализации положительных эффектов резвератрола и никорандила в коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии.

## Методика исследования

Опыты проводились на белых крысах-самках линии wistar массой 250–300 г. ADMA подобный агент - неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14-20 сутки беременности) [Покровский и др, 2011, 2012; Гуреев и др, 2012]. Для определения роли  $K^{+}_{ATP}$  каналов в реализации положительных эффектов исследуемых фармакологических агентов нами был использован блокатор этих каналов – глибенкламид (50 мг/кг). На 21 сутки беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) проводили комплекс функциональных проб и анализ биохимических показателей [Покровский и др., 2006; Артюшкова и др., 2008]. Беременные самки были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением L-NAME и резвератрола (2 мг/кг); IV – с введением L-NAME и никорандила (2x10 мг/кг); V – с введением L-NAME, никорандила (2x10 мг/кг) и глибенкламида (50 мг/кг); VI - с введением L-NAME, резвератрола (2 мг/кг) и глибенкламида (50 мг/кг).



Морфологическое исследование патологических нарушений возникающих при моделируемых патологических процессах проведено гистологическое исследование почек и плаценты. После выведения животных из эксперимента в поперечном направлении иссекали участки рогов матки с плацентой и плодными оболочками. Почки забирались полностью. Фиксацию материала осуществляли в 10% растворе формалина в течение 24 часов. Подготовка образцов для гистологического исследования и изготовление микропрепаратов проведены с применением сертифицированного оборудования фирмы Leica (Германия). После фиксации производили вырезку кусочков толщиной 3 мм в вертикальном (поперечном) направлении через середину плацентарного диска с захватом стенки рога матки в месте имплантации. Рассечение почек производилось через лоханку перпендикулярно центральной оси органа. Кусочки заливали в стандартном режиме в парафин через батарею из этилового спирта и ксилола в автомате карусельного типа TP-1020 с использованием батареи из этилового спирта и ксилола. Заливку блоков со стандартной ориентацией кусочков осуществляли на станции для заливки биологического материала в парафин EG1150H с охлаждающим модулем EG1150C. Срезы для гистологического исследования толщиной 4 мкм изготавливали на ротационном микротоме RM2245 с использованием одноразовых ножей. Срезы для стандартного гистологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для окраски гистологических срезов и мазков (Leica Autostainer XL (ST5010), Германия).

Описательное исследование гистологических препаратов выполняли под микроскопом Axio Scope A1 (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия). Основная часть морфологического исследования выполнена после создания электронной галереи изображений с помощью полуавтоматического сканера микропрепаратов Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия), что позволяет максимально стандартизовать режимы морфометрического исследования, а также с помощью микроскопа «Leica DM 4000 B», оснащенного комплектом для видеорегистрации изображений и пакетом программного обеспечения для морфометрии.

### Результаты

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  $1.17 \pm 0.10$  у интактных беременных животных до  $3.36 \pm 0.23$  ( $p < 0.05$ ). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с  $133.8 \pm 2.45$  и  $95.4 \pm 2.82$  до  $181.3 \pm 4.58$  и  $144.7 \pm 4.09$  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/л до  $1.33 \pm 0.09$  мкмоль/л ( $p < 0.05$ ) (табл. 1). 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. 1.).

Таблица 1  
Table. 1

**Результаты коррекции АДМА-подобной преэклампсии у крыс (M±m; N=10)**  
**Results of such correction ADMA-like pre-eclampsia rats (M±m; N=10)**

Группа	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	КЭД усл. ед.	Микроциркуляция пер. ед.	Концентрация нитрит-ионов (NOx) мкмоль/дЛ
Интактные	$133.8 \pm 2.45^y$	$95.36 \pm 2.82^y$	$1.17 \pm 0.10^y$	$452.4 \pm 27.16^y$	$2.22 \pm 0.07^y$
L-NAME	$181.3 \pm 4.58^*$	$144.7 \pm 4.09^*$	$3.36 \pm 0.23^*$	$213.7 \pm 14.97^*$	$1.27 \pm 0.04^*$
L-NAME+ Никорандил	$174.1 \pm 6.14^*$	$126.9 \pm 6.3^*$	$1.96 \pm 0.13^y*$	$377.9 \pm 18.8^*$	$1.80 \pm 0.07^y*$
L-NAME+ Резвератрол	$154.6 \pm 7.53^y*$	$110.90 \pm 8.71^y$	$3.36 \pm 0.41^*$	$409.9 \pm 30.57^y$	$1.78 \pm 0.05^y*$
L-NAME+ Резвератрол+ Глибенкламид	$158.1 \pm 5.16^y$	$120.8 \pm 3.16^y$	$2.95 \pm 0.22^*$	$257.1 \pm 14.88^*$	$1.57 \pm 0.04^y$
L-NAME+ Никорандил+ Глибенкламид	$186.0 \pm 7.46^*$	$134.5 \pm 8.92^*$	$2.55 \pm 0.17^y*$	$289.9 \pm 13.2^y*$	$1.47 \pm 0.05^y$

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

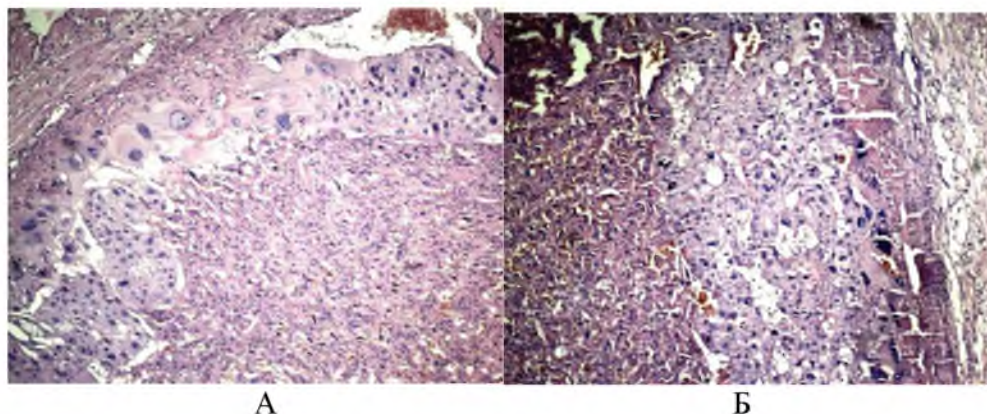


Рис. 1. Гистологическая картина плаценты при моделировании ADMA-подобной преэклампсии. А-вид интактной плаценты. Б–ADMA-подобная перэклампсия. Вакуольная дистрофия гигантоклеточного трофобласта; дистрофические изменения децидуального слоя, очаги некроза на границе гигантоклеточного трофобласта и децидуальной ткани

Fig. 1. Histology of the placenta in the simulation ADMA-like pre-eclampsia. A- appearance intact placenta. B - ADMA-like per eklampsiya. Vacuolar degeneration of giant trophoblast; dystrophic changes decidua layer of necrotic foci on the border of giant trophoblast and decidua tissue

Введение никорандила приводило к нормализации взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакции при экспериментальной преэклампсии, о чем свидетельствует снижение КЭД до  $1.96 \pm 0.13$ . Кроме этого отмечалось статистически значимое снижение диастолического артериального давления до  $126.9 \pm 6.3$  мм рт. ст. ( $p < 0.05$ ). Исследование микроциркуляции плаценты выявило ее существенное улучшение, однако целевого уровня оно не достигало.

При биохимическом исследовании сыворотки крови обнаружено статистически значимое предотвращение снижения содержания стабильных метаболитов NO. Микроскопическое исследование плаценты выявило резко выраженную положительную динамику гистологической картины заключающееся в отсутствии деструктивных повреждений.

Введение резвератрола приводило к существенной коррекции морфофункциональных изменений при моделировании ADMA-подобной преэклампсии. Это выразилось в снижении систолического и диастолического артериального давления. Уровень микроциркуляции в плаценте и содержание конечных метаболитов NO в плазме крови достигал уровня статистически не отличимого от группы интактных животных. Однако, нужно отметить, что КЭД оставался на прежнем уровне.

Введение глибенкламида в сочетании с резвератролом и никорандилом значительно снижали эффективность данных препаратов, но не полностью. Происходило подъем артериального давления, повышения коэффициента эндотелиальной дисфункции, ухудшение микроциркуляции в плаценте, снижение концентрации конечных метаболитов оксида азота в плазме крови. Введение резвератрола и никорандила в комбинации с глибенкламидом животным с ADMA-подобной преэклампсией ухудшению морфологической картины в плаценте. В плаценте наблюдались фиброзные отложения, дистрофические изменения гигантоклеточного трофобласта и децидуального слоя выражены не значительно, присутствовали единичные очаги некроза.

### Обсуждение

Одним из механизмов реализации предупреждения развития морфофункциональных нарушения при ADMA-подобной преэклампсии резвератрола являются его ярко выраженные эндотелнопротективные свойства. Другим положительным моментом является наличие у резвератрола антиоксидантной активности. Снижая количество свободных радикалов он, тем самым, повышает биодоступность образовавшегося NO. Не менее значимым эндотелеопротективным механизмом является способность резвератрола повышать активность NO-синтазы, способствуя большому образованию NO и последующее увеличение уровня цГМФ, которая приводит к вазодилатации. В условиях оксидативного стресса резвератрол восстанавливает активность DDAH, который является ферментом метаболизирующим ADMA. Это имеет большое значение, так как, повышение ADMA ингибирует eNOS и способствует нарушению функции эндотелия. Способность резвератрола вызывать дозозависимое расслабление изолированных полосок миометрия беременной матки,



которое реализуется через  $K^+_{ATФ}$  каналы [Rose et al., 2014] играет не последнюю роль, так как расслабление миомеритрия способствует улучшению в нем микроциркуляции.

На фоне выраженного комплексного протективного влияния резвератрола на развитие морфофункциональных нарушений возникающих при моделировании ADMA-подобной преэклампсии, отсутствие его положительного влияния на коэффициент эндотелиальной дисфункции, для нас было несколько неожиданным фактом, тем более, что на модели ADMA-подобной патологии у самцов, происходило выраженное снижение КЭД. По нашему мнению, данный факт можно объяснить повышенным гестогенным фоном у беременных самок, с которым резвератрол, являясь фитоэстрогеном, вступает в некоторые антагонистические отношения.

Выраженные протективные эффекты никорандила связаны с его способностью активировать  $K^+_{ATФ}$  каналы и являться донатором оксида азота. Активация  $K^+_{ATФ}$  каналов приводит к гиперполяризации мембраны, уменьшению тока  $Ca^{2+}$  и расслаблению мелких артериальных сосудов. Вазодилатации способствует, так же, образовавшийся NO посредством активации гуанилатциклазы. Кроме этого положительные эффекты никорандила усиливаются наличие у него прекодиционирующего эффекта и эндотелеопротективных свойств способности снижать апоптоз.

Определенную роль в положительных эффектах никорандила может играть наличие у него противовоспалительной активности. Кроме того, способность никорандила расслаблять изолированные полоски миомеритрия беременной матки, которая реализуется через  $K^+_{ATФ}$  каналы [S.H. Hong et al., 2016], может способствовать улучшению микроциркуляции в плаценте.

Таким образом, использование препаратов обладающих прекодиционирующими свойствами для коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии приводит в выраженным положительным эффектам, что свидетельствует о правильности выбранного подхода.

Имеющиеся сведения о способности резвератрола и никорандила активировать  $K^+_{ATФ}$  каналы логически предопределяло положительные эффекты их применения при коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии. Понятно, что улучшение микроциркуляции за счет снижения тонуса миомеритрия и прекодиционирующий эффект опосредованно улучшают функцию эндотелия за счет уменьшения ишемии плаценты. Однако исследуемые препараты обладают целым спектром биологических активностей, которые так же могут обуславливать положительные эффекты. Поэтому следующие серии наших экспериментов посвящены выяснению роли  $K^+_{ATФ}$  каналов в механизме протективных эффектов резвератрола и никорандила при ADMA-подобной преэклампсии.

Для определения роли  $K^+_{ATФ}$  каналов в реализации положительных эффектов исследуемых фармакологических агентов нами был использован блокатор этих каналов – глибенкламид.

Введение глибенкламида в сочетании с резвератролом и никорандилом значительно снижали эффективность данных препаратов, но не полностью.

## Выводы

Таким образом, результаты проведенных серий экспериментов позволяют сделать вывод о том, что  $K^+_{ATФ}$  каналы играют значительную роль в реализации положительных эффектов резвератрола и никорандила при коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии, но не обуславливают их полностью. Результаты проведенного эксперимента дает основание утверждать о перспективности нового направления поиска лекарственных препаратов для коррекции преэклампсии и необходимости дальнейшего исследования препаратов обладающих прекодиционирующей активностью.

## Список литературы References

Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В., Файтельсон А.В., Гудырев О.С., Покровская Т.Г., Папин Е.Н., Кочкаров В.И. 2008. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте. Эксперим. и клинич. Фармакология, 71 (3): 23 – 25.

Artjushkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskij M.V., Fajtel'son A.V., Gudyrev O.S., Pokrovskaja T.G., Pashin E.N., Kochkarov V.I. 2008. *Vozmozhnosti farmakologicheskoj korrekcii hronicheskoj ishemii konechnosti v jeksperimente.* [The possibilities of pharmacological correction of chronic limb ischemia in experiment] *Jeksperim. i klinich. Farmakologija*, 71 (3): 23 – 25. (in Russian)

Гуреев В.В., Покровский М.В., Корокин М.В., Покровская Т.Г., Гудырев О.С., Кочкаров В.И., Николаев С.Б., Филишова О.В. 2014. ADMA – eNOS – детерминированные пути фармакологической коррекции гестоза. Белгород : Изд-во БелГУ – 265.



- Gureev V.V., Pokrovskij M.V., Korokin M.V., Pokrovskaja T.G., Gudyrev O.S., Kochkarov V.I., Nikolaev S.B., Filippova O. 2014. ADMA – eNOS – determinirovannye puti farmakologicheskoj korrekcii gestoza. [ADMA - enos - deterministic way of pharmacological correction of preeclampsia] Belgorod : Izd-vo BelGU - 265. (in Russian)
- Гуреев В.В., Полянская О.С., Должиков А.А. 2012. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2: 14-20.
- Gureev V.V., Poljanskaja O.S., Dolzhikov A.A. 2012. Korrekcija ADMA-podobnogo gestoza v jeksperimente s pomoshh'ju ingibitora arginazy L-norvalina i preparatov, vhodjashhij v standartnuju shemu lechenija. [Correction ADMA-like preeclampsia in an experiment using arginase inhibitor L-norvaline and preparations included in the standard treatment regimen] Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2: 14-20. (in Russian)
- Гуреев В.В. 2012. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация, 4 (123), вып. 17/1: 5–12.
- Gureev V.V. 2012. Jendotelial'naja disfunkcija – central'noe zveno v patogeneze gestoza. [Endothelial dysfunction - the central link in the pathogenesis of preeclampsia] Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmacija, 4 (123), vup. 17/1: 5–12. (in Russian)
- Гуреев В.В., Алехин С.А., Должиков А.А., Мостовой А.С. 2012. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 1: 14-19.
- Gureev V.V., Alehin S.A., Dolzhikov A.A., Mostovoj A.S. 2012. Korrekcija ADMA-podobnogo gestoza v jeksperimente. [Correction ADMA-like preeclampsia in the experiment] Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 1: 14-19. (in Russian)
- Гуреев В.В., Жилинкова Л.А., Ступакова Е.Г. 2015. Коррекция эндотелиальной дисфункции никорандилом, тетрагидробиооптерином и резвератролом при моделировании экспериментального гестоза. Фундаментальные исследования, 1 (1): 58-62.
- Gureev V.V., Zhilinkova L.A., Stupakova E.G. 2015. Korrekcija jendotelial'noj disfunkcii nikorandilom, tetragidrobiopterinom i rezveratrolom pri modelirovanii jeksperimental'nogo gestoza. [Correction of endothelial dysfunction nikorandilom, tetrahydrobiopterin and resveratrol in modeling experimental preeclampsia] Fundamental'nye issledovanija, 1 (1): 58-62. (in Russian)
- Гуреев В.В., Покровский М.В., Должиков А.А., Алехин С.А., Должикова И.Н., Гуреева Е.Г., Колесник И.М., Головченко И.О., Корокин М.В. 2012. Коррекция дистантным ишемическим прекондиционированием эндотелиальной дисфункции при адма-подобном экспериментальном гестозе. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация, 4 (123), вып. 17/1: 128–134.
- Gureev V.V., Pokrovskij M.V., Dolzhikov A.A., Alehin S.A., Dolzhikova I.N., Gureeva E.G., Kolesnik I.M., Golovchenko I.O., Korokin M.V. 2012. Korrekcija distantnym ishemicheskim prekonicionirovanijem jendotelial'noj disfunkcii pri ADMA-podobnom jeksperimental'nom gestoze. [Correction distant ischemic preconditioning endothelial dysfunction in ADMA-like experimental gestosis] Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmacija, 4 (123), vup. 17/1: 128–134. (in Russian)
- Гуреев В.В., Покровский М.В., Полянская О.С., Почечун А.П., Климова Е.А., Трифонов Б.В., Барсук А.А. 2011. Пути коррекции NO-дефицитного состояния при патологии беременных в эксперименте. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация, 4 (99), вып. 13/2: 40–43.
- Gureev V.V., Pokrovskij M.V., Poljanskaja O.S., Pochechun A.P., Klimova E.A., Trifonov B.V., Barsuk A.A. 2011. Puti korrekcii NO-deficitnogo sostojanija pri patologii beremennyh v jeksperimente. [Path correction NO-deficient state in the pathology of pregnant women in the experiment] Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmacija, 4 (99), vup. 13/2: 40–43. (in Russian)
- Зайнулина М.С., Мозговая Е.В., Нианури Д.А. 1999. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней, 2: 22-24.
- Zajnulina M.S., Mozgovaja E.V., Nianuri D.A. 1999. Diagnosticheskoe znachenie jendotelioqrammy u beremennyh s pozdnim gestoatom i saharnym diabetom. [Diagnostic value endotelioqrammy in pregnant women with late preeclampsia and diabetes] Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej, 2: 22-24. (in Russian)
- Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. 1997. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе. Журнал акушерства и женских болезней, 3: 18-22.
- Zajnulina M.S., Petrishhev N.N. 1997. Jendotelial'naja disfunkcija i ee markery pri gestoze. [Endothelial dysfunction and its markers in preeclampsia] Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej, 3: 18-22. (in Russian)
- Корокин М.В., Покровский М.В., Новиков О.О., Гуреев В.В., Денисюк Т.А., Корокина Л.В., Полянская О.С., Рагулина В.А., Покровская Т.Г., Даниленко Л.М., Белоус А.С. 2011. Влияние L-аргинина, витамина В6 и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 152 (7): 77-80.
- Korokin M.V., Pokrovskij M.V., Novikov O.O., Gureev V.V., Denisjuk T.A., Korokina L.V., Poljanskaja O.S., Ragulina V.A., Pokrovskaja T.G., Danilenko L.M., Belous A.S. 2011. Vlijanie L-arginina, vitamina V6 i folievoj kisloty na pokazateli jendotelial'noj disfunkcii i mikroirkuljacii v placentе pri modelirovanii L-NAME-inducirovannogo deficita oksida azota. [Effect of L-arginine, vitamin B6 and folic acid in indicators of endothelial dysfunction and microcirculation in the placenta in the simulation L-NAME-induced deficit of nitric oxide] Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny, 152 (7): 77-80. (in Russian)
- Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В., Барсук А.А., Проскурякова Е.В., Корокин М.В., Гудырев О.С., Белоус А.С., Кочкаров В.И., Даниленко Л.М., Левашова О.В., Мальцева Н.В., Полянская О.С. 2012. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии. Экспериментальная и клиническая фармакология, 75 (2): 14-16.
- Pokrovskij M.V., Pokrovskaja T.G., Gureev V.V., Barsuk A.A., Proskurjakova E.V., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Belous A.S., Kochkarov V.I., Danilenko L.M., Levashova O.V., Mal'ceva N.V., Poljanskaja O.S. 2012.



Ispol'zovanie L-arginina v korrekcii jendotelial'noj disfunkcii pri jeksperimental'noj prejeklampsii [Use of L-arginine in the correction of endothelial dysfunction in experimental preeclampsia]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 75 (2): 14-16. (in Russian)

Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Папин Е.Н., Брусник М.В., Чулюкова Т.Н., Клявс Ю.П., Корнеев М.М., Зеленкова Т.И., Мальхин В.А., Белоус А.С., Залозных Я.И., Маяков А.И. 2006. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. *Кубанский науч. мед. вестн.*, 10(91): 72-77.

Pokrovskij M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaja T.G., Gladchenko M.P., Artjushkova E.B., Pashin E.N., Brusnik M.V., Chuljukova T.N., Kljavs Ju.P., Korneev M.M., Zelenkova T.I., Malyhin V.A., Belous A.S., Zaloznyh Ja.I., Majakov A.I. 2006. Metodicheskie podhody dlja kolichestvennoj ocenki razvitija jendotelial'noj disfunkcii pri L-NAME-inducirovannoj modeli deficita oksida azota v jeksperimente. [Methodological approaches to quantify the development of endothelial dysfunction in L-NAME-induced model of nitric oxide deficiency in the experiment] *Kubanskiy nauch. med. vestn.*, 10(91): 72-77. (in Russian)

Покровский М.В., Филиппенко Н.Г., Корокин М.В., Гуреев В.В., Покровская Т.Г., Барсук А.А., Корокина Л.В., Проскурякова Е.В., Мальцева Н.В., Левашова О.В., Гудырев О.С., Белоус А.С., Полянская О.С. 2010. Реалии и перспективы фармакологической коррекции ADMA-eNOS - ассоциированных путей при преэклампсии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 6 (6): 882-887.

Pokrovskij M.V., Filippenko N.G., Korokin M.V., Gureev V.V., Pokrovskaja T.G., Barsuk A.A., Korokina L.V., Proskurjakova E.V., Mal'ceva N.V., Levashova O.V., Gudyrev O.S., Belous A.S., Poljanskaja O.S. 2010. Realii i perspektivy farmakologicheskoy korrekcii ADMA-eNOS - associirovannyh putej pri prejeklampsii. [Realities and Perspectives of pharmacological correction of ADMA-eNOS - pathways associated with pre-eclampsia] *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*, 6 (6): 882-887. (in Russian)

Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В., Барсук А.А., Проскурякова Е.В., Корокин М.В., Белоус А.С., Корокина Л.В., Рагулина В.А., Гудырев О.С., Левашова О.В., Королев А.Е., Мальцева Н.В., Полянская О.С., Терехова Е.Г., Бабко А.В., Новиков О.О., Жилиякова Е.Т., Сорокопудов В.Н., Колесник И.М. 2011. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*, 2: 16-20.

Pokrovskij M.V., Pokrovskaja T.G., Gureev V.V., Barsuk A.A., Proskurjakova E.V., Korokin M.V., Belous A.S., Korokina L.V., Ragulina V.A., Gudyrev O.S., Levashova O.V., Korolev A.E., Mal'ceva N.V., Poljanskaja O.S., Terehova E.G., Babko A.V., Novikov O.O., Zhiljakova E.T., Sorokopudov V.N., Kolesnik I.M. 2011. Farmakologicheskaja korrekciya ADMA-eNOS-associirovannyh mishenej pri prejeklampsii. [Pharmacological correction of ADMA-eNOS-associated targets in preeclampsia] *Akusherstvo i ginekologija*, 2: 16-20. (in Russian)

Суприя О.М. 1995. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных. *Акуш. и гинекол.*, 6: 5-9.

Suprijaga O.M. 1995. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v geneze gipertenzivnyh sostojanij u beremennyh. [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of hypertensive states in pregnancy] *Akush. i ginekol.*, 6: 5-9. (in Russian)

Тюренок И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А., Иванова Л.Б., Прокофьев И.И., Гуляева О.В., Штепа Л.И. 2013. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производных ГАМК. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 155 (3): 340-344.

Tjurenkov I.N., Perfilova V.N., Popova T.A., Ivanova L.B., Prokof'ev I.I., Guljaeva O.V., Shtepa L.I. 2013. Izmenenie oksidantnogo i antioksidantnogo statusa u samok s jeksperimental'nym gestozom pod vlijaniem proizvodnyh GAMK. [Changing the oxidant and antioxidant status in females with experimental preeclampsia under the influence of GABA derivatives] *Vjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 155 (3): 340-344. (in Russian)

Хецуриани Т. 2004. Факторы, участвующие в нарушении метаболизма оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. *Аллергология и иммунология*, 5 (3): 393-395.

Hecuriani T. 2004. Faktory, uchastvujushhie v narushenii metabolizma oksida azota i razvitii jendotelial'noj disfunkcii pri prejeklampsii. [Factors involved in nitric oxide metabolism disorders and the development of endothelial dysfunction in preeclampsia] *Allergologija i immunologija*, 5 (3): 393-395. (in Russian)

Crocker I Gabor. 2007. Pre-eclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities. *Placenta*, 28: 4-13.

Ducray J.F., Naicker T., Moodley J. 2011. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 156 (1): 29-34.

Gureev V.V., Alehin S.A., Pokrovskiy M.V., Dolghikov A.A., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Kolesnik I.M. 2014. Remote Ischemic Preconditioning Correction in ADMA-Like Gestosis Model. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5: 1095-1098.

Hong S.H., Kyeong K.S., Kim C.H., Kim Y.C., Choi W., Yoo R.Y., Kim H.S., Park Y.J., Ji I.W., Jeong E.H., Kim H.S., Xu W.X., Lee S.J. 2016. Regulation of myometrial contraction by ATP-sensitive potassium (KATP) channel via activation of SUR2B and Kir 6.2 in mouse. *J Vet Med Sci*, Apr 18. [Epub ahead of print].

Purkerson M.L. Vekerdy L. 1999. A history of eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy. *Am. J. Nephrol.*, 19:2: 313-319.

Rose K.M., Parmar M.S., Cavanaugh J.E. 2014. Dietary supplementation with resveratrol protects against striatal dopaminergic deficits produced by in utero LPS exposure. *Brain Res.*, 1573: 37-43.

Van Oppenraaij R.H., Bergen N.E., Duvekot J.J., de Krijger R.R., Hop Ir W.C., Steegers E.A., Exalto N. 2011. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. *Reproductive Science Jun*, 18 (6): 586-93.