РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ «ADMA–ENOS»—АССОЦИИРОВАННЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

М.В. Покровский*, Н.Г. Филиппенко, М.В. Корокин, В.В. Гуреев, Т.Г. Покровская, А.А. Барсук, Л.В. Корокина, Е.В. Проскурякова, Н.В. Мальцева, О.В. Левашова, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, О.С. Полянская

Курский государственный медицинский университет. 305000, Курск, ул. К.Маркса, 3

Реалии и перспективы фармакологической коррекции «ADMA–eNOS»—ассоциированных путей при преэклампсии
М.В. Покровский*, Н.Г. Филиппенко, М.В. Корокин, В.В. Гуреев, Т.Г. Покровская, А.А. Барсук, Л.В. Корокина, Е.В. Проскурякова, Н.В. Мальцева, О.В. Левашова, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, О.С. Полянская
Курский государственный медицинский университет. 305000, Курск, ул. К.Маркса, 3

Метилированные аналоги L-аргинина – асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) – являются эндогенными ингибиторами NO-синтазы (eNOS). Концентрация ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией, а ее повышение у беременных рассматривается как предиктор преэклампсии. В проводимых ранее исследованиях нами было показано, что L-аргинин на ADMA-подобной модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции эффективно увеличивал активность eNOS и продукцию оксида азота. Эффективными на данной модели оказались активатор eNOS (резвератрол), антиоксиданты, потенцированные поликлональные антитела к eNOS и др. Более того, определенное развитие получили исследования эндотелиопротективной активности на других «ADMA-eNOS-ассоциированных» экспериментальных моделях «метаболического X-синдрома, гомоцистеин-индуцированной, гипоэстроген-индуцированной, сепсис-индуцированной эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной дисфункции при реактивном поствакцинальном васкулите.
Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, ADMA, eNOS.
РФК 2010;6(6):882–887

Realities and prospects for pharmacological correction of «ADMA–eNOS"–associated ways in preeclampsia
M.V. Pokrovsky*, N.G. Filipenko, M.V. Korokin, V.V. Gureyev, T.G. Pokrovsky, A.A. Barsuk, L.V. Korokina, E.V. Proskuryakova, N.V. Maltseva, O.V. Levashova, O.S. Gudyrev, A.S. Belous, O.S. Polyanskaya
Kursk State Medical University. Karla Marxa ul. 3, Kursk, 3305000 Russia

Methylated analogs of L-arginine - asymmetric dimetilarginin (ADMA) and monometilarginin (L-NMMA) - are endogenous inhibitors of endothelial NO-synthase (eNOS). ADMA level in maternal plasma is increased in women with preeclampsia. The high level of ADMA is one of the predictors of preeclampsia. L-arginine increases the activity of eNOS and production of nitric oxide in the ADMA-similar model of L-NAME-induced endothelial dysfunction. ENOS activator (resveratrol), antioxidants, potentiated polyclonal antibodies to eNOS and others agents have been effective in this model. Studies of endotelioprotective activity in other «ADMA-eNOS-associated" experimental models of metabolic syndrome and homocysteine-induced, gipoestrogen-induced sepsis-induced endothelial dysfunction and endothelial dysfunction in postvaccinal vasculitis have been developed.
Key words: endothelial dysfunction, preeclampsia, ADMA, eNOS.
Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):882–887

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mvpokrovskiy@pharmstd.ru

Введение

Изучение роли эндотелия в патогенезе многих патологических состояний привело к пониманию и развитию концепции о нем как о мишени для профилактики и лечения данных патологий. Как известно, эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как предиктор целого ряда заболеваний, в том числе артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, а также патогенетический компонент органных повреждений при сахарном диабете, гипоэстрогенных и других состояниях [1].

Среди изобилия биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота – NO. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В то же время, NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов [1] и предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза.

ЭД проявляется снижением образования и биодоступности оксида азота (NO) при одновременном повышении уровня супероксид-аниона и продукции мощных вазоконстрикторов, что приводит к дисбалансу медиаторов, обеспечивающих в норме эндотелий-зависимые процессы [2].

Недостаток L-аргинина может вызываться диетическими факторами, повышением активности аргиназы

Сведения об авторах:
Покровский Михаил Владимирович *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии КГМУ*
Филиппенко Николай Григорьевич *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии КГМУ*
Корокин Михаил Викторович *– к.м.н., докторант кафедры нормальной физиологии КГМУ*
Гуреев Владимир Владимирович *– к.м.н., н.с. Научно-исследовательского института экологической медицины КГМУ*
Покровская Татьяна Григорьевна *– к.м.н., с.н.с. того же института*
Барсук Анна Александровна *– аспирант кафедры фармакологии КГМУ*
Корокина Лилия Викторовна *– к.м.н., соискатель кафедры фармакологии КГМУ*
Проскурякова Елена Витальевна *– соискатель той же кафедры*
Мальцева Наталья Викторовна *– заочный аспирант той же кафедры*
Левашова Оксана Владимировна *– к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии КГМУ*
Гудырев Олег Сергеевич *– к.м.н., докторант той же кафедры*
Белоус Александр Сергеевич *– к.м.н., докторант кафедры фармакологии КГМУ*
Полянская Оксана Сергеевна *– студентка 6 курса лечебного факультета КГМУ*

(фермент, разрушающий L-аргинин), окисленными липопротеидами низкой плотности, увеличением присутствия эндогенного ингибитора eNOS – асимметричного диметиларгинина (ADMA) и NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) [3]. Как следствие, происходит нарушение метаболизма и мембранного транспорта L-аргинина, что в результате приводит к существенным сдвигам в редокс-окислительных компонентах eNOS, при этом биосинтез NO резко снижается.

Несмотря на то, что в патогенезе преэклампсии обнаружено множество факторов, в последние годы наибольшее внимание уделяется эндотелиальной дисфункции [4]. Плацентарная ишемия приводит к высвобождению многочисленных плацентарных факторов, которые оказывают серьёзное влияние на кровоток и регуляцию сосудистого русла [5,6]. Эти факторы включают в себя рецептор-1 растворимого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF; sFlt-1) [6-8], аутоантитело к рецептору 1 типа ангиотензина II (AT1-AA) [9,10] и цитокины (фактор некроза опухоли (TNF-α)) [3,11], которые по очереди формируют масштабную дисфункцию эндотелия материнских сосудов [5,6]. Последняя проявляется усиленным образованием эндотелина, активных форм кислорода (ROS), тромбоксана, 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-HETE) и повышенной чувствительностью к ангиотензину II [12]. Кроме этого, преэклампсия также связана с уменьшенным формированием сосудорасширяющих факторов (NO и простациклин) [13]. Эти изменения в функции сосудов ведут не только к гипертензии, но и к дисфункции многих органов, особенно у женщин с ранним проявлением преэклампсии [13,14].

Метилированные аналоги L-аргинина – ассиметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) – являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной окиси азота (eNOS) [13].

В последние годы обнаружено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией [11] и что повышенные концентрации ADMA являются одними из предикторов преэклампсии [11,15,16].

Таким образом, сформировался фармакологический путь «ADMA-eNOS» при преэклампсии, который явился одним из объектов настоящего исследования.

В проводимых ранее исследованиях нами было показано, что L-аргинин как монотерапия, так и в сочетании с антигипертензивными средствами на ADMA-подобной модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции эффективно увеличивал активность эндотелиальной NO-синтазы и продукцию оксида азота, а также предотвращал развитие эндотелиальной дисфункции у крыс-самцов [2,13]. Эффективными на данной модели оказались активатор eNOS (резвератрол), антиоксиданты, потенцированные поликлональные антитела к eNOS [13,17-22] и др. Более того, определенное развитие получили исследования эндотелиопротективной активности на других «ADMA-eNOS-ассоциированных» экспериментальных моделях метаболического-X синдрома, гомоцистеин-индуцированной [23], гипоэстроген-индуцированной, сепсис-индуцированной эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной дисфункции при реактивном поствакцинальном васкулите.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего обзора явилось освещение и обобщение литературных данных о механизмах, вовлеченных в регуляцию функции сосудистого эндотелия, и формирование возможных путей фармакологической коррекции преэклампсии.

Путь «ADMA-eNOS»

Прежде всего, следует обратить внимание на то, что эндотелиальная дисфункция может стать результатом снижения выработки эндотелием NO. Повышенные концентрации ADMA действуют как эндогенный ингибитор NOS, что способствует развитию зависящей от эндотелия дисфункции сосудов при диабете, гипертензии, гиперхолестеринемии и ожирении [13,24,25]. Мы считаем, есть все основания полагать, что первым и наиболее важным является путь «ADMA-eNOS».

Путь «ADMA-окислительный стресс»

Помимо препятствования синтезу NO посредством конкурентного ингибирования NOS, ADMA может способствовать разрыву ферментной активности NOS и преобразовывать NOS в генератор супероксида [26]. Предполагается, что такая разрывающая активность ADMA в дальнейшем способствует дисфункции сосудов и может играть значимую роль в патогенезе преэклампсии, выступая в качестве источника окислительного стресса сосудов [26].

Роль ангиогенных факторов роста (VEGF и PIGF) и их рецепторов

Совсем недавно обнаружился повышенный интерес к роли ангиогенных факторов роста (VEGF и PIGF) и их рецепторов (sFlt-1, антиангиогенный) в патогенезе преэклампсии [6-8]. ADMA является другой важной молекулой, способной оказывать негативное влияние на развитие кровеносных сосудов (ангиогенез) при беременности и преэклампсии. В частности, негативное влияние на развитие кровеносных сосудов оказывают высокие концентрации ADMA [16] и ангиогенная активность факторов роста (эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PIGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF)) опосредуются зависящим от окиси азота механизмом, который ингибируется ADMA [16]. Также сообщалось

о том, что ADMA снижает экспрессию VEGF в культивируемых эндотелиальных клетках и, следовательно, может оказывать негативное влияние не только на активность фактора роста, но и на его выработку [16]. Поэтому весьма интересным является размышление о том, что на раннем сроке беременности между проангиогенными факторами роста (VEGF и PIGF) и антиангиогенными факторами (такими как ADMA и sFlt-1) возможно наличие взаимодействий, способных повлиять на риск развития преэклампсии.

Вовлечение диметиламиногидролазы диметиларгинина

Механизм, отвечающий за наличие высоких концентраций ADMA в плазме женщин, у которых впоследствии развивается преэклампсия, остаётся неизвестным. ADMA возникает в результате катаболизма (разложения) белков, содержащих остатки метилированного аргинина. Когда метилированные белки подвергаются процессу катаболизма, остатки метилированного аргинина высвобождаются в материнский кровоток. Основным путём разрушения ADMA является путь деградации посредством фермента диметиламиногидролазы диметиларгинина (DDAH). DDAH имеет две изоформы: DDAH I и DDAH II. Изоформа DDAH II является базисной изоформой в эндотелиальных клетках и плаценте. Предполагается, что снижение активности DDAH является первостепенным механизмом, посредством которого происходит повышение концентрации ADMA. Весомым является предположение о том, что окислительный стресс является важным фактором, который способствует патогенезу преэклампсии и ингибирует активность DDAH [27].

Кроме этого, концентрации ADMA (подобно концентрациям других аминокислот) испытывают негативное влияние со стороны выделительной функции почек. Концентрации ADMA снижаются в ходе беременности (в сравнении с небеременными женщинами). Следовательно, у женщин с развивающейся преэклампсией концентрации ADMA могут повышаться вторично, что приведёт к избыточному производству остатков метилированного аргинина в белках, степень метаболизма ADMA посредством DDAH может снижаться, или же высокие концентрации ADMA могут стать результатом изменений почечной функции [3,6,9].

Система «ET-1- TNF-α»

Другим важным эндотелиальным фактором, который может играть свою роль при преэклампсии, является эндотелин-1 (ET-1). Несмотря на то, что отсутствуют существенные изменения циркулирующих концентраций ET-1 при умеренных формах преэклампсии, вопрос о потенциальной роли ET-1 в качестве паракринного или аутокринного агента при эклампсии остается в центре внимания [23,28]. Сыворотка беременных крыс, подверженных воздействию хронических снижений давления маточной перфузии, повышает степень генерации ET-1 культивируемыми эндотелиальными клетками [28]. Точный механизм, связывающий усиленную почечную генерацию ET-1 с плацентарной ишемией беременных крыс или женщин в состоянии преэклампсии, остаётся неясным. Одним возможным механизмом для усиленной генерации ET-1 является транскрипционная регуляция гена ET-1 посредством фактора некроза опухоли (TNF-α). Содержание TNF-α повышено у женщин, находящихся в состоянии преэклампсии. Ла-Марка и его коллеги сообщили о том, что хроническая/постоянная инфузия TNF-α беременным крысам существенным образом повышает кровяное давление [9,14]. Повышение артериального давления, формируемое двух- и трёхкратным повышением уровня/концентрации TNF-α в плазме беременных крыс, связано с существенным повышением степени локальной генерации ET-1 в почках, плаценте и сосудистой сети [14]. Кроме того, повышение среднего артериального давления в ответ на TNF-α полностью устранялось у беременных крыс, которые получали антагонист рецептора ET_A [14]. Все вышеизложенное позволяет сделать предположение о существовании еще одного пути «ET-1- TNF-α», где эндотелин (посредством активации рецептора ET_A) играет важную роль в процессе опосредования гипертензии (индуцируемой TNF-α) [8,25].

Система «ренин-ангиотензин»

В ходе обычной беременности активность ренина и уровень ангиотензина II (AT II) в плазме являются повышенными, но, несмотря на это, чувствительность сосудов к AT II является пониженной [29]. Напротив, при преэклампсии наблюдается явное повышение чувствительности к AT II [10]. Хотя механизм, лежащий в основе данных наблюдений, остаётся неясным, существует значительное число работ, позволяющих констатировать, что система «ренин-ангиотензин» безусловно вовлечена в патогенез преэклампсии [12].

Плацентарная ишемия, TNF-α - AT1-AA

У женщин в состоянии преэклампсии обнаружено наличие повышенных концентраций AT1-AA [11]. Повышенные уровни AT1-AA у женщин с преэклампсией сохраняются и после родов, что связано с резистентностью к инсулину и sFlt-1 [25]. По-видимому, AT1-AA отвечает за множество эффектов в нескольких различных тканях, которые варьируются от повышенной мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} до активации моноцитов и стимуляции выработки интерлейкина IL-6 из мезангиальных клеток [10]. Другим эффектом, связанным с рецептором AT1, является стимуляция экспрессии sFlt-1 из клеток трофобластов [10]. Несмотря на то, что

это подразумевает роль AT1 в качестве центрального медиатора нескольких путей преэклампсии, специфические механизмы, которые ведут к избыточной генерации, и механизмы, посредством которых AT1-AA повышает кровяное давление в ходе беременности, остаются неясными. При этом было показано, что плацентарная ишемия у беременных крыс связана с повышенными циркулирующими концентрациями AT1-AA [10]. Кроме этого, хроническое повышение уровня TNF-α у беременных крыс также было связано с повышенной генерацией AT1-AA. Наконец, гипертензия, возникающая как ответ на плацентарную ишемию у беременных крыс, а также как ответ на длительную инфузию TNF-α беременным крысам, заметно ослаблялась посредством антагонизма рецептора AT1.

Роль метаболического синдрома

Существуют и другие сопутствующие состояния (такие как ожирение, диабет, гиперлипидемия и гипергомоцистеинемия), в отношении которых были выдвинуты предположения о том, что они являются потенциальными факторами, способствующими эндотелиальной дисфункции при преэклампсии [16,30]. Недавние исследования указали на связь между элементами метаболического синдрома (такими как повышенные концентрации триглицеридов и свободных жирных кислот в сыворотке, резистентность к инсулину и непереносимость глюкозы) и возникновением преэклампсии [24]. В действительности, резистентность к инсулину может предвещать проявление преэклампсии [26]. Несмотря на то, что уровни липидов в плазме повышены при нормальной беременности, концентрации богатых триглицеридами липопротеинов и неэстерифицированных жирных кислот повышены в еще большей степени у женщин с развивающейся преэклампсией. Существенно завышенная концентрация триглицеридов в плазме женщин с преэклампсией связана с повышенными концентрациями липопротеинов низкой плотности. Скорее всего, метаболические факторы, объединенные в X-синдром, могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции при преэклампсии, и в этом смысле они являются еще одной мишенью для фармакологической коррекции при преэклампсии.

Система «eNOS-тетрагидробиоптерин»

Особого внимания заслуживают сведения о том, что уровень гомоцистеина в плазме на ранних сроках беременности коррелирует с вероятностью преэклампсии и ограничением внутриутробного развития/роста [23,31]. В эксперименте было показано, что сосудистая сеть в процессе беременности может демонстрировать повышенную чувствительность к гомоцистеину [32]. Так, зависящая от эндотелия вазодилатация у беременных мышей является более чувствительной к влиянию повышенной концентрации гомоцистеина (в сравнении с артериями небеременных мышей). Данное влияние гомоцистеина возникает, по-видимому, в результате утраты опосредованной NO вазодилатации, характерной для окислительной деактивации кофактора NO-синтазы — тетрагидробиоптерина [32]. Уровень гомоцистеина зависит от особенностей питания. В частности, пониженное содержание фолиевой кислоты и витамина B_{12} ведёт к повышению уровня гомоцистеина [29]. Дополнительное введение фолатов в процессе беременности улучшало состояние сердечно-сосудистой системы потомства, нарушенное при ограничении белков у лабораторных животных [29].

Роль L-аргинина в терапии преэклампсии

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что ADMA играет важную роль в функции сосудов, включающей в себя зависящую от эндотелия вазодилатацию, развитие кровеносных сосудов (ангиогенез) и артерий (артериогенез). Эти виды активности испытывают негативное влияние при преэклампсии. Кроме этого, некоторые нарушения связаны с высокими уровнями ADMA и дисфункцией сосудов. Они включают в себя гипертензию, дисфункцию почек, воспаление, диабет, гиперхолестеринемию, окислительный стресс и ожирение, которые связаны с повышенным риском развития преэклампсии. Эти данные позволяют предполагать, что повышенные уровни асимметричного диметиларгинина могут стать потенциальной биологической конвергенцией состояний, которые повышают степень риска развития преэклампсии. Поэтому повышенные концентрации ADMA могут играть важную роль в патогенезе преэклампсии. Из этого следует, что включение L-аргинина в комплексную фармакологическую профилактику и терапию преэклампсии с целью преодоления конкурентных эффектов ADMA является патогенетически оправданным и подтверждается результатами наших экспериментов.

Переходя к обсуждению возможных точек приложения и механизмов положительного протективного влияния L-аргинина при экспериментальной преэклампсии, прежде всего, заслуживает внимания феномен «парадокса L-аргинина».

Несколько лет назад группой авторов во главе с R.H. Böger было выдвинуто предположение о том, что эндогенный конкурентный ингибитор синтазы оксида азота может отвечать за существование парадокса L-аргинина [13,26]. Наличие конкурентного ингибитора синтазы окиси азота в плазме человека (in vivo) может объяснить, почему L-аргинин, несмотря на отсутствие эффективности in vitro [13,26], приводит к улучшению эндотелиальной функции in vivo. Введение избыточного экзогенного L-аргинина, по-видимому, приводит к

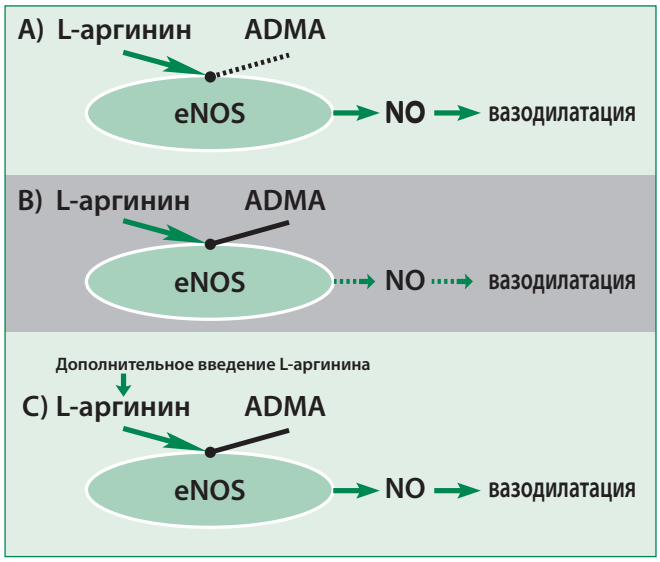

Рисунок 1. Схема, объясняющая феномен «парадокс L-аргинина» [33]

L-аргинин – эндогенный субстрат eNOS. ADMA – конкурентный ингибитор NO-синтазы. A) Физиологическая концентрация L-аргинина, обеспечивающая достаточную активность eNOS при низком физиологическом уровне ADMA. B) Превышение физиологического уровня ADMA снижает биодоступность L-аргинина для образования NO. C) Добавление L-аргинина восстанавливает продукцию NO, преодолевая повышенную концентрацию ADMA

вытеснению/замещению конкурентного ингибитора (ADMA) и восстановлению выработки NO до физиологических уровней.

Результаты проведенных нами исследований возможности фармакологической коррекции экспериментальной преэклампсии убедительно свидетельствуют о способности L-аргинина (200 мг/кг) оказывать выраженное протективное действие на развитие ADMA-подобной L-NAME-индуцированной преэклампсии в эксперименте. Это сопровождается как улучшением плацентарной микроциркуляции, так и коррекцией гипертензии и эндотелиальной дисфункции. Антагонист кальция дигидропиридинового ряда амлодипин (0,5 мг/кг) в качестве монотерапии существенно уступал L-аргинину, а при сочетанном применении усиливал протективный эффект последнего [33].

В экспериментальных исследованиях на изолированных артериальных сегментах in vitro асимметричный диметиларгинин ингибирует выработку оксида азота сосудами в концентрациях от 3 до 15 мкмоль/л [13,26]. Эти исследования убедительно доказали, что асимметричный диметиларгинин модулирует активность эндотелиальной синтазы окиси азота в пределах диапазона концентраций, обнаруживаемого у пациентов с заболеванием сосудов. Это подводит к предположению, что даже незначительные изменения концентрации ADMA оказывают существенное негативное влияние на выработку NO и тонус сосудов. Это позволило определить асимметричный диметиларгинин (ADMA) в качестве маркера эндотелиальной дисфункции [26].

Физиологическая регуляция осуществляется таким образом, что при наличии обычных уровней L-аргинина любое повышение уровней ADMA может стать причиной относительного дефицита L-аргинина в отношении оптимальной активности синтазы окиси азота. Так как ADMA является конкурентным ингибитором eNOS, его ингибирующее действие может быть преодолено повышением концентрации ферментного субстрата (L-аргинина) [13,26]. На рисунке 1 приведена схема, объясняющая «парадокс L-аргинина».

Поэтому дополнительное введение L-аргинина может помочь в восстановлении физиологического состояния синтеза оксида азота путём нормализации соотношения «L-аргинин-ADMA». В норме соотношение «L-аргинин-ADMA» колеблется от 50:1 до 100:1, т.е. при средних физиологических концентрациях L-аргинина от 50 до 100 мкмоль/л, концентрация ADMA колеблется в пределах 0,3-0,7 мкмоль/л.

Заключение

Таким образом, проведённые недавние немногочисленные клинические исследования продемонстрировали, что ADMA является фактором сердечно-сосудистого риска, связанным с усугублением эндотелиальной дисфункции и дефицитом NO.

В то же время, остается ряд вопросов, требующих своего решения:

1. Какие дозировки L-аргинина и какой режим дозирования достаточен для предотвращения внутреннего ингибирования eNOS со стороны ADMA? В этом отношении наиболее многообещающим является исследование ретардных форм L-аргинина с контролируемым высвобождением. По сообщению R.H. Böger [24], суточная доза может быть снижена до 2 граммов, что существенно увеличивает перспективы его использования.

2. Какое сочетание L-аргинина с основными антигипертензивными препаратами с доказанными эндотелий-протективными свойствами наиболее рационально? В настоящей работе мы попытались, прежде всего, оценить эффективность сочетанного использования с антагонистом кальция амлодипином и получили хороший результат. Заслуживает внимания исследование сочетанного использования с ингибиторами АПФ и антагонистами AT1-рецепторов.

3. Учитывая ограничения в возможностях фармакотерапии у беременных, представляют несомненный интерес исследования нового класса препаратов потенцированных разведений к поликлональным антителам eNOS [21] ангиотензину 2, TNF-α и другим цитокинам и ангиогенным факторам, принимающим участие в формировании синдрома преэклампсии.

Литература

1. Babak O.Ya., Shaposhnikova Yu.N., Nemtsova V.D. Arterial hypertension and ischemic heart disease 2 endothelial dysfunction: a modern condition of a question. Ukrainian therapeutic journal 2004;1:14-21. UA (Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. Український терапевтичний журнал 2004;1:14-21).
2. Golikov P.P., Lemenev V.I., Ahmetov V.V. et al. Dinamic of NO and the other factors of the oxidizing stress in the cerebral vessels before and after the carotid endarterectomy. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya 2003;2(4):28-33. Russian (Голиков П.П., Леменёв В.Л., Ахметов В.В.и др. Динамика оксида азота (NOx) и других факторов окислительного стресса в прецеребральных сосудах до и после каротидной эндартерэктомии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2003;2(4):28-33).
3. Boger R.N., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998;98(18):1842-1847.
4. Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S. et al. Serum sFlt1: PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. Hypertens Pregnancy 2009;28(1):95-108.
5. Ariza A.C., Bobadilla N.A., Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. Rev Invest Clin 2007; 59(1):48-56.
6. Bayhan G., Koçyigit Y., Atamer A. et al. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. Gynecol Endocrinol 2005;21(1):1-6.
7. Herr F., Baal N., Zygmunt M. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? Z Geburtshilfe Neonatol 2009;213(3):96-100.
8. Smith C.L., Birdsey G.M., Anthony S. et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGF expression, and cell phenotype. Biochem Biophys Res Commun 2003;308(4):984-9.
9. Fliser D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an «uraemic toxin» to a global cardiovascular risk molecule. Eur J Clin Invest 2005; 35(2):71-79.
10. Torrens C., Brawley L., Anthony F.W. et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. Hypertension 2006; 47(5):982-987.
11. Roberts L., LaMarca B.B., Fournier L. et al. Enhanced endothelin synthesis by endothelial cells exposed to sera from pregnant rats with decreased uterine. Hypertension 2006;47(3):615-618.
12. Powers R.W., Gandley R.E., Lykins D.L., Roberts J.M. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice. Hypertension 2004; 44(3):327-333.
13. Pokrovskiĭ M.V., Pokrovskaia T.G., Kochkarov V.I., Artiushkova E.B. Endothelioprotective properties of L-arginine in a nitric oxide deficiency model. Endothelioprotective properties of L-arginine in a nitric oxide deficiency model. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2008;71(2):29-31. Russian (Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. Экспериментальная и клиническая фармакология 2008;71(2):29-31).
14. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia – a review. Reprod Biol Endocrinol 2009;7:70.
15. Pope A.J., Karuppiah K., Cardounel A.J. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. Pharmacol Res 2009;60(6):461-465.
16. Roberts J.M., Catov J.M. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? Hypertension 2008;51(4):989-90.
17. Artyushkova E.B., Gumanova N.G., Metelskaya V.A. et al. Effect of furostanol glycosides from cultured Dioscorea deltoidea cells on regulatory function of endothelium in a rat model of hypoestrogen-induced endothelial dysfunction. Rational Pharmacother Card 2008;2:85-88. Russian (Артюшкова Е.Б., Гуманова Н.Г., Корокин М.В. и др. Влияние фуростаноловых гликозидов из культуры клеток растения Dyoscorea deltoidea на регуляторную функцию эндотелия при моделировании гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;2:85-89).
18. Kochkarov V.I., Pokrovskiĭ M.V., Pokrovskaia T.G. et al. Cardioprotective effects of resveratrol in experimental blockade of inducible nitric oxide synthase. Allergologiya i immunologiya 2008;9(1):157. Russian (Кочкаров В.И., Покровский М.В., Покровская Т.Г. и др. Кардиопротективные эффекты резвератрола при экспериментальной блокаде индуцибельной синтазы оксида азота. Аллергология и иммунология 2008;9(1):157).
19. Artyushkova E.B., Pokrovskiĭ M.V., Artyushkova E.V. et al. Metabolic and antioxiodant therapy of the L-NAME-induced endothelial dysfunction. Kuban Scientific Medical Journal 2008; 3-4 (102-103):73-78. Russian (Артюшкова Е.Б., Покровский М.В., Артюшкова Е.В. и др. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции. Кубанский научно-медицинский вестник 2008; 3-4 (102-103):73-78).
20. Artyushkova E.B., Pokrovskiĭ M.V., Kochkarov V.I. i dr. New ways of correction of endothelial dysfunction. Russian journal of immunology 2006;9 suppl 3: 59-63. Russian (Артюшкова Е.Б., Покровский М.В., Кочкаров В.И. и др. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции. Russian journal of immunology 2006;9 suppl 3: 59-63).
21. Pokrovskiĭ M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G. et al. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency. Bull Exp Biol Med 2009;148(3):514-7. Russian (Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Сравнительное изучение потенциальных эндотелий-протекторов и препарата Импаза при моделировании дефицита оксида азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009;148(8) приложение:154-158).
22. Belous A.S., Pokrovskiĭ M.V., Pokrovskaia T.G. Correction of endothelial dysfunction with impaza preparation in complex with enalapril and losartan during modeling of NO deficiency. Bull Exp Biol Med 2009;148(3):511-3. Russian (Белоус А.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом импаза в комплексе с эналаприлом и лозартаном при моделировании дефицита оксида азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009;148(8) (приложение):151-153).
23. Artiushkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskiĭ M.V. et al. Pharmacological correction of experimental chronic limb ischemia. Eksp Klin Farmakol 2008;71(3):23-5. Russian (Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология 2008; 71(3):23-25).
24. Kontic-Vucinic O., Terzic M., Radunovic N. The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy. J Perinat Med 2008;36(4):282-290.
25. Speer P.D., Powers R.W., Frank M.P. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. Am J Obstet Gynecol 2008;198(1):112 - 117.
26. Böger R.H., Diemert A., Schwedhelm E. et al. The Role of Nitric Oxide Synthase Inhibition by Asymmetric Dimethylarginine in the Pathophysiology of Preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2009;69(1):1-13.
27. LaMarca B., Parrish M., Ray L.F. et al. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin. Hypertension 2009;54(4):905-909.
28. Perticone F., Sciacqua A., Maio R. et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. Int J Cardiol 2010;142(3):236-41.
29. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D. et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. Lancet 2003; 361(9368):1511-1517.
30. Pokrovskiĭ M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaia T.G. et al. Methodological approaches for quantifying the development of endothelial dysfunction in L-NAME-induced model of deficiency of nitric oxide in the experiment. Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik 2006;10 (91):72-77. Russian (Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. Кубанский научно-медицинский вестник 2006;10 (91):72-77).
31. Korokin M.V., Polonskaia K.V., Pokrovskiĭ M.V. The modeling capabilities of the homocysteine-induced endothelial dysfunction in rats. Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik 2009;5(110):43-48. Russian (Корокин М.В., Полонская К.В., Покровский М.В. Возможности моделирования гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс. Кубанский научно-медицинский вестник 2009;5(110):43-48).
32. LaMarca B.B., Bennett W.A., Alexander B.T. et al. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-alpha. Hypertension 2005;46(4):1022-1025.
33. Pokrovskiĭ M.V., Pokrovskaia T.G., Gureev V.V. et al. Pharmacological correction of L-arginine «ADMA-eNOS-associated targets" in experimental preeclampsia. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik 2010;1:85-92. Russian (Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В. и др. Фармакологическая коррекция L-аргинином «ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии. Кубанский научный медицинский вестник 2010;1:85-92).

Поступила 02.03.2010
Принята в печать 19.07.2010