

УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НИКОРАНДИЛОМ, ТЕТРАГИДРОБИОПТЕРИНОМ И РЕЗВЕРАТРОЛОМ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕСТОЗА

¹Гуреев В.В., ²Жилинкова Л.А., ³Ступакова Е.Г.

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский национальный исследовательский университет»
Министерства образования и науки РФ, Белгород, e-mail: Produmen@yandex.ru;
²Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский
государственный социальный университет», Курск;
³ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Курск

Моделирование экспериментального АДМА-подобного гестоза осуществляли путем введения крысам L-NAME 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. Введение тетрагидробиптерина, никорандила и резвератрола приводило к выраженной коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании экспериментального гестоза. Это выразилось в снижении артериального давления, уменьшении протеинурии, увеличении показателя микроциркуляции в плаценте, восстановлении вазодилатирующей функции сосудов и предотвращении деструктивных явлений в плаценте по сравнению с группой нелеченных животных, повышении концентрации конечных метаболитов NO в плазме крови. Приведенные данные позволяют говорить о выраженной коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании АДМА-подобного гестоза, исследуемыми препаратами и перспективности проведения дальнейших исследований по поиску новых лекарственных препаратов, обладающих эндотелиопротективными свойствами, для коррекции гестоза второй половины беременности.

Ключевые слова: крысы, преэклампсия, L-NAME, лечение, тетрагидробиптерин, никорандил, резвератрол

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY NICORANDIL, TETRAHYDROBIOPTERIN AND RESVERATROLY FOR MODELING EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA

¹Gureev V.V., ²Zhilinkova L.A., ³Stupakova E.G.

¹The Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod National Research University» of the Ministry of Education and Science RF, Belgorod, e-mail: Produmen@yandex.ru;
²Of the Kursk Institute of Social Education (branch) of the Federal State Educational Institution of Higher Professional Education «Russian State Social University», Kursk;
³State educational institution of higher professional education «Kursk State Medical University» of the Ministry of health of the RF, Kursk

Modeling of the experimental ADMA-like preeclampsia in rats was achieved by L-NAME administration from 14-th up to 20-th days of pregnancy. Arising of blood pressure, proteinuria, impairment of placenta microcirculation, blood vessels tonus disregulation, placenta destructive changes of ischemic genesis were observed in animals. Introduction tetrahydrobiopterin, nicorandil and resveratrol led to the expression of morphological and functional correction of violations occurring in modeling experimental preeclampsia. Those were reflected by reduction of hypertension level, proteinuria deterioration, placenta microcirculation improving, vasodilation function recovery and prevention of destructive changes in placenta in a comparison with intact group of animals, enhancing final concentration of NO metabolites in blood plasma. The provided data allow to speak about pronounced correction of morphofunctional disorders occurring in modeling ADMA-like preeclampsia the studied preparations and the prospects for further research to find new drugs with endothelium-protective properties for correction of preeclampsia in the second half of pregnancy ...

Keywords: rats, preeclampsia, L-NAME, treatment, tetrahydrobiopterin, nicorandil, resveratrol

Гестоз второй половины беременности является самым частым заболеванием беременных и занимает первое место в причинах материнской и перинатальной смертности. Патогенез этого грозного заболевания далеко не полностью понят. Однако, в последнее время многие авторы при морфологическом

исследовании плаценты описывают специфическую гистологическую картину, заключающуюся в диспропорциях развития ее пограничного участка между материнской и плодными частями [20, 21, 22, 25]. Происходит неполная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матери.

Уровень перестройки самих спиральных артерий при гестозе не достигает уровня при нормальной беременности [24, 26]. Увеличенное пространство между спиральными артериями и ворсинами хориона, а также незрелость самих спиральных артерий приводит к ишемии трофобласта и повышению проницаемости фетоплацентарного барьера. Образовавшиеся гуморальные факторы в ответ на ишемию, а также, возможно, антигены плода, прошедшие через фетоплацентарный барьер с повышенной проницаемостью, при попадании в организм матери провоцируют накопление в плазме асимметричного диметиларгина (ADMA), развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, вторичных ишемических явлений и оксидативного стресса [5, 6, 7, 14, 15, 16, 19]. В связи с этим актуальными являются направления поиска новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики гестоза, обладающих эндотелиопротективной, противоишемической, антиоксидантной активностью [3, 10, 13, 17, 18, 23]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрирована эффективность различных препаратов при коррекции морфофункциональных нарушений в условиях экспериментального гестоза [2, 9, 12]. Кроме этого, немаловажным моментом является их эффективность при использовании с препаратами, входящими в стандартную терапию гестоза [4, 8]. Для коррекции эндотелиальной дисфункции в условиях экспериментального гестоза наше внимание привлек тетрагидробиоптерин (BH4), являющийся кофактором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), резвератрол, оказывающий активирующее действие на eNOS и никорандил, являющийся донатором NO и активирующий биологические процессы, протекающие при ишемическом прекодиционировании.

Цель исследования – изучить влияние тетрагидробиоптерина, никорандила и резвератрола на развитие морфофункциональных изменений при моделировании ADMA-подобного гестоза.

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на белых крысах-самках линии wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) вводился внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14–20 суток беременности). На 21 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 нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [11]. Беременные самки были разделены на группы ($n = 10$): I – интактные; II – с введением L-NAME ежедневно с 14 по 21 сутки беременности; III – с введением L-NAME и тетрагидробиоптерина (10 мг/кг); IV – с введением L-NAME и никорандила (2-10 мг/кг); V – с введением L-NAME и резвератрола (2 мг/кг). Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании «Biorac 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.

Результаты исследования и их обсуждение

Блокада NO-синтазы, вызванная ежедневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствовало 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 $2,35 \pm 0,21$ до $1,33 \pm 0,09$ мкмоль/л ($p < 0,05$) (табл. 1). 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.

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

Результаты коррекции ADMA-подобного гестоза у крыс (M ± m; N = 10)

Группа	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД, усл. ед.	Микроцирку- ляция, пер. ед.	Концентра- ция нитрит- ионов (NOx) мкмоль/дЛ
Интактные	133,8 ± 2,45 ^y	95,36 ± 2,82 ^y	1,17 ± 0,10 ^y	452,4 ± 27,16 ^y	2,22 ± 0,07 ^y
L-NAME	181,3 ± 4,58*	144,7 ± 4,09*	3,36 ± 0,23*	213,7 ± 14,97*	1,27 ± 0,04*
L-NAME + ВН4	157,4 ± 7,87 ^{y*}	116,7 ± 8,84 ^{y*}	1,73 ± 0,24 ^{y*}	402,0 ± 26,20 ^y	1,86 ± 0,07 ^{y*}
L-NAME + Никорандил	174,1 ± 6,14*	126,9 ± 6,3 ^{y*}	1,96 ± 0,13 ^{y*}	377,9 ± 18,8 ^{y*}	1,80 ± 0,07 ^{y*}
L-NAME + Резвератрол	154,6 ± 7,53 ^{y*}	110,90 ± 8,7 ^y	3,36 ± 0,41*	409,9 ± 30,57 ^y	1,78 ± 0,05 ^{y*}

Примечания: 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.

Введение тетрагидробиоптерина приводило к статистически значимому снижению систолического и диастолического артериального давления (p < 0,05), нормализации взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакций, о чем свидетельствует снижение КЭД до 1,73 ± 0,24, увеличению концентрации конечных метаболитов NO в плазме крови, повышению показателя микроциркуляции до уровня, статистически не различного по сравнению с животными интактной группы (402,0 ± 26,20 ПЕд) (p > 0,05). При микроскопическом исследовании морфологическая картина приближалась к группе интактных животных.

Введение никорандила приводило к нормализации взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакций при экспериментальном гестозе, о чем свидетельствует снижение КЭД до 1,96 ± 0,13. Кроме этого, отмечалось статистически значимое снижение диастолического артериального давления до 126,9 ± 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, заключающуюся в отсутствии деструктивных повреждений.

Введение резвератрола приводило к существенной коррекции морфофункциональных изменений при моделировании ADMA-подобного гестоза. Это выразилось в снижении систолического и диастоли-

ческого артериального давления. Уровень микроциркуляции в плаценте и содержание конечных метаболитов NO в плазме крови достигали уровня, статистически не отличимого от группы интактных животных. Однако нужно отметить, что КЭД оставался на прежнем уровне.

Выводы

Таким образом, анализ результатов проведенного эксперимента дает основание утверждать о перспективности нового направления поиска лекарственных препаратов для коррекции гестоза второй половины беременности и необходимости дальнейшего исследования препаратов, обладающих эндотелиопротективными свойствами и противоишемической активностью.

Список литературы

1. Аргюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008. – Т. 71. № 3. – С. 23 – 25.
2. 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. Покровский, О.О. Новиков, В.В. Гуреев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 7. – С. 77–80.
3. Гуреев В.В. ADMA – eNOS – детерминированные пути фармакологической коррекции гестоза / Гуреев В.В., Покровский М.В., Корокин М.В. и др. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2014. – 265 с.; ил.
4. Гуреев В.В. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения / В.В. Гуреев, О.С. Полянская, А.А. Должиков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 2. – С. 14–20.
5. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123), вып. 17/1. – С. 5–12.

6. Зайнулина М.С., Мозговая Е.В., Нианури Д.А. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 2. – С. 22–24.

7. Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акушерства и женских болезней – 1997. – № 3. – С. 18–22.

8. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 14–16.

9. Коррекция АДМА-подобного гестоза в эксперименте / В.В. Гуреев, С.А. Алехин, А.А. Должиков, А.С. Мостовой // Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 14–19.

10. Коррекция дистантным ишемическим preconditionированием эндотелиальной дисфункции при АДМА-подобном экспериментальном гестозе / В.В. Гуреев, М.В. Покровский, А.А. Должиков [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123), вып. 17/1. – С. 128–134.

11. 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 науч. мед. вестн. – 2006. – № 10 (91). – С. 72–77.

12. Пути коррекции NO-дефицитного состояния при патологии беременных в эксперименте / В.В. Гуреев, М.В. Покровский, О.С. Полянская [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99), вып. 13/2. – С. 40–43.

13. Реалии и перспективы фармакологической коррекции АДМА-eNOS – ассоциированных путей при преэклампсии / М.В. Покровский, Н.Г. Филиппенко, В.В. Гуреев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (6). – С. 882–887.

14. Роль нарушений окислительного метаболизма в развитии эндотелиальной дисфункции преэклампсии // Georgian Medical News. – Tbilisi-New York. N7-11 (115) Октябрь 2004. – С. 21–24.

15. Роль окислительного стресса в плаценте в патогенезе преэклампсии // Georgian Medical News. – Tbilisi-New York. N10 (115). Октябрь 2004. – С. 21–24.

16. Супруга О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 6. – С. 5–9.

17. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А. и др. Изменение оксидантного и антиоксидантного статуса у самок с экспериментальным гестозом под влиянием производных ГАМК // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 3. – С. 340–344.

18. Фармакологическая коррекция АДМА-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 16–20.

19. Хецуриани Т. Факторы, участвующие в нарушении метаболизма оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии // Аллергология и иммунология. – М., 2004. – Т. 5, № 3. – С. 393–395.

20. Crocker I Gabor Than Award Lecture 2006: pre-eclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities // Placenta. – 2007 – Apr; 28 Suppl A: S4–13.

21. Ducray JF, Naicker T, Moodley J 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. – 2011 May. – № 156(1). – P. 29–34.

22. Purkerson M.L. Vekerdy L. A history of eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy // Am. J. Nephrol. – 1999. – № 19:2. – P. 313–319.

23. Remote Ischemic Preconditioning Correction in Adma-Like Gestosis Model / Gureev V.V., Alehin S.A., Pokrovskiy M.V. [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – № 5. – Vol. 1095–1098.

24. Robertson W.B., Khong T.Y. Hypertension in pregnancy // Eds F. Sharp, E.M Symonds. – New York, 1987. – P. 101–193.

25. van Oppenraaij R.H., Bergen N.E., Duvekot J.J., de Krijger R.R., Hop Ir W.C., Steegers E.A., Exalto N. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. // Reproductive Science. – 2011 Jun. – № 18(6). – P. 586–93.

26. Yamamoto T., Takahashi Y., Kuno S. et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: Book of Abstract of the 10-th World Congress. – Washington, 1996. – P. 238.

References

1. Artjushkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskij M.V. i dr. Vozmozhnosti farmakologicheskoy korrekcii hronicheskoy ishemii konechnosti v jeksperimente // Jeksperim. i klinich. farmakologija. 2008. T. 71. no. 3. pp. 23 25.

2. Vlijanie L-arginina, vitamina V6 i folievoj kisloty na pokazateli jendotelial'noj disfunkcii i mikroциркуляциj v placente pri modelirovanii L-NAME-inducirovannogo deficita oksida azota / M.V. Pokrovskij, O.O. Novikov, V.V. Gureev [i dr.] // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2011. T. 152, no. 7. pp. 77–80.

3. Gureev V.V. АДМА eNOS determinirovannye puti farmakologicheskoy korrekcii gestoza / Gureev V.V., Pokrovskij M.V., Korokin M.V. i dr. Belgorod : Izd-vo BelGU, 2014. 265 p.; il.

4. Gureev V.V. Korrekcija АДМА-podobnogo gestoza v jeksperimente s pomoshh'ju inhibitora arginazy L-norvalina i preparatov, vhodjashhih v standartnuju shemu lechenija / V.V. Gureev, O.S. Poljanskaja, A.A. Dolzhikov // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2012. no. 2. pp. 14–20.

5. Gureev V.V. Jendotelial'naja disfunkcija central'noe zveno v patogeneze gestoza / V.V. Gureev // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmacija. 2012. no. 4 (123), vyp. 17/1. pp. 5–12.

6. Zajnulina M.S., Mozgovaja E.V., Nianuri D.A. Diagnosticheskoe znachenie jendotelioqrammy u beremennyh s pozdnim gestozom i saharnym diabetom // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 1999. no. 2. pp. 22–24.

7. Zajnulina M.S., Petrishhev N.N. Jendotelial'naja disfunkcija i ee markery pri gestoze // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej 1997. no. 3. pp. 18–22.

8. Ispol'zovanie L-arginina v korrekcii jendotelial'noj disfunkcii pri jeksperimental'noj prejeklampsii / M.V. Pokrovskij, T.G. Pokrovskaja, V.V. Gureev [i dr.] // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2012. T. 75, no. 2. pp. 14–16.

9. Korrekcija АДМА-podobnogo gestoza v jeksperimente / V.V. Gureev, S.A. Alehin, A.A. Dolzhikov, A.S. Mostovoj // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2012. no. 1. pp. 14–19.

10. Korrekcija distantnym ishemicheskim preconditionirovanem jendotelial'noj disfunkcii pri АДМА-podobnom jeksperimental'nom gestoze / V.V. Gureev, M.V. Pokrovskij, A.A. Dolzhikov [i dr.] // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmacija. 2012. no. 4 (123), vyp. 17/1. pp. 128–134.

11. Pokrovskij M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaja T.G. i dr. Metodicheskie podhody dlja kolichestvennoj ocenki razvitija jendotelial'noj disfunkcii pri L-NAME-inducirovannoj modeli deficita oksida azota v jeksperimente // Kubanskij nauch. med. vestn. 2006. no. 10 (91). pp. 72–77.

12. Puti korekcii NO-deficitnogo sostojanija pri patologii beremennyh v jeksperimente / V.V. Gureev, M.V. Pokrovskij, O.S. Poljanskaja [i dr.] // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmacija. 2011. no. 4 (99), vyp. 13/2. pp. 40–43.
13. Realii i perspektivy farmakologicheskoy korekcii ADMA-eNOS asociirovannyh putej pri prejeklampsii / M.V. Pokrovskij, N.G. Filippenko, V.V. Gureev [i dr.] // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2010. no. 6 (6). pp. 882–887.
14. Rol' narushenij oksislitel'nogo metabolizma v razvitii jendotelial'noj disfunkcii prejeklampsii. Georgian Medical News. Tbilisi-New York. N7-11 (115) Oktjabr' 2004. pp. 21–24.
15. Rol' oksislitel'nogo stressa v placente v patogeneze prejeklampsii. Georgian Medical News. Tbilisi-New York. no. 10 (115). Oktjabr' 2004. pp. 21–24.
16. Suprjaga O.M. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v geneze gipertenzivnyh sostojanij u beremennyh // Akush. i ginekol. 1995. no. 6. pp. 5–9.
17. Tjurenkov I.N., Perfilova V.N., Popova T.A. i dr. Izmenenie oksidantnogo i antioksidantnogo statusa u samok s jeksperimental'nym gestozom pod vlijaniem proizvodnyh GAMK // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2013 r. T. 155. no. 3. pp. 340–344.
18. Farmakologicheskaja korekcija ADMA-eNOS-asociirovannyh mishenej pri prejeklampsii / M.V. Pokrovskij, T.G. Pokrovskaja, V.V. Gureev [i dr.] // Akusherstvo i ginekologija. 2011. no. 2. pp. 16–20.
19. Hecuriani T. Faktory, uchastvujushhie v narushenii metabolizma oksida azota i razvitii jendotelial'noj disfunkcii pri prejeklampsii / T. Hecuriani // Allergologija i immunologija. Moskva, Rossija, t. 5, no. 3. 2004, pp. 393–395.
20. Crocker I. Gabor Than Award Lecture 2006: pre-eclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities // Placenta. 2007 Apr; 28 Suppl A: pp. 4–13.
21. Ducray J.F., Naicker T., Moodley J. 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. 2011 May; 156(1): 29–34.
22. Purkerson M.L. Vekerdy L. A history of eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy // Am. J. Nephrol. 1999. 19:2. pp. 313–319.
23. Remote Ischemic Preconditioning Correction in Adma-Like Gestosis Model / Gureev V.V., Alehin S.A., Pokrovskiy M.V. [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014. no. 5. Vol. 1095–1098.
24. Robertson W.B., Khong T.Y. Hypertension in pregnancy // Eds F., Sharp E.M. Symonds. New York, 1987. pp. 101–193.
25. van Oppenraaij R.H., Bergen N.E., Duvekot J.J., de Krijger R.R., Hop Ir W.C., Steegers E.A., Exalto N. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia // Reproductive Science 2011 Jun; 18(6): 586–93.
26. Yamamoto T., Takahashi Y., Kuno S. et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: Book of Abstract of the 10–th World Congress. Washington, 1996. pp. 238.

Рецензенты:

Резников К.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Якушева Е.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.