

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА РЕЗВЕРАТРОЛА И НИКОРАНДИЛА ПРИ КОРРЕКЦИИ АДМА-ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Кафедра фармакологии, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.  
Тел. (4722) 30-13-73. E-mail: gureev@bsu.edu.ru*

Поиск новых лекарственных препаратов, обладающих прекардиционирующими свойствами, является перспективным направлением современной фармакологии. В работе исследовалась роль прекардиционирующих свойств резвератрола и никорандила при коррекции АДМА-подобной преэклампсии.

Введение резвератрола (2 мг/кг) и никорандила (2x10 мг/кг) приводило к выраженной коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании экспериментальной преэклампсии. Сочетанное введение блокатора  $K^+_{ATP}$ -каналов – глибенкламида (50 мг/кг) с исследуемыми препаратами практически полностью устраняло протективное влияние резвератрола и никорандила.

Приведенные данные позволяют говорить о значительной роли прекардиционирующих свойств резвератрола и никорандила в реализации положительных эффектов при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при моделировании АДМА-подобной преэклампсии.

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

**V.V. GUREEV, G.A. LAZAREVA, E.G. STUPAKOVA, L.A. ZHILINKOVA**

STUDY OF EFFECT PREKONDITSIONIRUYUSCHEGO RESVERATROL AND NICORANDIL IN THE CORRECTION OF ADMA-LIKE PRE-ECLAMPSIA

*Department Pharmacology Federal State Autonomous Educational Institution  
of Higher Education «Belgorod National Research University»,  
Russia, 308015, Belgorod, Victory str., 85.  
Tel. (4722) 30-13-73. E-mail: gureev@bsu.edu.ru*

The search for new drugs have prekonditsioniruyuschimi properties is a promising direction of modern pharmacology. We investigated the role of prekonditsioniruyuschih properties of resveratrol and nicorandil in the correction of ADMA-like pre-eclampsia.

Keeping resveratrol (2 mg/kg) and nicorandil (2x10 mg/kg) led to a marked correction of morphological and functional disorders arise in modeling experimental preeclampsia. 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.

These data suggest a significant role prekonditsioniruyuschih properties of resveratrol and nicorandil in the implementation of the positive effects of the correction of morphological and functional disorders arise when modeling ADMA-like pre-eclampsia.

*Key words:* preeclampsia, resveratrol, nicorandil, preconditioning, glibenclamide, rats.

### Введение

Преэклампсия является самым частым заболеванием беременных и занимает первое место в причинах материнской и перинатальной смертности. В патогенезе этого грозного заболевания все больше внимание уделяется дисфункции эндотелия [5, 6, 7, 15, 26, 25] и плацентарной ишемии [19, 21, 22, 26]. В связи с этим актуальным является направление поиска новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики преэклампсии,

обладающих эндотелиопротективной, противовоспалительной, антиоксидантной активностью [3, 11, 14, 16, 17, 24]. Для коррекции морфофункциональных нарушений в условиях АДМА-подобной преэклампсии наше внимание привлекли резвератрол, оказывающий активирующее действие на eNOS, и никорандил, являющийся донатором NO и активирующий биологические процессы, протекающие при ишемическом прекардиционировании. В проведенных исследованиях было выявлено,

что резвератрол и никорандил оказывают выраженное протективное действие при коррекции морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии [10]. Имеющиеся сведения о способности резвератрола и никорандила активировать  $K^+_{ATФ}$ -каналы логически предопределяли положительные эффекты их применения при коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии [20, 23]. Понятно, что улучшение микроциркуляции за счёт снижения тонуса миоментрия и прекондиционирующий эффект опосредованно улучшают функцию эндотелия за счёт уменьшения ишемии плаценты. Однако исследуемые препараты обладают целым спектром биологических активностей, которые также могут обуславливать положительные эффекты. Поэтому представленные эксперименты посвящены выяснению роли  $K^+_{ATФ}$ -каналов в механизме протективных эффектов резвератрола и никорандила при ADMA-подобной преэклампсии...

### Цель

Исследовать роль  $K^+_{ATФ}$ -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-метилэтер (L-NAME) вводился внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14–20-е сутки беременности) [2, 4, 8]. Для определения роли  $K^+_{ATФ}$ -каналов в реализации положительных эффектов исследуемых фармакологических агентов нами был использован блокатор этих каналов – глибенкламид (50 мг/кг). На 21-е сутки беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) проводили комплекс функциональных проб и анализ биохимических показателей [1, 9, 12, 13]. 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).

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения опреде-

лялся критерием Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна – Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Статистическую значимость различий между морфологическими изменениями после их ранжирования оценивали с помощью метода анализа непараметрических данных Манна – Уитни. Расчёты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0.

### Результаты и обсуждение

Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чём 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 подъём 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 кровенаполнение спонгиозного слоя, вакуольная дистрофия гигантского трофобласта, очаги некроза на границе гигантского трофобласта и децидуальной ткани, дистрофические изменения и малокровие децидуального слоя.

Введение никорандила приводило к нормализации взаимоотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакции при экспериментальной преэклампсии, о чём свидетельствует снижение КЭД до  $1,96 \pm 0,13$ . Кроме того, отмечалось статистически значимое снижение диастолического артериального давления до  $126,9 \pm 6,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Исследование микроциркуляции плаценты выявило её существенное улучшение, однако целевого уровня оно не достигало.

При биохимическом исследовании сыворотки крови обнаружено статистически значимое предотвращение снижения содержания стабильных метаболитов NO. Микроскопическое исследова-

ние плаценты выявило резко выраженную положительную динамику гистологической картины, заключающуюся в отсутствии деструктивных повреждений.

## Выводы

Таким образом, результаты проведенных серий экспериментов позволяют сделать вывод о том, что  $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналы играют значительную роль

Таблица 1

### Результаты коррекции АДМА-подобной преэклампсии у крыс ( $M \pm m$ ; $N=10$ )

Группа	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	КЭД усл. ед.	Микроциркуляция пер. ед.	Концентрация нитрит-ионов (NOx) мкмоль/дл
Интактные	133,8±2,45 <sup>у</sup>	95,36±2,82 <sup>у</sup>	1,17±0,10 <sup>у</sup>	452,4±27,16 <sup>у</sup>	2,22±0,07 <sup>у</sup>
L-NAME	181,3±4,58 <sup>*</sup>	144,7±4,09 <sup>*</sup>	3,36±0,23 <sup>*</sup>	213,7±14,97 <sup>*</sup>	1,27±0,04 <sup>*</sup>
L-NAME + никорандил	174,1±6,14 <sup>*</sup>	126,9±6,3 <sup>у*</sup>	1,96±0,13 <sup>у*</sup>	377,9±18,8 <sup>у*</sup>	1,80±0,07 <sup>у*</sup>
L-NAME + резвератрол	154,6±7,53 <sup>у*</sup>	110,90±8,71 <sup>у</sup>	3,36±0,41 <sup>*</sup>	409,9±30,57 <sup>у</sup>	1,78±0,05 <sup>у*</sup>
L-NAME + резвератрол + глибенкламид	158,1±5,16 <sup>у</sup>	120,8±3,16 <sup>у</sup>	2,95±0,22 <sup>*</sup>	257,1±14,88 <sup>*</sup>	1,57±0,04 <sup>у</sup>
L-NAME + никорандил + глибенкламид	186,0±7,46 <sup>*</sup>	134,5±8,92 <sup>*</sup>	2,55±0,0,17 <sup>у*</sup>	289,9±13,2 <sup>у*</sup>	1,47±0,05 <sup>у</sup>

**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; <sup>у</sup>-  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME.

Введение резвератрола приводило к существенной коррекции морфофункциональных изменений при моделировании АДМА-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 снижало эффективность данных препаратов, но не полностью. Происходили подъем артериального давления, повышение 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 АДМА-подобной преэклампсией приводило к ухудшению морфологической картины в плаценте. В ней наблюдались фиброзные отложения, дистрофические изменения гигантоклеточного трофобласта и децидуального слоя выражены не значительно, присутствовали единичные очаги некроза.

в реализации положительных эффектов резвератрола и никорандила при коррекции морфофункциональных нарушений при АДМА-подобной преэклампсии, но не обуславливают их полностью. Результаты проведенного эксперимента дают основания утверждать о перспективности нового направления поиска лекарственных препаратов для коррекции преэклампсии и необходимости дальнейшего исследования препаратов, обладающих прекодиционирующей активностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте / Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008. – Т. 71. № 3. – С. 23–25.
2. Влияние L-аргина, витамина B<sub>6</sub> 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. АДМА – 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 АДМА-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 / В.В. Гуреев // 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 её 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 ADMA-подобного гестоза в эксперименте / В.В. Гуреев, С.А. Алехин, А.А. Должиков, А.С. Мостовой // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 14–19.

10. Коррекция эндотелиальной дисфункции никорандилом, тетрагидробиоптеринном и резвератролом при моделировании экспериментального гестоза / Гуреев В.В., Жилинкова Л.А., Ступакова Е.Г. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–1. – С. 58–62.

11. Коррекция дистантным ишемическим прекодиционированием эндотелиальной дисфункции при ADMA-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.

12. 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.

13. 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.

14. Реалии и перспективы фармакологической коррекции ADMA-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.

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

16. Тюренок 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.

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

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

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

20. Dietary supplementation with resveratrol protects against striatal dopaminergic deficits produced by in utero LPS exposure / K.M. Rose, M.S. Parmar, J.E. Cavanaugh // Brain Res. – 2014. – № 1573. – P. 37–43.

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. – P. 313–319.

23. Regulation of myometrial contraction by ATP-sensitive potassium (KATP) channel via activation of SUR2B and Kir 6.2 in mouse / S.H. Hong, K.S. Kyeong, C.H. Kim [et al]. – J Vet Med Sci. 2016 Apr 18. [Epub ahead of print]

24. 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.

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

26. Van Oppenraaij RH, Bergen NE, Duvetkot JJ, de Krijger RR, Hop Ir WC, Steegers EA, Exalto N. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. // Reproductive Science 2011 Jun; 18(6):586-93.

Поступила 08.07.2016

**Б.Н. ГУРМИКОВ<sup>1,2</sup>, М.С. БОЛОКОВ<sup>1,2</sup>, А.Б. АПИШЕВА<sup>2</sup>**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

<sup>1</sup>Кафедра хирургии № 1 и последипломного образования ФГБОУ ВПО «МГТУ Медицинский институт», 385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191. Тел. 8 (8772) 52-31-31. E-mail: gurmikov@mail.ru

<sup>2</sup>Хирургическое отделение ГБУЗ РА «Адыгейская республиканская клиническая больница», 385000, г. Майкоп, ул. Жуковского, 4. Тел. 8 (8772) 52-47-54

В настоящее время остаётся актуальным вопрос в отношении целесообразности чрескожных пункционно-дренирующих, эндоскопических и традиционных хирургических вмешательств при остром деструктивном панкреатите. Цель работы заключалась в определении тактики ведения больных в зависимости от ультрасонографической и КТ-картины патоморфологических изменений поджелудочной железы. В клинике пролечено 429 пациентов с острым панкреатитом. Из них деструктивный панкреатит имел место у 96 (22,34 %) пациентов. 83 (86,46 %) пациен-