



УДК 618.3-008.6-08-039.71

DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-8

О.В. Северинова¹,
Г.А. Лазарева¹,
Л.А. Жилинкова²,
А.В. Гуреева¹

Фармакологические эффекты комбинированного введения низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы при АДМА-подобной преэклампсии

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
- ² Государственное образовательное автономное учреждение высшего образования Курской области «Курская академия государственной и муниципальной службы», ул. Станционная, д. 9, г. Курск, 305044, Российская Федерация
- Автор для переписки: О.В. Северинова (frendic@mail.ru)*

Аннотация

Актуальность: Одной из ведущих причин, приводящих к серьёзным осложнениям, длительной инвалидности и летальному исходу у матерей и младенцев, являются гипертензивные нарушения, а в частности преэклампсия, на долю которой приходится от 2 до 8 % от общего количества беременностей в мире. В структуре перинатальной смертности гипертензивные расстройства во время беременности составляют до 25% от общего количества случаев, а также занимают главенствующие места в структуре причин материнской смертности.

Цель исследования: Изучить эффективность низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и её комбинации с метилдолой на функциональные параметры, а также на росто-весовые показатели плодов крыс с АДМА – подобной преэклампсией. **Материалы и методы:** Исследование выполнено на 100 самках крыс линии Wistar, массой 250-300 гр. В эксперименте воспроизводили АДМА-подобную модель преэклампсии. Для оценки возникающих морфофункциональных нарушений использовали следующие параметры: артериальное давление, коэффициент эндотелиальной дисфункции, микроциркуляцию в плаценте, протеинурию, содержание жидкости в большом сальнике, концентрацию конечных метаболитов в плазме крови, морфометрические показатели плодов.

Результаты: При оценке морфофункциональных нарушений у животных с АДМА-подобной преэклампсией, в ходе проведенного исследования установлено положительное влияние низкой дозы ацетилсалициловой кислоты в комбинации с метилдолой. **Заключение:** Комбинированное введение малой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы оказывает выраженную протективную активность при коррекции морфофункциональных нарушений у животных с АДМА-подобной преэклампсией и является перспективным направлением в лечении гипертензивных нарушений во время беременности.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; метилдопа; микроциркуляция; ишемические нарушения в плаценте

Для цитирования: Северинова ОВ, Лазарева ГА, Жилинкова ЛА, и др. Фармакологические эффекты комбинированного введения низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы при АДМА-подобной преэклампсии. Науч-

ные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):94-106. DOI:
10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-8

Olga V. Severinova¹,
Galina A. Lazareva¹,
Lyudmila A. Zhilinkova²,
Anastasia V. Gureeva¹

**Pharmacological effects of the combined administration
of a small dose of Acetylsalicylic acid and methyldopa
in ADMA-like preeclampsia**

¹ Kursk State Medical University,

3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

² Kursk Academy of State and Municipal Service,

9 Stantsionnaya St., Kursk, 305044, Russia

Corresponding author: Olga V. Severinova (*frendic@mail.ru*)

Abstract

Background: Hypertensive disorders, in particular preeclampsia, which accounts for 2 to 8% of the total number of pregnancies in the world, are one of the leading causes of serious complications, prolonged disability and death in mothers and babies. In the structure of perinatal mortality, hypertensive disorders during pregnancy account for up to 25% of the total number of cases, and also occupy the leading places in the structure of causes of maternal mortality. **The aim of the study:** to study the protective activity of a small dose of acetylsalicylic acid and its combination with methyldopa in the correction of ADMA-like preeclampsia. **Materials and methods:** The study was performed on 150 female Wistar rats weighing 250-300 g. An ADMA-like model of preeclampsia was reproduced in the experiment. The following parameters were used to assess emerging morphofunctional disorders like blood pressure, coefficient of endothelial dysfunction, microcirculation in the placenta, proteinuria, fluid content in the greater omentum, concentration of final metabolites in blood plasma, fetal morphometric parameters. **Results:** When assessing morphofunctional disorders in animals with ADMA-like preeclampsia, the study has revealed a positive effect of a small dose of acetylsalicylic acid in combination with methyldopa. **Conclusion:** The combined administration of a small dose of acetylsalicylic acid and methyldopa has a pronounced protective activity in the correction of morphofunctional disorders in animals with ADMA-like preeclampsia and is a promising direction in the treatment of hypertensive disorders during pregnancy.

Keywords: acetylsalicylic acid; methyldopa; microcirculation; ischemic disorders in the placenta

For citation: Severinova OV, Lazareva GA, Zhilinkova LA, et al. Pharmacological effects of the combined administration of a small dose of Acetylsalicylic acid and methyldopa in ADMA-like preeclampsia. Research Results in Biomedicine. 2020;6(1):94-106. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-8

Введение. Гипертензивные расстройства во время беременности до сих пор остаются одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной смертности по всему миру. По примерным оценкам, от 2 до 8% беременностей по

всему миру осложняются преэклампсией [1, 2, 3]. В структуре перинатальной смертности гипертензивные расстройства во время беременности составляют до 25% от общего количества случаев, а также занимают главенствующие места в структу-

ре причин материнской смертности [1]. В последние годы возрастает количество исследований, указывающих на то, что основную роль в развитии преэклампсии играет нарушение функционального состояния эндотелия сосудов, что влечет за собой развитие генерализованного спазма, повышение цифр артериального давления и, как следствие ишемические нарушения в органах [4]. Эндотелий является мощным эндокринным органом, участвующим в регуляции тонуса сосудов и поддержании их нормального строения, контроле реологических свойств крови и процессов местного воспаления. В норме антикоагулянтная и антитромботическая активность эндотелия преобладают над прокоагулянтными свойствами, однако в условиях повреждения данный баланс смещается в сторону прокоагуляции [5]. В настоящее время возрастает количество данных, свидетельствующих о том, что изменения ангиогенных факторов и коагулопатии ответственны за клинические проявления данного состояния. Преэклампсия является системным заболеванием, которое характеризуется интенсивным воспалительным ответом, эндотелиальным поражением, агрегацией тромбоцитов, активацией системы свертывания и повышенным генерализованным сосудистым спазмом [6]. Генерализованный спазм сосудов, вызванный активацией эндотелия, приводит к коварному и прогрессирующему процессу, ведущему к полиорганной недостаточности. Система коагуляции активируется путем контакта тромбоцитов с поврежденным эндотелием, что приводит к увеличению расходования, а также к образованию тромбоцитов в костном мозге [7]. Молодые тромбоциты, выброшенные в кровоток, имеют более высокую склонность к агрегации. Контакт тромбоцитов с поврежденным эндотелием может представлять собой начальную стадию коагуляционного каскада, которая приводит к увеличению потребления тромбоцитов в маточно-плацентарном русле с последующим уменьшением количества циркулирующих тромбоцитов на первой фазе процесса. Впоследствии мо-

жет наблюдаться компенсаторное увеличение производства тромбоцитов костным мозгом [8]. В литературе есть данные, которые указывают на то, что при гипертонии у беременных время выработки тромбоцитов значительно сокращается по сравнению с нормально протекающей беременностью [8, 9]. Спазм сосудов облегчает адгезию тромбоцитов, обычно, при повреждении сосуда субстратом для адгезии активированных тромбоцитов является субэндотелиальная поверхность, а именно коллаген, в котором и происходит обратимая агрегация тромбоцитов. При этом активированные тромбоциты используются локально и практически не поступают в системный кровоток [9]. При развитии преэклампсии этот процесс происходит в других условиях и приобретает генерализованный характер. Процесс взаимодействия тромбоцитов и эндотелиоцитов в патогенезе развития преэклампсии еще требует дальнейшего изучения, но объединение таковых в отдельное звено уже в рамках гемостаза подчеркивает их тесную связь. Механизм запуска сосудистотромбоцитарного звена гемостаза при повреждении сосуда заключается в многостадийной активации тромбоцитов при взаимодействии с субэндотелиальными клетками [10].

Использование низких доз аспирина рекомендуется женщинам, имеющим факторы риска развития преэклампсии, для снижения заболеваемости и смертности, связанных с данным осложнением [11-14]. Благоприятное влияние аспирина на течение преэклампсии, объясняется влиянием ацетилсалициловой кислоты на активность тромбоцитов. Ингибируя синтез тромбоксана A_2 , аспирин уменьшает активацию тромбоцитов [15].

Понимание фармакокинетических и фармакодинамических особенностей данного препарата позволяет использовать низкие дозы АСК в профилактических целях, как средство, обладающее антитромботическим эффектом [13].

Профилактический эффект от приема низких доз ацетилсалициловой кислоты у

беременных с нарушениями в тромбоцитарном звене гемостаза связан с тем, что ацетилсалициловая кислота повышает уровень простагландинов снижая при этом уровень тромбоксана – протромботического фактора тромбоцитов в следствие чего нормализуются функциональные свойства тромбоцитов, а также функциональное состояние эндотелия сосудов. При преэклампсии дисфункция эндотелия, а также нарушения в системе гемостаза формируются еще на доклинической стадии течения данного осложнения. Основными провоцирующими звеньями иммуновоспалительного каскада выступают тромбоциты и эндотелиальные клетки, которые провоцируют воспалительную реакцию и гемокоагуляцию на микроциркуляторном уровне. С точки зрения механизмов формирования преэклампсии и плацентарной недостаточности патогенетически обоснованным можно считать прием низких доз АСК у беременных высокого риска с профилактической целью [16, 17, 18].

Первичная профилактика преэклампсии является предметом споров и активных научных исследований, в рамках которых особое внимание уделяется применению противовоспалительных препаратов и питательных микроэлементов, в том числе кальция, витамина D и витаминов-антиоксидантов С и Е. Единственным безусловно эффективным методом лечения преэклампсии является прерывание беременности / рождение плода и последа, хотя у некоторых женщин с преэклампсией может наблюдаться временное ухудшение в послеродовом периоде. Оказание помощи женщинам с преэклампсией имеет целью минимизацию дальнейших осложнений, связанных с беременностью, предотвращение необоснованного преждевременного родоразрешения и повышение числа благоприятных исходов у матерей и младенцев [19]. Современные методы лечения и профилактики преэклампсии направлены в первую очередь на коррекцию, непосредственно, доминирующего синдрома и с недостаточным уровнем учета патогенетической составляющей. Вместе с тем нужно

отметить, что в современной литературе имеются сведения об экспериментальных работах, посвященных различным подходам коррекции, моделируемой преэклампсии. В качестве патофизиологически обоснованных подходов в них используются способы направленные на: коррекцию ишемии плаценты с использованием препаратов улучшающих глубину плацентации и кровотоков в спиральных артериях матки, а так же использование дистанционного ишемического прекондиционирования и фармакологического прекондиционирования, как активаторов процессов естественной цитопротекции, улучшение нарушенной функции эндотелия и восстановление активности eNOS, коррекция системы гемостаза, устранение проявлений «Оксидативного стресса», коррекция баланса цитокинов и других гуморальных факторов.

Цель исследования. Изучить эффективность низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и её комбинации с метилдопой на функциональные параметры, а также на росто-весовые показатели плодов крыс с ADMA – подобной преэклампсией.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 100 самках крыс линии Wistar, массой 250-300 гр. В эксперименте воспроизводили ADMA-подобную модель преэклампсии путем введения неселективного блокатора NOS N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) 25 мг/кг/сут внутрибрюшинно с 14-х по 20-е сутки беременности.

Группы беременных животных были получены путем подсаживания к самкам (3 животных) самцов (2 животных) на сутки, затем животных рассаживали. Факт наличия беременности устанавливали на 10-14 сутки путем пальпации передней брюшной стенки в условиях медикаментозного сна. Затем беременные крысы были рандомизированы на 5 групп: 1 группа контрольная – интактные (животные с физиологически протекающей беременностью), 2 группа контрольная – животные с ADMA-подобной преэклампсией, которым вводили неселективный блокатор NOS N-нитро-

L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) (25 мг/кг/сут) внутривбрюшинно с 14-х по 20-е сутки беременности), 3 группа – L-NAME + метилдопа, который вводили в дозе 0,043 г/кг 2 раза в сутки перорально с 14-х по 20-е сутки беременности, 4 группа L-NAME + ацетилсалициловая кислота в дозе 10 мг/кг/сут перорально с 14-х по 20-е сутки беременности; 5 группа – L-NAME + ацетилсалициловая кислота в дозе 10 мг/кг/сут + метилдопа в дозе 0,043 г/кг/сут x 2 p/сут с 14-х по 20-е сутки беременности путь введения – перорально. На 21 сутки гестации экспериментальное животное наркотизировали путем внутри-

брюшинной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела, после чего проводились функциональные тесты.

Результаты и их обсуждение. При введении низкой дозы ацетилсалициловой кислоты животным с АДМА-подобной преэклампсией было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня артериального давления по отношению к группе «нелеченых» животных, однако, при введении комбинации низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы данный показатель практически достигал уровня животных с физиологически протекающей беременностью (табл. 1).

Таблица 1

Результаты коррекции АДМА-подобной преэклампсии низкой дозой ацетилсалициловой кислоты и в комбинации с метилдопой у крыс ($M \pm m$; $N=10$)

Table 1

Results of АДМА-like preeclampsia correction with a small dose of acetylsalicylic acid and in combination with methyldopa in rats ($M \pm m$; $N=10$)

Показатель	САД (мм. рт.ст)	ДАД (мм. рт.ст)	КЭД (усл. ед.)	Микроциркуляция (ПЕд.)
Группа животных				
Интактные животные	127,6±1,5 ^y	91,9±5,63 ^y	1,32±0,8 ^y	487,9±22,56 ^y
L-NAME	200,5±6,32 [*]	151±5,69 [*]	3,13±0,21 [*]	210,2±11,18 [*]
L-NAME+ Метлдопа 0,043г/кг x 2p/сут	138,8±3,27 ^{*y}	99,4±4,36 ^y	2,53±0,18 ^{*y}	275,3±15,71 ^{*y}
L-NAME+АСК 10мг/кг/сут	192,3±7,62 [*]	146,5±4,19 [*]	1,78±0,11 ^{*y}	414±14,7 ^{*y}
L-NAME + АСК 10мг/кг/сут + Метилдопа 0.043г/кг x 2p/сут	131,0±2,0 ^y	92,4±2,8 ^y	1,51±0,1 ^y	469,8±15,44 ^y

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл.ед.); ПЕд – перфузионные единицы; АСК - ацетилсалициловая кислота; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME; ^{*y} – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных и группой L-NAME

Note: САД, ДАД – systolic and diastolic blood pressure (mm Hg); КЭД – endothelial dysfunction coefficient (conv.); ПЕд – perfusion units; АСК – acetylsalicylic acid; * – $p < 0.05$ compared to the intact animal group; ^y – $p < 0.05$ compared to the L-name group; ^{*y} – $p < 0.05$ compared to the intact animal group and compared to the L-name group

При оценке результатов показателей функционального состояния эндотелия сосудов было выявлено статистически зна-

чимое ($p < 0,05$) улучшение показателей коэффициента эндотелиальной дисфункции животных с АДМА-подобной преэкламп-

сией, которым вводились низкие дозы ацетилсалициловой кислоты по отношению к группе «нелеченых» животных. При введении метилдопы в качестве монотерапии значимого протективного эффекта на состояние эндотелия не выявлено. При введении комбинации низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы коэффициент эндотелиальной дисфункции практически достигал уровня интактных животных (табл. 1).

При оценке уровня концентрации конечных метаболитов оксида азота в плазме

у крыс с АДМА – подобной преэклампсией было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) по отношению к группе «нелеченых» животных увеличение показателей у групп животных с АДМА-подобной преэклампсией, которым вводились низкие дозы ацетилсалициловой кислоты в комбинации с метилдопой, в то время как при использовании исследуемых фармакологических агентов в качестве монотерапии данный показатель был менее выражен (табл. 2).

Таблица 2

Оценка функциональных параметров у крыс с АДМА-подобной преэклампсией при введении низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и её комбинации с метилдопой ($M \pm m$; $N=10$)

Table 2

Evaluation of functional parameters in rats with ADMA-like preeclampsia after administration of a low dose of acetylsalicylic acid and its combination with methyldopa ($M \pm m$; $N=10$)

Группа животных \ Показатель	NO (ммоль/л)	Протеинурия (г/л)	Отек большого сальника (%)
Интактные животные	2,28±0,05 ^y	0,23±0,051 ^y	44,39±1,62 ^y
L-NAME	1,3±0,02*	2,2±0,177*	55,02±1,74*
L-NAME+ Метилдопа 0,043г/кг x 2р/сут	1,54±0,04* ^y	1,22±0,103* ^y	49,43±1,64* ^y
L-NAME+АСК 10мг/кг/сут	1,75±0,03* ^y	0,86±0,147* ^y	49,33±1,94 ^y
L-NAME + АСК 10мг/кг/сут + Метилдопа 0.043г/кг x 2р/сут	2,12±0,03 ^y	0,33±0,09 ^y	44,32±2,1 ^y

Примечание: NO – уровень оксида азота (ммоль/л); * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME; *^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных и группой L-NAME

Note: NO – nitric oxide level ($\mu\text{mol/l}$); * – $p < 0.05$ compared to the intact animal group; ^y – $p < 0.05$ compared to the L-name group; *^y – $p < 0.05$ compared to the intact animal group and compared to the L-name group

Введение низкой дозы ацетилсалициловой кислоты, как и метилдопы животным с экспериментальной преэклампсией оказывало статистически значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации белка в моче у экспериментальных животных, однако комбинированное введение исследуемых фармакологических агентов снижало протеинурию практически до уровня жи-

вотных с физиологически протекающей беременностью (табл. 2).

Исследование содержания жидкости в тканях большого сальника у животных с экспериментальной преэклампсией выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение данного показателя при сочетанном введении низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы в сравне-

нии с группой «нелеченных» животных и достижением его уровня интактных животных (табл. 2).

Исследование результатов коррекции росто-весовых показателей у плодов при экспериментальной преэклампсии показало повышение массы тела плодов в

группе с сочетанным введением ацетилсалициловой кислоты и метилдопы (табл. 3). При этом нужно отметить, что соотношение роста и массы плода приближалось к уровню статистически не отличимого от уровня интактных животных.

Таблица 3

Влияние низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и её комбинации с метилдопой на росто-весовые показатели плодов при ADMA-подобной преэклампсии у крыс (M±m; n=10)

Table 3

Effect of a low dose of acetylsalicylic acid and its combination with methyl dopa on fetal growth and weight indices in ADMA-like preeclampsia in rats (M±m; n=10)

Показатель / Группа животных	Масса плодов, г	Рост плодов, мм	Росто-весовое соотношение плодов, мм/г
Интактные животные	1,56±0,03 ^y	23,00±0,47	14,77±0,15 ^y
L-NAME	1,44±0,03 [*]	23,3±0,45	16,22±0,13 [*]
L-NAME+ Метлдопа 0,043г/кг х 2р/сут	1,53±0,03 ^y	24,05±0,41	15,74±0,16 ^{y*}
L-NAME+АСК 50мг/кг/сут	1,54±0,03 ^y	23,75±0,48	15,47±0,13 ^{*y}
L-NAME + АСК 50мг/кг/сут + Метилдопа 0.043г/кг х 2р/сут	1,6±0,04 ^y	23,65±0,54	17,86±0,11 ^y

Примечание: ^{*} – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; ^y – p<0,05 в сравнении с группой L-NAME; ^{*y} – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных и группой L-NAME

Note: ^{*} – p<0.05 compared to the intact animal group; ^y – p<0.05 compared to the L-name group; ^{*y} – p<0.05 compared to the intact animal group and compared to the L-name group

Изучение микропрепаратов плаценты в группе *контрольных животных* с моделированием гестоза были выявлены хорошо выраженные признаки деструктивно-дистрофических изменений плаценты.

При микроскопическом изучении материнской части или базальной зоны плаценты было выявлено снижение плотности клеток трофобласта, расширение и запустевание лакун с материнской кровью, большое морфологическое разнообразие децидуальных клеток. На границе базальной зоны и децидуальной оболочки визуализируются значительные по протяженно-

сти участки круглоклеточной инфильтрации и локальные очаги некроза, а также, расширенные, кровенаполненные с явлениями тромбоза и отложением фибриновых нитей кровеносные сосуды. Очаги кровоизлияний в окружающие ткани плаценты. В поле зрения определяются оптически пустые децидуальные клетки на фоне клеток с абсолютно сохранными структурами. Следует отметить, что толщина губчатой части плаценты, по отношению к лабиринтному отделу несколько увеличена (рис. 1).

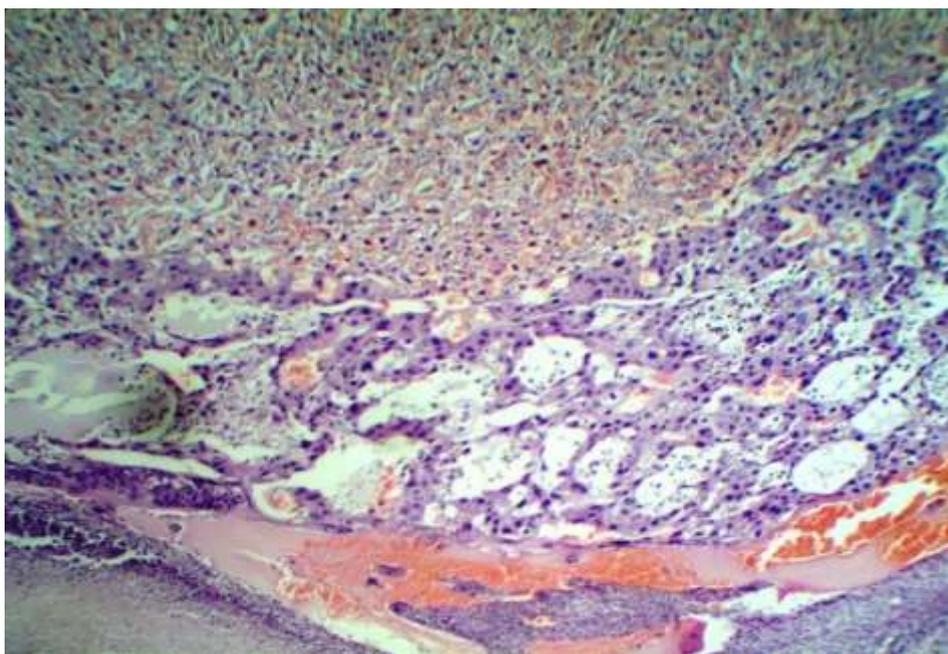


Рис. 1. Микрофотография плаценты на 21-е сутки гестации у контрольных животных с моделированием гестоза. Наблюдается расширение и запустевание лакун с материнской кровью, большое морфологическое разнообразие децидуальных клеток. Визуализируются значительные по протяженности участки круглоклеточной инфильтрации и локальные очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.

Fig. 1. A micrograph of the placenta on the 21st day of gestation in control animals with modeling of gestosis. There is an expansion and desolation of lacunae with maternal blood, a large morphological diversity of decidual cells. Significantly long sections of squamous cell infiltration and local foci of necrosis are visualized. Hematoxylin and eosin stain. SW x200.

Фармакологическая коррекция выявленных морфологических изменений структур плаценты на 21-е сутки гестации низкой дозой ацетилсалициловой кислоты в комбинации с метилдопой имела положительную динамику. На микропрепаратах хорошо визуализируются плодовая и материнская части плаценты. Со стороны материнской части определяется децидуальная оболочка, состоящая из светлых удлинённых клеток. Основную площадь

материнской части плаценты составляет трофоспонгиум, представленный базофильными отростчатыми клетками и гликогенными островками. Плотность децидуальных клеток несколько снижена. В поле зрения определяются расширенные лакуны с материнской кровью. По его периферии определяются участки круглоклеточной инфильтрации, очагов некроза нет (рис. 2).

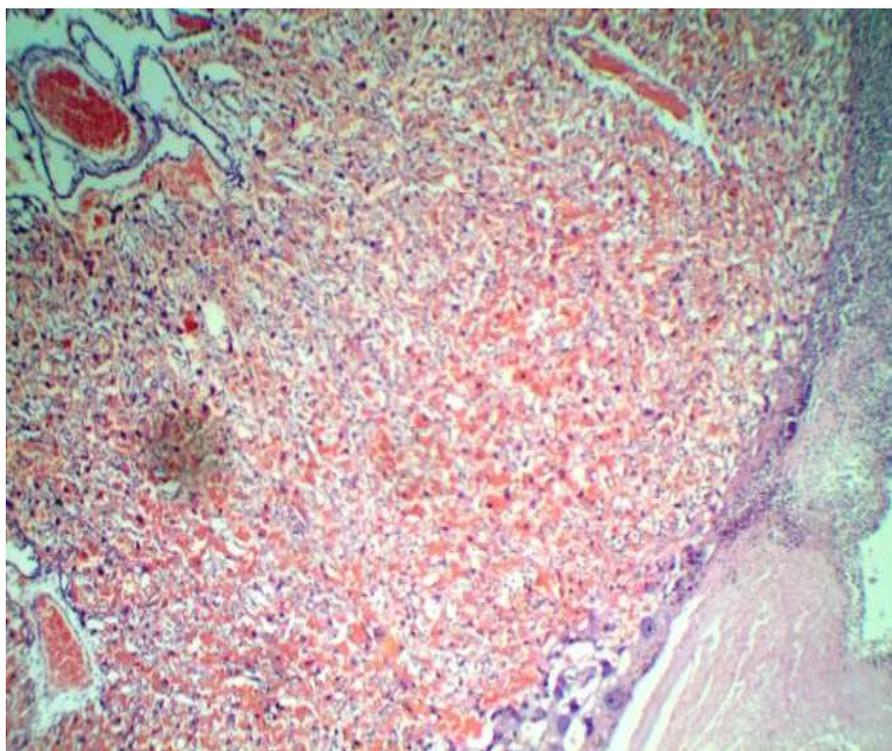


Рис. 2. Микрофотография среза плаценты на 21-е сутки гестации после введения низкой дозы ацетилсалициловой кислоты в комбинации с метилдопой. В поле зрения определяются расширенные лакуны с материнской кровью. По его периферии определяются участки круглоклеточной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.

Fig. 2. A micrograph of a placenta section on the 21st day of gestation after administration of a low dose of acetylsalicylic acid in combination with methyldopa. In the field of vision, expanded lacunae with maternal blood are determined. Sections of squamous cell infiltration are determined along its periphery. Hematoxylin and eosin stain. SW x200.

При изучении лабиринтного отдела плаценты отмечено, что основная площадь среза приходится на ворсинки с плодовыми капиллярами и межворсинчатое пространство с материнской кровью. На поверхности плодной части плаценты хорошо визуализируется сросшийся с хориальной пластинкой амниотический эпителий. В эмбриональной соединительной ткани ворсин отека стромы нет. Стажа эритроцитов и тромбоза в материнских лакунах а так же, уменьшения их числа и числа плодовых капилляров не выявлено. Тонкие лабиринтные каналы расположены плотно.

Плодовые сосуды расширены, кровенаполнены, заполняют практически всю строму ворсины, снижая, таким образом, толщину гематоплацентарного барьера. Плотность ворсин на единицу площади среза высокая. Все ворсины окружены слоем трофобластического эпителия, который в большинстве участков представлен только слоем симпластотрофобласта. В поле зрения выявлено значительное количество синцитиальных узелков, свидетельствующих о достаточной степени зрелости плаценты (рис. 3).

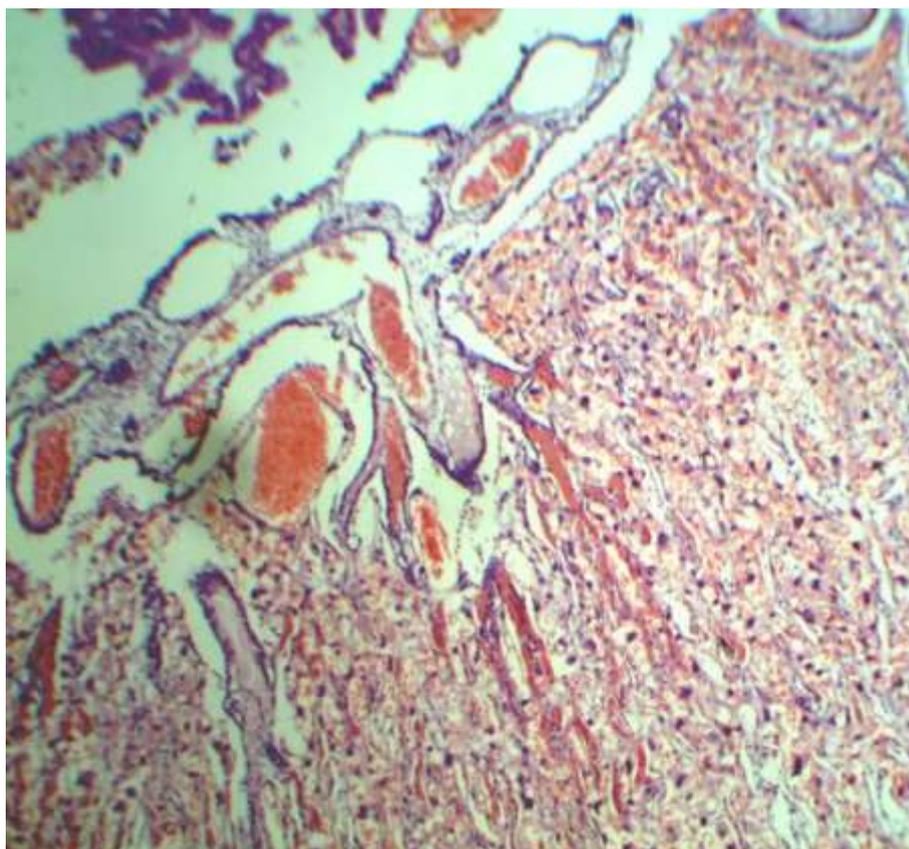


Рис. 3. Микрофотография среза лабиринтного отдела плаценты на 21-е сутки гестации после введения низкой дозы ацетилсалициловой кислоты в комбинации с метилдопой. Тонкие лабиринтные каналы расположены плотно. Плодовые сосуды расширены, кровенаполнены.

В поле зрения большое количество синцитиальных узелков. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200.

Fig. 3. A micrograph of a section of the labyrinth of the placenta on the 21st day of gestation after administration of a low dose of acetylsalicylic acid in combination with methyldopa. Thin labyrinth channels are located densely. The fetal vessels are dilated, blood-filled. There is a large number of syncytial nodules in the field of view. Hematoxylin and eosin stain. SW x200.

Подводя итог всему вышеописанному, можно утверждать, что результаты проведенных серий экспериментов свидетельствуют о выраженной протективной активности низкой дозы ацетилсалициловой кислоты в комбинации с метилдопой при коррекции морфофункциональных нарушений у животных с ADMA-подобной преэклампсией.

Заключение. Выбранная нами модель преэклампсии несмотря на то, что вызывается вазоактивным ADMA-подобным веществом, имеет и ишемический компонент. При проведении данного исследования ишемия плаценты была выбрана в качестве мишени для поиска новых лекарственных препаратов с целью

профилактики и лечения преэклампсии, так как нарушение кровообращения мелких артериальных сосудов приводит к нарушению регуляции артериального давления и микроциркуляции в тканях, что ведет к нарушению функции органов и систем, а в некоторых случаях и к полиорганной недостаточности. На сегодняшний день доказан тот факт, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты способствуют улучшению глубины плацентации, микроциркуляции в плаценте и усилению кровотока в спиральных маточных артериях. Таким образом, механизмы положительных эффектов ацетилсалициловой кислоты включают улучшение микроциркуляции в тканях, снижение тромботических явлений

и оптимизацию неоваскулогенеза в плаценте. Это приводит к уменьшению ишемических явлений в плаценте и восстановлению функции эндотелия, которые играют важную роль в современном представлении о патогенетических механизмах развития преэклампсии. Современные знания о патогенезе преэклампсии и накопленный экспериментальный опыт, обосновывают обозримые перспективы для создания лекарственных препаратов для лечения и профилактики гипертензивных расстройств во время беременности.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Статистика преэклампсии и эклампсии / Т.К. Гребенник [и др.] // *Мать и дитя: материалы VIII Регионального научного форума*. Сочи, 2015. С. 163-164.
2. Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016. Vol. 2(3). P. 28-46. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-28-45
3. Arginase inhibition restores peroxynitrite-induced endothelial dysfunction via L-Arginine-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation / M.C. Nguyen [et al.] // *Med J*. 2016. Vol. 57(6). P. 1329-1338. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1329>
4. Gureev V.V. New approaches of morfofunktional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental preeclampsia // *Research Results in Pharmacology*. 2016. Vol. 2(3). P. 11-27. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-11-27
5. L-NAME-induced Preeclampsia: correction of functional disorders of the hemostasis system with Resveratrol and Nicorandil / E.G. Stupakova [et al.] // *Research Results in Pharmacology*. 2019. Vol. 5(2). P. 1-12. DOI: <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.5.35316>
6. Ramos J.G.L., Sass N., Costa S.H.M. Preeclampsia // *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017. Vol. 39(9). P. 496-512. DOI: 10.1055/s-0037-1604471
7. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia / M.A. AlSheeha [et al.] // *Vasc Health Risk Manag*. 2016. Vol. 12. P. 477-480. DOI: 10.2147/VHRM.S120944
8. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts / S. Kohli [et al.] // *Blood*. 2016. Vol. 128(17). P. 2153-2164. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705434>
9. Platelets in pregnancy / P. Juan [et al.] // *J Prenat Med*. 2011. Vol. 5(4). P. 90-92.
10. Лысенков С.П., Мясникова В.В., Пономарев В.В. Неотложные состояния и анестезия в акушерстве // *Клиническая патофизиология и фармакотерапия*. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. 600 с.
11. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161(11). P. 819-826. DOI: 10.7326/M14-1884
12. Käehne L.V., Lundin I.C.R. Treatment with low-dose acetylsalicylic acid can reduce risk of pre-eclampsia in high-risk pregnant women // *Ugeskr Laeger*. 2017. Vol. 179(14). pii: V07160511.
13. Sarma A., Scott N.S. Aspirin Use in Women: Current Perspectives and Future Directions // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2016. Vol. 18(12). P. 74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0630-1>
14. Should we recommend universal aspirin for all pregnant women? / F. Mone [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017. Vol. 216(2). P. 141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.086>
15. The impact of platelet functions and inflammatory status on the severity of preeclampsia / S. Sahin [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2015. Vol. 28(6). P. 643-648. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.927860>
16. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Возможности профилактики преэклампсии // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. N 2. С. 83.
17. Эффективность профилактики преэклампсии и плацентарной недостаточности / И.С. Липатов [и др.] // *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье*. 2016. N 2(22). С. 78-87.
18. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений / З.С. Ходжаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2018. Vol. 8. С. 8-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.12-18>

19. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Всемирная организация здравоохранения, 2014 г.

References

1. Grebennik TK, Ryabinkina IN, Pavlovich SV, et al. [Statistics of preeclampsia and eclampsia]. In: [Mother and child]. Proceedings of the VIII Regional scientific forum. Sochi; 2015:163-164. Russian.
2. Yakushev VI, Pokrovskii MV. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016;2(3):28-46. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-28-45
3. Nguyen MC, Park JT, Jeon YG, et al. Arginase inhibition restores peroxynitrite-induced endothelial dysfunction via L-Arginine-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Med J*. 2016 Nov;57(6):1329-1338. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1329>
4. Gureev VV. New approaches of morfofunktional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental preeclampsia. *Research Results in Pharmacology*. 2016;2(3):11-27. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-11-27
5. Stupakova EG, Lazareva GA, Gureev VV, et al. L-NAME-induced Preeclampsia: correction of functional disorders of the hemostasis system with Resveratrol and Nicorandil. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(2):1-12. DOI: <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.5.35316>
6. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017 Sep;39(9):496-512. DOI: 10.1055/s-0037-1604471
7. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, et al. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 Nov 21;12:477-480. DOI: 10.2147/VHRM.S120944
8. Kohli S, Ranjan S, Hoffmann J, et al. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. *Blood*. 2016 Oct 27;128(17):2153-2164. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705434>
9. Juan P, Stefano G, Antonella S, et al. Platelets in pregnancy. *J Prenat Med*. 2011 Oct-Dec;5(4):90-92.
10. Lysenkov SP, Myasnikova VV, Ponomarev VV. [Emergency conditions and anesthesia in obstetrics. *Clinical pathophysiology and pharmacotherapy*]. SPb.: ALBI-SPb; 2004. Russian.
11. LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Dec 2;161(11):819-26. DOI: 10.7326/M14-1884
12. Käehne LV, Lundin ICR. Treatment with low-dose acetylsalicylic acid can reduce risk of pre-eclampsia in high-risk pregnant women. *Ugeskr Laeger*. 2017 Apr 3;179(14):V07160511.
13. Sarma A, Scott NS. Aspirin Use in Women: Current Perspectives and Future Directions. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2016;18(12):74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0630-1>
14. Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al. TShould we recommend universal aspirin for all pregnant women? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017 Feb;216(2):141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.086>
15. Sahin S, Ozakpinar OB, Eroglu M, et al. The impact of platelet functions and inflammatory status on the severity of preeclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2015;28(6):643-648. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.927860>
16. Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. [Preeclampsia Prevention Options]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;2:83. Russian.
17. Lipatov IS, Tezikov YuV, Prikhodko AV, et al. [The effectiveness of the prevention of preeclampsia and placental insufficiency. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health*]. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye*. 2016;2(22):78-87. Russian.
18. Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Chulkov VS, et al. [Acetylsalicylic acid in the prevention of preeclampsia and associated obstetric and perinatal complications]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;8:8-12. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.12-18>
19. [WHO recommendations for the prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia]. World Health Organization; 2014. Russian.

Статья поступила в редакцию 28 октября 2019 г.
Поступила после доработки 11 января 2020 г.
Принята к печати 16 января 2020 г.

Received 28 October 2019
Revised 11 January 2020
Accepted 16 January 2020

Информация об авторах

Ольга Владимировна Северинова, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: frendic@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3873-0773.

Галина Анатольевна Лазарева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: akush.fpo@gmail.com, ORCID:0000-0002-1225-8039.

Людмила Анатольевна Жилинкова, кандидат технических наук, доцент кафедры философии, социально-правовых и естественнонаучных дисциплин, ГОАУ ВО Курской области «Курская академия государственной и муниципальной службы», E-mail: l_zhilinkova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0443-7130.

Анастасия Владимировна Гуреева, студентка 3-го курса, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: nastasyi.207@gmail.com, ORCID: 0000-00031719-7316.

Information about the authors

Olga. V. Severinova, Post-graduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, E-mail: frendic@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3873-0773.

Galina A. Lazareva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Kursk State Medical University, E-mail: akush.fpo@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1225-8039.

Lyudmila A. Zhilinkova, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Philosophy, Social-Legal and Natural Sciences, Kursk Academy of State and Municipal Service, E-mail: l_zhilinkova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0443-7130.

Anastasia V. Gureeva, 3rd-year Student, Kursk State Medical University, E-mail: nastasyi.207@gmail.com, ORCID: 0000-00031719-7316.