

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АДМА-ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПРОИЗВОДНЫМИ ПЕПТИДА, ИМИТИРУЮЩЕГО α -СПИРАЛЬ В ЭРИТРОПОЭТИНА

© Гуреев В.В., Корокин М.В., Голубев И.В., Покровский М.В., Полянская А.В., Кузьмин Д.Б.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)
Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Цель: провести исследование коррекции функциональных нарушений при АДМА-подобной преэклампсии производными пептида, имитирующего α -спираль В эритропоэтина.

Материалы и методы. Работа проведена на 120 белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. В качестве экспериментальной преэклампсии использовали АДМА-подобную модель преэклампсии. Для оценки эффективности используемых фармакологических агентов регистрировали артериальное давление, микроциркуляцию в плаценте, протеинурию, определяли содержание конечных метаболитов NO в плазме крови, рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции. В качестве фармакологических агентов были использованы полипептиды в дозе 50 мкг/кг (P- α B3 и P- α B4), полученные путем присоединения к исходному 11-аминокислотному пептиду PHBSP [PubChem CID: 91810664], представляющему собой аминокислотную цепочку Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser (QEQLERALNSS) группировки KGD с разных концов цепи.

Результаты. Использование исследуемых производных пептида, имитирующего α -спираль В эритропоэтина, при АДМА-подобной преэклампсии приводит к выраженной коррекции нарушений. Наибольший эффект наблюдался при введении пептида с лабораторным шифром P- α B4. Отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического давления соответственно, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования, посвященного изучению эффективности короткоцепочечных производных эритропоэтина, имитирующих его α -спираль В для коррекции функциональных нарушений при преэклампсии.

Ключевые слова: эритропоэтин; преэклампсия; эндотелиальная дисфункция; крысы; протеинурия; микроциркуляция.

Гуреев Владимир Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0003-1433-1225. E-mail: produmen@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Корокин Михаил Викторович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-5402-0697. E-mail: mkorokin@mail.ru

Голубев Иван Владимирович – соискатель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-3754-0380. E-mail: golubevvano@yandex.ru

Покровский Михаил Владимирович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, руководитель НИИ фармакологии живых систем, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-2761-6249. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Полянская Аделаида Викторовна – соискатель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0003-1706-1136. E-mail: ada.73@mail.ru

Кузьмин Дмитрий Борисович – соискатель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0002-0257-6340. E-mail: dmitriy.kuzmin.79@bk.ru

Поиск новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики заболеваний является актуальной задачей современной фармакологии [5, 6, 19]. Одним из таких направлений является создание лекарственных препаратов для лечения и профилактики преэклампсии [1, 4]. В развитых странах на ее долю приходится около 16-18% случаев материнской смерти и до 40% случаев смерти плода и новорожденного [14]. У женщин с преэклампсией частота осложнений может достигать 22% [21]. Преэклампсия является основной причиной преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и перинатальной смертности [17].

Во всем мире проводится большое количество исследований по повышению эффективно-

сти лечения и профилактики этого грозного заболевания. При этом все чаще преэклампсия рассматривается с точки зрения эндотелиальной дисфункции. Одним из ведущих патофизиологических факторов снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS) и развития преэклампсии является плацентарная ишемия [9, 10, 18]. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии тканей, и как следствие, к развитию полиорганных нарушений, нарушению в системе гемостаза, составляющих клинические проявления преэклампсии. Достичь повышения активности NO-синтазы можно снижением ишемических явлений плаценты и ее прямой активации.

В литературных источниках имеются данные о положительных эффектах рекомбинантного эритропоэтина и его производных при экспериментальной преэклампсии. Положительные эффекты объясняются цитопротективным действием за счет активации гетеродимерного рецептора к эритропоэтину. Более простым и относительно дешевым способом может явиться применение короткоцепочечных производных эритропоэтина, имитирующих его α -спираль В [12]. Такие производные представляют собой полипептиды, моделирующие активный центр эритропоэтина, связывающийся с рецептором. С учетом этого, данные полипептиды сохраняют способность связываться с гетеродимерным рецептором, но по отношению к эритропоэтину будут обладать большей проникающей способностью в ткани в связи с меньшей массой.

С учетом вышесказанного можно предположить, что данные пептиды могут быть эффективны у беременных с нарушением процессов роста и формирования плаценты на ранних сроках беременности с исходом в плацентарную ишемию и нарушением функции эндотелия.

В исследовании, проведенном нами ранее, установлено, что базовый 11-аминокислотный пептид PHBSP [PubChem CID: 91810664], представляющий собой аминокислотную цепочку $\text{Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser}$ (QEQLERALNSS), имитирующий структуру α -спирали В эритропоэтина, улучшает функцию эндотелия, но стимулирует тромбообразование у крыс [12]. С учетом вышесказанного, очевидна необходимость дальнейших модификаций данной молекулы. Мы видим перспективу в модификации $\text{P-}\alpha\text{B}$ путем присоединения пептидных мотивов, обладающих антиагрегантной активностью. В рамках данного исследования впервые проведено изучение фармакологической активности соединений, полученных путем модификации исходного пептида с введением в структуру мотива KGD (Lys-Gly-Asp), обладающего антиагрегантной активностью [13].

Цель – провести исследование коррекции функциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии производными пептида, имитирующего α -спираль В эритропоэтина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 120 самках крыс линии Wistar, массой 250-300 гр. Экспериментальное исследование проведено на базе НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ».

Для содержания экспериментальных животных использовались клетки – индивидуально

вентилируемые «Tecniplast» для мелких лабораторных животных. Подстил – стерилизованные УФ-облучением опилки. Корм – гранулированный для мелких лабораторных животных-грызунов. Вода – очищенная, стерилизованная УФ-облучением. Условия окружающей среды – микроклимат создается и поддерживается системой индивидуально вентилируемых клеток. Акклиматизация и отбор животных для исследования – карантин не менее 10 дней. Распределение по группам – в соответствии с массой тела. Идентификация животных – нанесение индивидуальных меток на тело.

На момент проведения исследований животные были здоровыми, без изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования. В течение 18 ч до проведения экспериментов животные находились в условиях полной пищевой депривации со свободным доступом к воде.

Для формирования групп беременных животных с заданными сроками, находящихся на раздельном содержании самкам (3 животных) подсаживали самцов (2 животных) на 24 часа. Затем животных рассаживали и на 10 сутки в условии эфирного сна пальпаторно определяли наличие беременности. В наших экспериментах беременность наступала в 30-40%. ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилэфир (L-NAME) вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14-20 сутки беременности) [2, 7].

Исследуемые производные пептида, имитирующего α -спираль В эритропоэтина, вводили внутрибрюшинно, в дозе 50 мкг/кг один раз в день в течение 10 суток (10-20 сутки беременности). Интактным животным в течение 10 суток внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в дозе 10 мл/кг.

С учетом поставленной цели формировали следующие группы животных:

1. Интактные (0,9% NaCl)
2. L-NAME 25 мг/кг
3. L-NAME + $\text{P-}\alpha\text{B}$ (QEQLERALNSS) 50 мкг/кг
4. L-NAME + $\text{P-}\alpha\text{B3}$ (KGDQEQLERALNSS) 50 мкг/кг
5. L-NAME + $\text{P-}\alpha\text{B4}$ (QEQLERALNSS KGD) 50 мкг/кг

На 21 сутки беременности лабораторное животное наркотизировали путем внутрибрюшинной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела, после чего проводились функциональные тесты [1, 4, 8].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных оценивали по соотношению показателей эндотелийзависимой ва-

зодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации с последующим расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [7, 11, 15]. Уровень метаболитов NO (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящим в состав реактива Грисса.

Для получения данных о состоянии микроциркуляции в плаценте на 21 сутки беременности под наркозом в 4 точках измеряли уровень микроциркуляции на расстоянии 1 мм от края плацентарного диска. Для получения данных о состоянии микроциркуляции в плаценте использовали оборудование производства компании Biopacsystems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и инвазивным игольчатым датчиком TSD144, который устанавливался непосредственно на проекцию плацентарного диска. Регистрация и обработка результатов ЛДФ производилась с помощью программы AcqKnowledge версии 3.8.1., значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕД) [2, 11, 20].

Биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции служили показатели концентрации стабильных метаболитов оксида азота (Total NOx). Уровень метаболитов NO (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящим в состав реактива Грисса.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). При анализе межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от типа распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После введения L-NAME у беременных крыс происходило значимое повышение артериального давления: САД составляло $194,8 \pm 7,88$ мм рт. ст., ДАД $149,8 \pm 4,73$ мм рт. ст., в то время как у интактных животных показатели систолического и диастолического давления составляли $132,3 \pm 3,46$ и $92,40 \pm 3,87$ мм рт. ст. соответственно. Коэффициент эндотелиальной дисфункции повышался с $1,20 \pm 0,07$ до $3,17 \pm 0,22$, а показатель

микроциркуляции в плаценте снижался с $465,9 \pm 28,79$ ПЕД до $211,8 \pm 6,03$ ПЕД ($p < 0,05$).

При введении пептида (Р-αВ), имитирующего α-спираль В-эритропоэтина (50 мкг/кг), в период с 10 по 20 сутки беременности внутрибрюшинно происходило статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению с группой «не леченных» животных снижение систолического и диастолического артериального давления до $142,8 \pm 1,98$ и $90,40 \pm 5,21$ мм рт. ст. соответственно (табл. 1). Коэффициент эндотелиальной дисфункции снижался до $2,0 \pm 0,06$, а показатель микроциркуляции повышался до $343,2 \pm 5,98$ ПЕД ($p < 0,05$).

При введении исследуемых инновационных пептидов, имитирующих α-спираль В эритропоэтина, было выявлено, что наибольший эндотелиопротективный эффект наблюдался у Р-αВ4. Коэффициент эндотелиальной дисфункции снижался до $1,80 \pm 0,22$, а микроциркуляция поднималась до $336,9 \pm 8,74$ ПЕД, но целевого уровня не достигала. При этом нужно отметить, что под влиянием пептидов Р-αВ4 артериальное давление достигало уровня статистически не отличимого от уровня интактных животных.

Под влиянием Р-αВ3 также наблюдалась положительная динамика гемодинамических показателей при коррекции ADMA-подобной преэклампсии, но выраженность их была меньше. Исследование NO-синтезирующей функции эндотелия проводилось на основании определения нитрит-ионов NOx в плазме крови. Моделирование ADMA-подобной преэклампсии приводило к снижению содержания конечных метаболитов NOx в плазме крови (рис. 1). Введение пептида (Р-αВ), имитирующего α-спираль В-эритропоэтина (50 мкг/кг), в период с 10 по 20 сутки беременности внутрибрюшинно приводило к статистически значимому ($p < 0,05$) по сравнению с группой «не леченных» животных повышению содержания конечных метаболитов плазмы крови до $1,59 \pm 0,05$ мкмоль/дЛ. После введения исследуемых инновационных пептидов, имитирующих α-спираль В эритропоэтина, в дозировке 50 мкг/кг наибольшее увеличение содержания нитрит-ионов (NOx) в плазме крови у животных с ADMA-подобной преэклампсией ($p < 0,05$) происходило под влияние Р-αВ4 и составило соответственно $1,80 \pm 0,03$ мкмоль/дЛ, но целевого уровня (группы интактных животных ($2,31 \pm 0,04$ мкмоль/дЛ)) не достигалось. При введении Р-αВ3 также отмечалось повышение концентрации конечных метаболитов NOx в плазме крови, но эффект этот был менее выражен.

Таблица 1

Table 1

Влияние инновационных пептидов, имитирующих α -спираль В эритропоэтина, на АД, КЭД и микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии

The effect of innovative peptides imitating B erythropoietin α -helix on blood pressure, coefficient of endothelial dysfunction and microcirculation in the placenta in ADMA-like preeclampsia

Показатель Indicator	САД, мм рт. ст. SBP, mm hg	ДАД, мм рт. ст. DBP, mm hg	КЭД, усл. ед. CED, cond. un.	Микроциркуляция, ПЕД Microcirculation, PUn
Группа Group				
Интактные Intact	132.3±3.46*	92.4±3.87*	1.20 ± 0.07*	465.9±28.79*
L-NAME	194.8 ± 7.88 [#]	149.8 ± 4.73 [#]	3.17 ± 0.22 [#]	211.8±6.03 [#]
P- α B 50 мкг/кг 50 μ g/kg	142.8±1.98* [#]	90.4±5.21*	2.0±0.06* [#]	343.2±5.98* [#]
P- α B3 50 мкг/кг 50 μ g/kg	144.8±4.49* [#]	104.3±3.36* [#]	1.98±0.19* [#]	369.5±9.22* [#]
P- α B4 50 мкг/кг 50 μ g/kg	138.3±5.44*	94.0±6.59*	1.80±0.22* [#]	336.9±8.74* [#]

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); ПЕД – перфузионные единицы; [#] – p < 0,05 в сравнении с группой интактных животных; * – p < 0,05 в сравнении с группой L-NAME.

Note: SBP, DBP – systolic and diastolic blood pressure (mm hg) CED – coefficient of endothelial dysfunction (cond. un.); PUn – perfusion units; [#] – p < 0.05 in comparison with a group of intact animals; * – p < 0.05 in comparison with the L-NAME group.

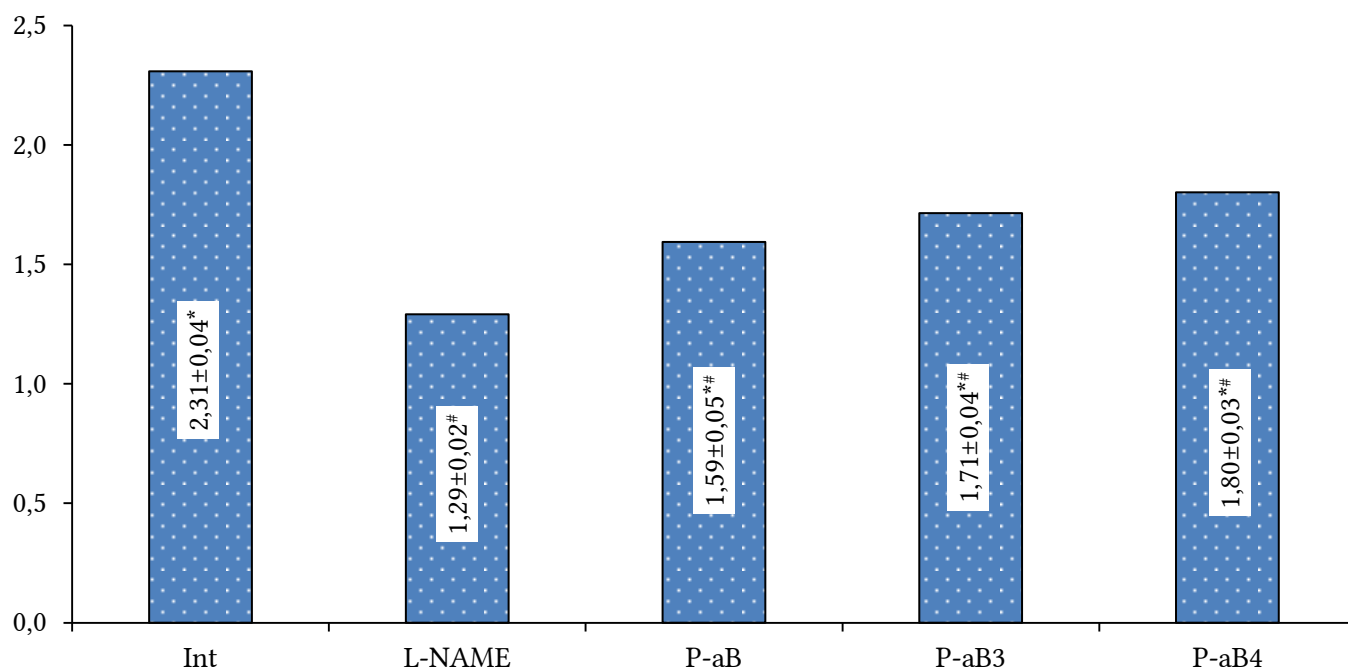


Рис. 1. Влияние инновационных пептидов, имитирующих α -спираль В эритропоэтина, на содержание конечных метаболитов NOx в плазме крови при ADMA-подобной преэклампсии.

Примечание: [#] – p < 0,05 в сравнении с группой интактных животных; * – p < 0,05 в сравнении с группой L-NAME.

Fig. 1. The effect of innovative peptides that imitate B erythropoietin α -helix on the content of final NOx metabolites in blood plasma with ADMA-like preeclampsia.

Note: [#] – p < 0.05 in comparison with a group of intact animals; * – p < 0.05 in comparison with the L-NAME group.

Таким образом, введение L-NAME приводит к блокаде eNOS и вызывает патологические функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе и системе гемостаза, а также ишемические повреждения фетоплацентарного комплекса [3, 16, 20]. С учетом того, что у женщин при преэклампсии наблюдаются ишемия плаценты, нарушения в системе гемостаза и повышение ADMA данную модель мы и выбрали для проводимого эксперимента [9, 10, 18].

В качестве фармакологических агентов для коррекции возникающих нарушений были выбраны пептиды, созданные путем присоединения к базовому пептиду QEQLERALNSS, обладающему выраженной цитопротективной активностью [12], пептидного мотива KGD, который обладает антиагрегантной активностью [13].

Введение инновационных пептидов, имитирующих пространственную структуру α -спирали В эритропоэтина в дозе 50 мкг/кг, вызывают выраженную коррекцию функциональных нарушений, возникающих при ADMA-подобной преэклампсии. Наиболее выраженные протективные свойства проявляются у производного под лабораторным шифром P-aB4 (QEQLERALNSSKGD). Об этом свидетельствует снижение систолического и диастолического давления до уровня, статистически не отличимого от группы интактных животных, снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции в 1,73 раза, повышение микроциркуляции в 1,55 раза, повышение концентрации конечных метаболитов NO в плазме на 32,4%.

Полученные результаты можно объяснить способностью используемых пептидов избирательно связываться с гетеродимерным рецептором эритропоэтина. При этом происходит реализация плеотропных эффектов, присущих рекомбинантному эритропоэтину: противоишемического, антиапоптотического, противовоспалительного. Это способствует цитопротективным эффектам в фетоплацентарном комплексе, снижению образования гуморальных факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия и активации eNOS. Кроме этого, усиление эффективности инновационных пептидов, имитирующих α -спираль В эритропоэтина, может происходить за счет антиагрегантных свойств присоединенного к нему полипептидного мотива.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований по поиску лекарственных препаратов для лечения и профилактики преэклампсии полученных на основе пептидов, имитирующих пространственную структуру α -спирали В эритропоэтина, путем присоединения пептидных мотивов с заранее заданной активностью.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и «Правилами лабораторной практики», утвержденными приказом Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 № 708н, с соблюдением Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей. Исследование одобрено на заседании Биоэтической комиссии НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ». Протокол № Д2019/15 от 18.11.2019. Вивисекцию проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes» (ETS No. 123).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Гуреев В.В. – оценка коэффициента эндотелиальной дисфункции; Корокин М.В. – написание статьи, разработка дизайна исследования; Голубев И.В. – написание статьи, разработка дизайна исследования, введение препаратов животным, моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции; М.В. Покровский – идея, планирование исследования, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ; Полянская А.В. – введение препаратов животным, моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции; Кузьмин Д.Б. – введение препаратов животным, моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Северинова О.В., Юракова А.В., Кузнецов С.Л., Гуреев В.В., Затолокина М.А., Затолокина Е.С. Результаты морфологического изучения особенностей структурной организации плаценты крысы на позднем сроке гестации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;4(72):33-36. [Anciferova O.E., Lokteva T.I., Severinova O.V., Jurakova A.V., Kuznecov S.L., Gureev V.V., Zatolokina M.A., Zatolokina E.S. Results of the morphological research of structural organization of the rat placenta at the late pregnancy. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;4(72):33-36 (in Russ.)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-33-36
2. Корокин М.В., Солдатов В.О., Титце А., Голубев И.В., Белых А.Е., Кубекина М.В., Пученкова О.А., Денисюк Т.А. и др, Покровский М.В. 11-

- аминокислотный пептид, имитирующий структуру α -спирали b эритропоэтина, улучшает функцию эндотелия, но стимулирует тромбообразование у крыс. *Фармация и фармакология*. 2019;7(6):312-320. [Korokin M.V., Soldatov V.O., Tietze A.A., Golubev M.V., Belykh A.E., Kubekina M.V., Puchenkova O.A., Denisjuk T.A., et al. 11-amino acid peptide imitating the structure of erythropoietin α -helix b improves endothelial function, but stimulates thrombosis in rats. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(6):312-320]. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-312-320
3. Северинова О.В., Лазарева Г.А., Жилинкова Л.А., Гуреева А.В. Фармакологические эффекты комбинированного введения низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы при ADMA-подобной преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):94-106. [Severinova O.V., Lazareva G.A., Zhilinkova L.A., Gureeva A.V. Pharmacological effects of the combined administration of a small dose of Acetylsalicylic acid and methyl dopa in ADMA-like preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):94-106 (in Russ.)]. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-8
4. Скачилова С.Я., Котельникова А.С., Тимохина А.С., Щеблыкина О.В. Оценка антигипоксической активности этилметилгидроксипиридина сукцината в опытах in vitro. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):70-75. [Skachilova S.Ya., Kotelnikova A.S., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V. Evaluation of antihypoxic activity of ethylmethylhydroxypyridine succinate in in vitro experiments. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):70-75 (in Russ.)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-7. URL: <http://rrmedicine.ru/journal/annotation/1520/>
5. Чахирова А.А., Ковтун Е.В., Огай М.А., Степанова Э.Ф., Нам Н.Л. Разработка состава и анализ суппозиторий антигеморроидального действия. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(4):52-59. [Chahirova A.A., Kovtun E.V., Ogay M.A., Stepanova E.F., Nam N.L. Development of the composition and analysis of suppositories of antihemorrhoidal action. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):52-59 (in Russ.)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-6
6. Юракова А.В., Локтева Т.И., Кузнецов С.Л., Затолокина М.А., Затолокина Е.С., Гуреев В.В. Изучение эффективности производных эритропоэтина при коррекции нарушений при преэклампсии в эксперименте. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;3(71):78-82. [Jurakova A.V., Lokteva T.I., Kuznetsov S.L., Zatolokina M.A., Zatolokina E.S., Gureev V.V. Studying the efficiency of erythropoietin derivatives during correction of disturbances during preeclampsia in experiment. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;3(71):78-82 (in Russ.)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-78-82
7. Юракова А.В., Скачилова С.Я., Даниленко Л.М., Затолокина М.А., Затолокина Е.С., Гуреева А.В. Изучение эффективности производных 3-оксипиридина при коррекции нарушений в условиях экспериментальной преэклампсии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;1(73):133-136. [Yurakova A.V., Skachilova S.Ya., Danilenko L.M., Zatolokina M.A., Zatolokina E.S., Gureeva A.V. Study of efficiency of 3-oxypyridine derivatives in correction of disorders in the conditions of experimental preeclampsia. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;1(73):133-136 (in Russ.)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-133-136
8. Ducray J.F., Naicker T., Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in preeclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 201;156(1):29-34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.038
9. Fang M.R., Li J.C. Evaluation of the efficacy of ligustrazine collaborated with magnesium sulfate in the treatment of pregnancy-induced hypertension in rats. *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao*. 2005;38(1):45-53 (in Chin.)
10. Gureev V.V., Pokrovskii M.V., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Philippova O.V., Dolzhikov A.A., Lazareva G.A. Correction of ADMA-induced preeclampsia with use of tetrahydrobiopterin and selective inhibitor of arginase II ZB49-0010. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015;6(5):1538-1541. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-66-68
11. Khadieva T.A., Pokrovskaya T.G., Belousova Y.V. Pharmacological correction of endothelial dysfunction using ademethionin and taurine. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(2):13-21. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.32730
12. Minoux H., Chipot C., Brown D., Maigret B. Structural analysis of the KGD sequence loop of barbourin, an α IIb β 3-specific disintegrin. *J Comput Aided Mol Des*. 2000;14(4):317-327. DOI: 10.1023/a:1008182011731
13. Pankiewicz K., Szczerba E., Maciejewski T., Fijałkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):99-109. DOI: 10.5114/pm.2019.85785
14. Peresyphkina A.A., Dovgan A.P., Belousova Y.V. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(2):11-18. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.27221
15. Pokrovskaya T.G., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Sernov L.N., Osipova O.A., Chadieva T.A., Dovgan A.P. Combined pharmacological correction of the metabolic pathways of L-arginine/nohypostrogenemia in the simulation of deficiency of nitric oxide. *International Journal of Pharmacy and Technology*. 2016;8(3):15175-15181
16. Ruiqiong M.A., Sun M., Yang Z. Effects of preeclampsia-like symptoms at early gestational stage on feto-placental outcomes in a mouse model. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(6):707-712
17. Shaheen G., Jahan S., Ain Q.U., Ullah A., Afsar T., Almajwal A., Alam I., Razak S. Placental endothelial nitric oxide synthase expression and role of oxidative stress in susceptibility to preeclampsia in Pakistani

- women. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;8(1):e1019. DOI: 10.1002/mgg3.1019
18. Sheppard S.J., Khalil R.A. Risk Factors and Mediators of the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2010;10(1):33-52. DOI: 10.2174/187152910790780096
 19. Soldatov V.O., Shmykova E.A., Pershina M.A., Ksenofontov A.O., Zamitsky Y.M., Kulikov A.L., Peresyphkina A.A., Dovgan A.P., et al. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelium-protection. *Research Results in Pharmacology.* 2018;4(2):11-18. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.27221
 20. Stupakova E.G., Lazareva G.A., Gureev V.V., Dolzhikova I.N., Zhilinkova L.A., Gureeva A.V. 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: 10.3897/rrpharmacology.5.35316
 21. Un Nisa S., Shaikh A.A., Kumar R. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy-related Hypertensive Disorders in a Tertiary Care Hospital in Sukkur, Pakistan. *Cureus.* 2019;11(8):e5507. DOI: 10.7759/cureus.5507

Поступила в редакцию 14.05.2020

Подписана в печать 22.06.2020

Для цитирования: Гуреев В.В., Корокин М.В., Голубев И.В., Покровский М.В., Полянская А.В., Кузьмин Д.Б. Коррекция функциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии производными пептида, имитирующего α -спираль В эритропоэтина. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(2):42–49. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/06.

CORRECTION OF FUNCTIONAL DISORDERS IN ADMA-LIKE PREECLAMPSIA WITH DERIVATIVES OF THE PEPTIDE IMITATING ERYTHROPOIETIN A-HELIX B

© Gureev V.V., Korokin M.V., Golubev I.V., Pokrovsky M.V., Polyanskaya A.V., Kuzmin D.B.

Belgorod State National Research University (NRU BelSU)

85, Pobedy St., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

Objective. The aim of the study is to investigate the correction of functional disorders in ADMA-like preeclampsia with derivatives of the peptide imitating erythropoietin α -helix B.

Materials and methods. The study was performed in 120 white female Wistar rats weighing 250-300 g. ADMA-like preeclampsia was used as experimental preeclampsia. To assess the effectiveness of the pharmacological agents used, blood pressure, microcirculation in the placenta, and proteinuria were recorded, the content of final NO metabolites in the blood plasma was determined, and the coefficient of endothelial dysfunction was calculated. 50 μ g / kg polypeptides (P- α B3 and P- α B4) were used as pharmacological agents, obtained by attaching to the original 11-amino acid peptide PHBSP [PubChem CID: 91810664], which is the amino acid chain Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser (QEQLERALNSS) of KGD group from different ends of the chain.

Results. The use of the studied derivatives of peptide imitating erythropoietin α -helix B with ADMA-like preeclampsia leads to a pronounced correction of disorders. The greatest effect was observed with the introduction of the peptide with the laboratory code P- α B4. A significant decrease in systolic and diastolic pressure was noted, respectively, improved microcirculation in the placenta, restoration of the NO-synthesizing function of the endothelium, and a decrease in proteinuria.

Conclusion. The results obtained indicate the prospect of further research on the effectiveness of short-chain derivatives of erythropoietin imitating its α -helix B for the correction of functional disorders in preeclampsia.

Keywords: erythropoietin; preeclampsia; endothelial dysfunction; rats; proteinuria; microcirculation.

Gureev Vladimir V. – DM, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1433-1225. E-mail: produmen@yandex.ru (correspondence author)

Korokin Mikhail V. – DM, Associate Professor, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5402-0697. E-mail: mkorokin@mail.ru

Golubev Ivan V. – PhD-applicant of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3754-0380. E-mail: golubevvano@yandex.ru

Pokrovsky Mikhail V. – DM, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Head of Research Institute of Pharmacology of Living Systems, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2761-6249. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Polyanskaya Adelaida V. – PhD-applicant of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1706-1136. E-mail: ada.73@mail.ru

Kuzmin Dmitriy B. – PhD-applicant of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelSU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0257-6340. E-mail: dmitriy.kuzmin.79@bk.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was carried out in accordance with the requirements of GOST ISO / IEC 17025-2009, GOST R ISO 5725-2002 and the "Laboratory Practice Rules", approved by Order No. 708n of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 23, 2010, in compliance with the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The study was approved at a meeting of the Bioethical Commission of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems of NRU BelSU (Prolocol No. D2019/15

dated 11/18/2019). The vivisection was carried out in accordance with the ethical principles for the treatment of laboratory animals "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" (ETS No. 123).

AUTHORS CONTRIBUTION

Gureev V.V. – estimation of the endothelial dysfunction coefficient; Korokin M.V. – writing the article, the development of the research design; Golubev I.V. – writing the article, developing the research design, the drug administration to animals, modeling L-NAME-induced endothelial dysfunction; Pokrovsky M.V. – the idea, the research planning, consultation on the implementation of the individual phases of the experimental works; Polyanskaya A.V. – the drug administration to animals, modeling L-NAME-induced endothelial dysfunction; Kuzmin D.B. – the administration of drugs to animals, modeling a L-NAME-induced endothelial dysfunction.

Received 14.05.2020

Accepted 22.06.2020

For citation: Gureev V.V., Korokin M.V., Golubev I.V., Pokrovsky M.V., Polyanskaya A.V., Kuzmin D.B. Correction of functional disorders in ADMA-like preeclampsia with derivatives of the peptide imitating erythropoietin α -helix B. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(2):42–49. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/06