

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 618.3

Эндогенные кардиотонические стероиды и фиброз сосудов при преэклампсии

Н. И. Агалакова¹, В. А. Резник², О. В. Надей¹,
И. А. Ершов², О. С. Рассоха², М. Л. Васютина³,
Н. И. Тапильская^{2,4}, Н. Н. Рухляда²,
М. М. Галагудза³, А. Я. Багров¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алексей Яковлевич Багров,
ФГБУН «ИЭФБ
им. И. М. Сеченова» РАН,
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург,
Россия, 194223.
Тел.: +7(812)552–79–01.
E-mail: aybagrov@gmail.com

Статья поступила в редакцию
06.11.18 и принята к печати 10.12.18.

Резюме

Цель исследования — показать, что ингибитор Na/K-АТФазы маринобуфагенин (МБГ) играет ведущую роль в патогенезе преэклампсии (ПЭ), являясь индуктором фиброза, вызывая угнетение Fli-1 и активацию синтеза коллагена-1. В настоящей работе показано, что развитие событий у больных ПЭ и у крыс с экспериментальной ПЭ происходит по идентичному сценарию. **Материалы и методы.** Высказано предположение, что при ПЭ повышенный уровень МБГ лежит в основе фиброза артерий пуповины человека и грудной аорты крыс. Обследованы 12 пациенток с ПЭ (среднее артериальное давление (АД) 118 ± 4 мм рт. ст.; средний возраст 28 ± 2 лет; срок гестации 36 ± 1 недель) и 12 нормотензивных беременных (среднее АД 92 ± 2 мм рт. ст., средний возраст 26 ± 1 год, срок гестации 37 ± 1 недель). Кроме того, в исследование были включены 16 беременных крыс линии Sprague–Dawley, из которых 8 получали 1,8% NaCl для развития у них ПЭ. **Результаты.** ПЭ у людей и у крыс сопровождалась повышением содержания МБГ в плазме крови, пятикратным снижением экспрессии Fli-1 и 4-кратным повышением синтеза коллагена-1 в артериях по сравнению с контрольными группами ($p < 0,01$). Изолированные кольца артерий пуповины, полученные от больных ПЭ, менее чувствительны к расслабляющему действию нитропрусида натрия ($EC_{50} = 141$ нмоль/л), чем артерии, полученные от нормотензивных обследуемых ($EC_{50} = 0,9$ нмоль/л; $p < 0,001$). Подобные результаты были получены при изучении грудных аорт крыс с экспериментальной ПЭ. **Заключение.** Таким образом, система МБГ-Na/K-АТФаза-Fli-1-Coll1 оказывается вовлеченной в патогенез ПЭ по результатам как клинических, так и экспериментальных исследований.

Ключевые слова: преэклампсия, Na/K-АТФаза, кардиотонические стероиды, маринобуфагенин, фиброз, коллаген, Fli1

Для цитирования: Агалакова Н.И., Резник В.А., Надей О.В., Ершов И.А., Рассоха О.С., Васютина М.Л. и др. Эндогенные кардиотонические стероиды и фиброз сосудов при преэклампсии. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):684–692. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-684-692

Endogenous cardiotonic steroids and vascular fibrosis in preeclampsia

N.I. Agalakova¹, V.A. Reznik², O.V. Nadei¹,
A.I. Ershov², O.S. Rassokha², M.L. Vasyutina³,
N.I. Tapilskaya^{2,4}, N.N. Rukhliada²,
M.M. Galagudza³, A.Y. Bagrov¹

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St Petersburg, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

⁴ D.O. Ott Obstetrics and Gynecology Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexei Y. Bagrov,
Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry,
44 Torez avenue, St Petersburg,
194223 Russia.
Phone: +7(812)552–79–01.
E-mail: aybagrov@gmail.com

Received 6 November 2018;
accepted 10 December 2018.

Abstract

Background. Previous studies implicated cardiotonic steroids, including Na/K-ATPase inhibitor marinobufagenin (MBG), in the pathogenesis of preeclampsia (PE). Recently, we demonstrated that MBG induces fibrosis in cardiovascular tissues via mechanism involving inhibition of Fli1, a nuclear transcription factor and a negative regulator of collagen-1 synthesis. **Objective.** We hypothesized that in human and rat PE, elevated MBG level is associated with development of fibrosis of umbilical arteries and rat thoracic aortae. **Design and methods.** Twelve patients with PE (mean blood pressure (BP) 118 ± 4 mmHg; mean age 28 ± 2 years; mean gestation age 36 ± 1 weeks) and 12 gestational age-matched normal pregnant subjects (mean BP 92 ± 2 mmHg; mean age 26 ± 1 years; mean gestation age 37 ± 1 weeks) were enrolled in the clinical study. We tested 16 pregnant Sprague-Dawley rats. Hypertension was provoked in 8 rats by 1,8 % Na supplementation. **Results.** PE in humans and rats was associated with the higher plasma MBG level and was associated with five-fold decrease in Fli-1 level and four-fold increase in collagen-1 level in the PE umbilical arteries vs. those from the normal subjects ($p < 0,01$). Isolated rings of umbilical arteries from the subjects with PE exhibited impaired response to the relaxant effect of sodium nitroprusside vs. control vessels ($EC_{50} = 141$ nmol/L vs. $EC_{50} = 0,9$ nmol/L; $p < 0,001$). Similar results were obtained for thoracic aorta of rats with experimental PE. **Conclusions.** These results demonstrate that elevated MBG level is implicated in the development of fibrosis umbilical arteries in PE.

Key words: preeclampsia, Na/K-ATPase, cardiotonic steroids, marinobufagenin, fibrosis, collagen, Fli1

For citation: Agalakova NI, Reznik VA, Nadei OV, Ershov AI, Rassokha OS, Vasyutina ML et al. Endogenous cardiotonic steroids and vascular fibrosis in preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):684–692. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-684-692

Введение

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой одно из самых серьезных осложнений беременности. Механизмы ее патогенеза не очень хорошо понят-

ны, и эффективного лечения ПЭ не существует [1]. Грейвс и соавторы (1987) были первыми, кто показал повышение уровня кардиотонических стероидов (КС) во время беременности и выдвинул гипотезу

о том, что КС вовлечены в патогенез ПЭ [2]. Маринобуфагенин (МБГ), стероид буфадиенолидной природы, является ингибитором Na/K-АТФазы, имеющим высокое сродство к альфа-1 изоформе фермента, основной изоформе в сосудистой стенке и в почке [3, 4]. Беременность связана с задержкой жидкости и натрия, что является стимулом для МБГ [5]. Однако во время нормальной беременности уровень МБГ недостаточно высок для того, чтобы вызвать вазоспазм [6]. У пациентов с ПЭ повышение артериального кровяного давления сопровождается существенным увеличением уровня МБГ в плазме крови и значительным угнетением Na/K-АТФазы в эритроцитах [7, 8]. В экспериментальной модели у крыс линии Sprague–Dawley беременность связана с развитием солечувствительности. У беременных крыс на фоне высокого потребления соли регистрируются более высокие артериальное давление (АД) по сравнению с интактными животными, повышение МБГ в плазме крови, а также снижение массы плаценты и количества плодов [8]. Введение животным с ПЭ антител к МБГ вызывало понижение АД одновременно с увеличением активности натриевого насоса в сосудистой стенке [8].

Позже было показано, что, помимо своего действия на сосудистый тонус, МБГ также вовлечен в патогенез сосудистого фиброза [9]. МБГ вызвал подавление Fli-1, ядерного транскрипционного фактора и отрицательного регулятора гена COL-1, что приводило к активации синтеза проколлагена и коллагена-1 [9, 10]. Однако оставалось неизвестным, существует ли подобный механизм у крыс с экспериментально вызванной ПЭ.

Материалы и методы

Пациенты

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (в настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия), а также наблюдательным советом института Medstar (Вашингтон, округ Колумбия) (Маринобуфагенин и DIGIBIND в преэклампсии № 2006–222, 8.11.2012). В исследование были включены 12 пациенток с ПЭ после получения информированного согласия. Диагноз ПЭ был основан на критериях Американского колледжа акушерства и гинекологии [11]. Это определение включает систолическое АД не менее 140 мм рт. ст. или диастолическое АД не менее 90 мм рт. ст., а также протеинурию (экскреция белка в моче более 0,3 г / 24 ч или концентрация белка в моче более 1 г/л по крайней мере в двух образцах мочи, собранных

в течение 6 часов или более друг от друга после 20-й недели беременности). Критериями исключения были: клиническая потребность в препаратах наперстянки, анамнез гипертонической болезни и хронические сердечно-сосудистые, почечные, печеночные или эндокринные расстройства, терапия MgSO₄. Кроме того, в исследование были включены 12 беременных с неосложненной беременностью, которые соответствовали пациенткам с ПЭ по возрасту и гестационному периоду. После родов собирались пуповины пациенток, которые сразу же доставлялись в лабораторию или замораживались для дальнейших исследований.

Животные

Крысы SPF статуса линии Sprague Dawley были получены из питомника лабораторных животных «Пушино» (Пушино, Московская область, Россия). Исследование проведено на 16 самках крыс. В возрасте 10 недель (по мере наступления беременности) животных разделяли на следующие подгруппы по 8 особей в каждой: беременные крысы; беременные крысы, принимающие дополнительно 1,8% NaCl вместо питьевой воды. Всех животных содержали при контролируемом освещении с длительностью светового периода 12 часов (с 6:00 до 18:00) и температуре 22 °С, кормили обычной едой *ad libitum*. В течение всего эксперимента крысы получали чистую воду, однако дополнительно определенным группам животных в течение 7 дней (со 2-го по 19-й день гестации) вода была заменена на 1,8% раствор NaCl *ad libitum*. Систолическое АД измеряли косвенным методом путем наложения хвостовой манжеты неанестезированным крысам. Затем беременных крыс на 20-е сутки гестации вводили в наркоз изофлураном (Форан, Abbott, Великобритания), после чего брали кровь для определения уровня МБГ [7]. Выделяли плаценты и плоды, измеряли их массу и размеры. Для работы образцы грудных аорт крыс использовали сразу же в лаборатории или замораживали для дальнейших исследований. В отдельной серии экспериментов исследовали влияние 100 нмол/л МБГ на вызванную нитропруссидом натрия релаксацию сосудов.

Определение МБГ

Анализ МБГ (MBG) основан на конкуренции между иммобилизованным антигеном (MBG-гликозид-тиреоглобулин) и MBG, другими перекрестными реагентами в образце за ограниченное число сайтов связывания на mAb против MBG. Вторичные антитела (козьи против мыши), меченные нерадиоактивным европием, были получены от PerkinElmer (Waltham, MA, США). Чувствитель-

ность этого МБГ DELFIA составляет 0,05 нмоль/л, а перекрестная реактивность 4G4 mAb, используемая в этом анализе с другими стероидами, составляет (%): MBG-100; marinobufotoxin-43; cinobufotalin-40; telocinobufagin-14; resibufagenin-0,5; bufalin-0,08; cinobufagin-0,07; дигоксин-0,03; оуабаин-0,005; дигоксигенин-0,004; просцилларидин А, дигитоксин, альдостерон, прогестерон, преднизон, кортикостерон и тиреоглобулин < 0,001.

Артерии пуповины и аорта крыс

Свежевыделенные артерии пуповины или грудные аорты крыс использовали для определения способности сосудов к расслаблению. Кольца артерий пуповины (2,5–3,0 мм в диаметре) подвешивали под нагрузкой (3 г) в термостатируемые (37 °C) камеры объемом 15 мл (Ugo Basile, Италия), содержащие модифицированный раствор Кребса (ммоль/л): 130 NaCl, 4,0 KCl, 1,8 CaCl₂, 1,0 MgCl₂, 0,4 NaH₂PO₄, 19 NaHCO₃, 5,4 глюкозы, через который пропускали смесь 95 % кислорода и 5 % CO₂. Сокращения колец сосудов регистрировали в изометрическом режиме, используя оригинальный датчик. Через 90 минут после помещения колец сосудов в камеру сокращения вызывали 80 ммоль/л KCl. После отмывания и полного расслабления колец кумулятивно вводили возрастающие концентрации эндотелина-1. В параллельном эксперименте сокращения колец артерий пуповины вызывали 10 нмоль/л эндотелина-1 и на фоне плато сократительного ответа кумулятивно вводили возрастающие концентрации нитропрусида натрия. По такому же протоколу ставили эксперименты с изолированными кольцами аорты крысы, только релаксацию сосудов оценивали в отсутствии и присутствии 100 нмоль МБГ. Сила сокращения колец сосудов выражалась в процентах максимального сократительного ответа на 80 % KCl. Процент расслабления рассчитывали относительно плато сократительного ответа на эндотелин-1.

Вестерн-блоттинг

В плацентарных мембранах и мембранах из пупочных артерий определяли количество Fli-1 (кроличье поликлонального антитела, Santa-Cruz Biotechnologies, 1:500) и коллагена-1 (козьего поликлонального антитела, Southern Biotechnology, Бирмингем, Алабама, США, 1:200). Солюбилизованные белки разделяли электрофорезом в 7,5 % или 10 % трис-глицин-полиакриламидном геле, переносили на нитроцеллюлозную мембрану и последовательно инкубировали с вышеуказанными специфическими антителами и с пероксидаза-конъюгированной антикроличьей антисывороткой (GE Health Care / Life Sciences, США, 1:1000) или антикозьей антисывороткой (Santa Cruz Biotechnology Inc., 1:2000). Полосы визуализировали в течение 1–15 минут воздействия нитроцеллюлозной мембраны на пленку SAR5 Kodak. Для нормализации уровней Fli-1 и коллагена-1 по отношению к уровню глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) мембраны были повторно обработаны мышинным моноклональным антителом против GAPDH (Santa-Cruz, 1:2000) и антимышиной пероксидаза-конъюгированной антисывороткой (GE Health Care / Life Sciences, США, 1:2000).

Статистический анализ

Результаты представлены как среднее $\pm$ SEM. Данные анализировались с использованием одностороннего анализа дисперсии (ANOVA) (межгрупповой анализ) или путем повторных измерений ANOVA (внутригрупповой анализ), а затем теста Newman–Keuls и двухстороннего t-теста, когда это применимо (Graph Pad Prism Software, Сан-Диего, Калифорния, США). Двустороннее значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты

В исследование было включено 12 пациентов с ПЭ (средний возраст 28 ± 2 года, гестацион-

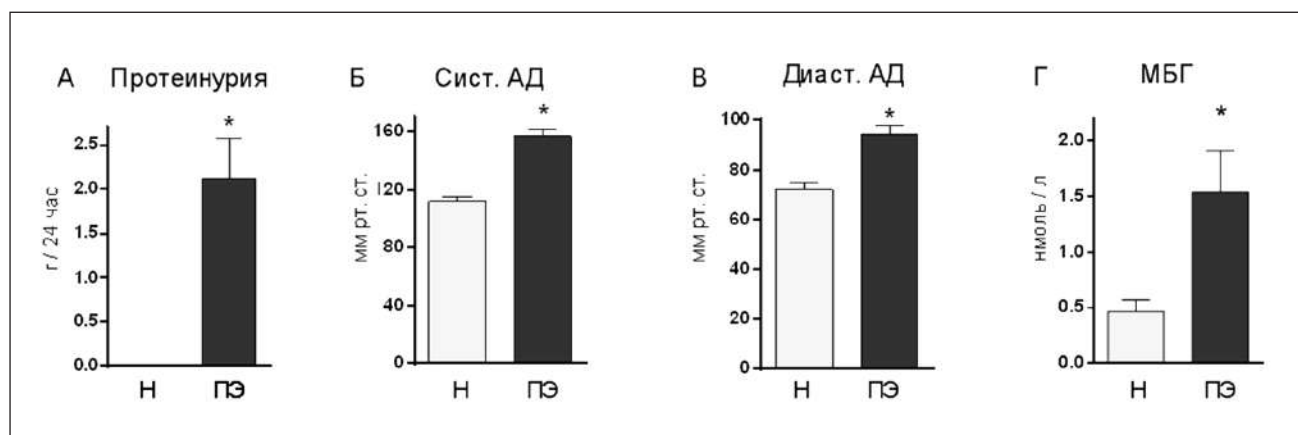
Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	Группа контроля (n = 12)	Пациенты с ПЭ (n = 12)
Возраст, годы	26 ± 1	28 ± 2
Гестационный возраст, недели	37 ± 1	36 ± 1
Систолическое АД, мм рт. ст.	112 ± 3	157 ± 5 *
Диастолическое АД, мм рт. ст.	72 ± 2	94 ± 2 *
Экскреция белка, г/24 ч	0	$2,12 \pm 0,46$ *
МБГ в плазме крови, нмоль/л	$0,47 \pm 0,10$	$1,6 \pm 0,5$ *

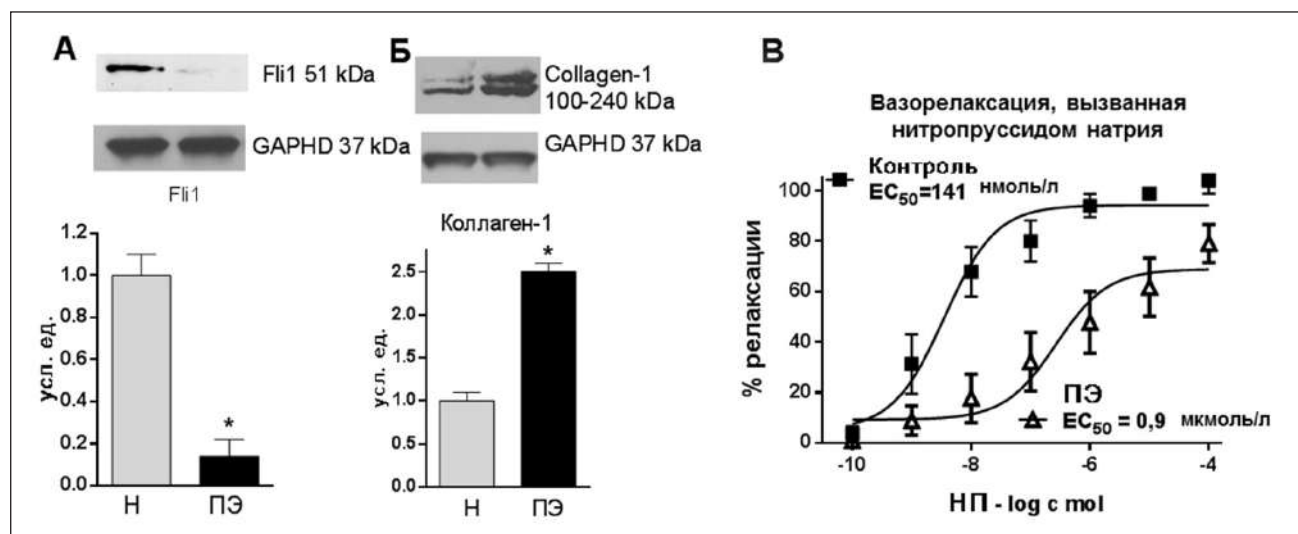
Примечание: ПЭ — преэклампсия; АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфогенин; $M \pm m$, $p < 0,01$, критерий Стьюдента.

Рисунок 1. Протеинурия (А), систолическое (Б) и диастолическое (В) артериальное давление и концентрация маринобуфагенина в плазме крови у нормотензивных беременных (Н) (n = 12) и у пациенток с преэклампсией (n = 12)



Примечание: АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфагенин; Н — норма (контрольная группа); ПЭ — преэклампсия; $M \pm SEM$, * — $p < 0,01$ по сравнению с преэклампсией, t-тест.

Рисунок 2. Вестерн-блоты Fli-1 (А) и коллагена-1 (Б) в артериях пуповины, полученных от нормотензивных беременных (Н, серые столбцы) и пациенток с преэклампсией (черные столбцы). (В) Релаксирующее влияние нитропруссид натрия на изолированные кольца артерий пуповины, полученных от обследованных с нормально протекающей беременностью (контроль) и от пациенток с преэклампсией



Примечание: ПЭ — преэклампсия; Н — норма (контрольная группа); сверху вниз: репрезентативные вестерн-блоты, нормализованные по уровню GAPDH, $M \pm SEM$ из 4 денситометрических измерений. t-тест: * — $p < 0,01$ по сравнению с нормотензивными беременными. Преэклампсия по сравнению с контролем — $p < 0,01$ (ANOVA и тест Ньюмена-Кульса).

ный возраст 36 ± 1 неделя) и 12 нормотензивных беременных (средний возраст 26 ± 1 год, гестационный возраст 37 ± 1 неделя) (табл.). Уровни как систолического, так и диастолического АД у пациенток с ПЭ были повышены по сравнению с контрольной группой, что сопровождалось увеличением уровня МБГ в плазме крови на фоне выраженной протеинурии (рис. 1). Как показано на рисунке 2, развитие ПЭ сопровождалось снижением уровня Fli-1 в артериях пуповины, а количество коллагена-1 в артериях пуповины у паци-

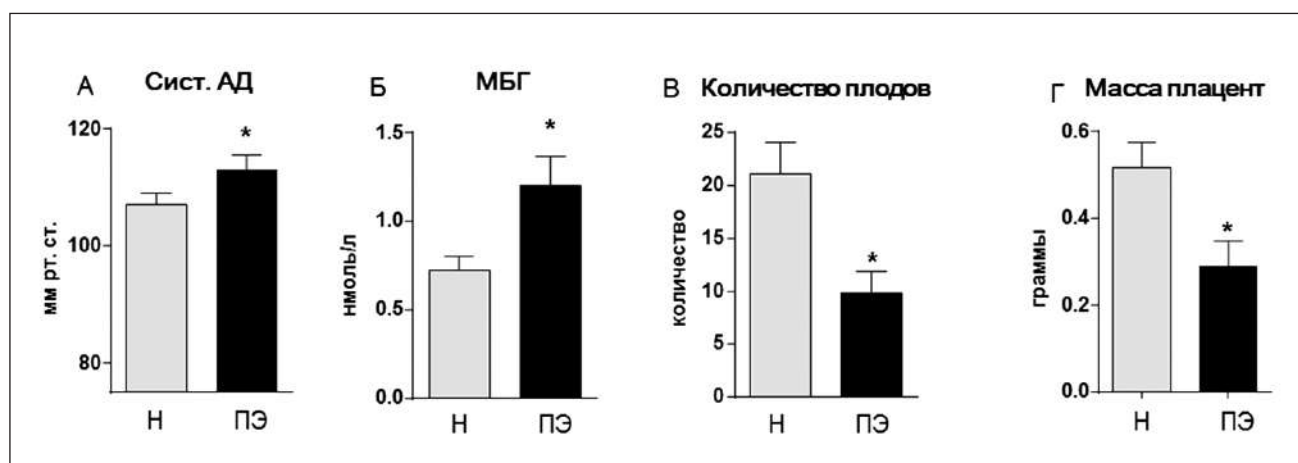
енток с ПЭ было в 4 раза выше, чем в контрольной группе. Данные о релаксации артерий пуповины после сокращений, вызванных эндотелином-1, представлены на рисунке 2 В: развитие ПЭ сопровождалось существенным снижением чувствительности сосуда к релаксирующему эффекту нитропруссид натрия по сравнению с артериями здоровых беременных.

На рисунке 3 представлены данные, полученные на модели ПЭ у крыс. Добавление NaCl в рацион беременных крыс сопровождалось увеличением

экскреции МБГ, повышением систолического АД и снижением массы тела плодов и массы плацент по сравнению с таковыми у интактных беременных крыс, не получавших NaCl. В отдельной серии экспериментов была сделана попытка моделировать эффекты, подобные тем, которые приводят к развитию экспериментальной ПЭ после солевой нагрузки, путем обработки аорт крыс МБГ (чтобы подтвердить участие МБГ в развитии ПЭ). Добав-

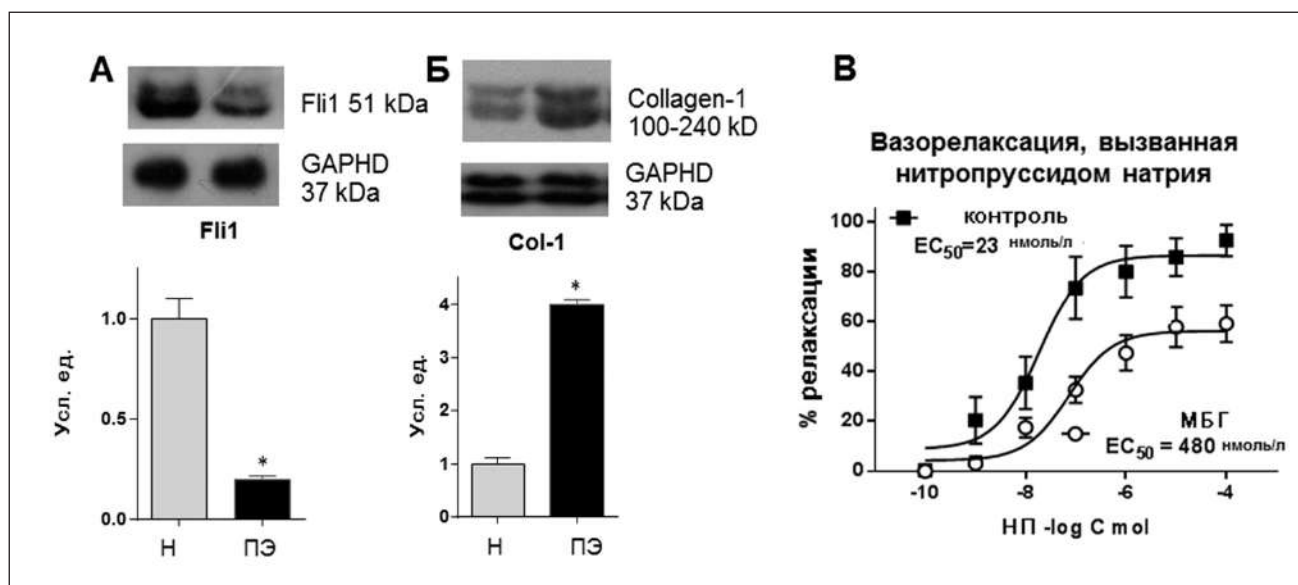
ление МБГ (100 нмоль) сопровождалось снижением уровня Fli-1 в грудной аорте, в то время как уровень коллагена-1 в аорте крыс с ПЭ был существенно выше, чем в контроле (рис. 4 А и Б). Данные о релаксации аорты, инкубированной в присутствии МБГ, после сокращений, вызванных эндотелином-1, представлены на рисунке 4 В. МБГ вызывал существенное снижение чувствительности аорты к релаксирующему эффекту нитропрусида натрия

Рисунок 3. Систолическое артериальное давление (А), концентрация маринобуфагенина в плазме крови (Б), количество плодов (В) и масса плацент (Г) у нормотензивных беременных крыс (Н, n = 8) и у животных с преэклампсией (n = 8)



Примечание: Н — норма; ПЭ — преэклампсия; АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфагенин; М ± SEM, * — $p < 0,01$ по сравнению с преэклампсией, t-тест.

Рисунок 4. Вестерн-блоты Fli-1 (А) и коллагена-1 (Б) в аортах, полученных от нормотензивных крыс (Н, серые столбцы) и животных с преэклампсией (черные столбцы) (В) Релаксирующий эффект нитропрусида натрия на изолированных кольцах аорт, полученных от нормотензивных крыс (контроль) и инкубированных с маринобуфагенином



Примечание: Н — норма; ПЭ — преэклампсия; АД — артериальное давление; МБГ — маринобуфагенин; сверху вниз: репрезентативные вестерн-блоты, нормализованные по уровню GAPDH, М ± SEM из 4 денситометрических измерений. t-тест: * — $p < 0,01$ по сравнению с нормотензивными крысами. Маринобуфагенин (МБГ) по сравнению с контролем — $p < 0,01$ (ANOVA и тест Ньюмена-Кульса).

у крыс с ПЭ по сравнению со здоровыми контрольными животными.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ПЭ проявляет себя не только как гипертензивный синдром, и что классический «ионный механизм» действия КС не полностью описывает патогенез ПЭ [13]. Недавнее обнаружение сигнальных функций натриевого насоса добавило новое измерение в исследования КС и фиброза, то есть продемонстрировало значимость «сигнального механизма» Na/K-АТФазы [13]. ПЭ представляет собой тяжелое осложнение беременности, характеризующееся стабильной гипертензией, протеинурией и начальными симптомами отека головного мозга. Механизм возникновения ПЭ включает ремоделирование спиральных маточных артерий по пути фиброза и высвобождение малоизвестных факторов, вызывающих генерализованную дисфункцию эндотелия, что приводит к спазму сосудов, нарушению тканевой перфузии и свертываемости крови [1]. Одной из принципиально новых возможностей фармакологической терапии и профилактики сосудистого фиброза может являться антагонизм действию эндогенных КС. КС представляют собой группу веществ, сходных с препаратами дигиталиса и являющихся эндогенными регуляторами активности Na/K-АТФазы — ключевого мембранного фермента, «ответственного» за активный транспорт натрия и калия, а также являющегося генератором внутриклеточной сигнализации [4]. Физиологической функцией КС является регуляция выделения натрия посредством угнетения Na/K-АТФазы в эпителиальных клетках почечных канальцев. В условиях патологии, особенно у больных с солечувствительной артериальной гипертензией, у которых натрийуретическая функция почек снижена, повышенная продукция КС происходит с адаптивной целью — стимулировать натрийурез [14]. Однако, как часто происходит в условиях патологии, «побочный эффект» этой адаптивной реакции вызывает серьезные последствия — КС угнетают Na/K-АТФазу в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к стимуляции натрий-кальциевого обмена и усугубляет вазоконстрикцию [4]. Мы показали, что основным КС, опосредующим регуляцию натрийуреза и вазоконстрикцию, является МБГ [4]. МБГ является медиатором соль-зависимой экспериментальной гипертензии, маркером соль-чувствительности АД, а также активным вазоконстриктором [10]. Содержание МБГ в плазме крови возрастает у пациентов с солечувствительной гипертензией [15],

ПЭ [7, 8], а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью [16]. Примечательно, что общим звеном в патогенезе этих трех заболеваний является снижение эластичности сосудов. Исследования последних лет показали, что помимо прямого прессорного действия на сосуды КС путем взаимодействия с Na/K-АТФазой индуцируют внутриклеточную сигнализацию, стимулирующую окислительный стресс и индуцирующую деактивацию гена Fli-1 путем активации протеинкиназы-C-дельта [17, 18]. Fli-1 является ядерным фактором транскрипции, негативно регулирующим экспрессию промотора гена проколлагена. Супрессия Fli-1 приводит к стимуляции синтеза коллагена, что является ключевым фактором в развитии сердечно-сосудистого фиброза. Недавно М. Strauss и соавторы (2018) показали, что АД коррелирует с уровнем МБГ у молодых африканцев [19]. К такому же выводу о связи МБГ с АД приходит и V. M. Buckalew (2018) [20]. В настоящей работе показано, что развитие событий у больных ПЭ и у крыс с экспериментальной ПЭ происходит по идентичному сценарию, и МБГ напрямую связан с АД. Таким образом, система МБГ-Na/K-АТФаза-Fli-1-Col1 оказывается вовлеченной в патогенез ПЭ в клинике и эксперименте и сопровождает развитие артериальной гипертензии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарность / Acknowledgement

Авторы благодарят докторов Вен Вей (Wen Wei) и Ольгу Федорову (Olga V. Fedorova) из Национального института старения (NIH) за помощь в измерении МБГ. / The authors would like to thank Dr. Wen Wei and Olga Fedorova from National Institute on Aging, NIH for their help in measuring marinobufagenin.

Финансирование/Financial support

Работа была поддержана грантом № 18–15–00222 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами». / The study was supported by the Grant № 18–15–00222 “Fundamental research and scientific studies by the individual research groups”.

Список литературы / References

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785–799. doi:10.1016/S0140–6736(05)17987-2
2. Graves SW, Williams GH. Endogenous digitalis-like natriuretic factors. *Annu Rev Med*. 1987;38:433–444.
3. Fedorova OV, Bagrov AY. Inhibition of Na/K ATPase from rat aorta by two Na/K pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin: evidence of interaction with different alpha-subunit isoforms. *Am J Hypertens*. 1997;10(8):929–935.
4. Bagrov AY, Shapiro JJ, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev*. 2009;61(1):9–38. doi:10.1124/pr.108.000711
5. Adesanya CO, Anjorin FI, Sada IA, Parry EH, Sagnella GA, MacGregor GA. Atrial natriuretic peptide, aldosterone, and plasma renin activity in peripartum heart failure. *Br Heart J*. 1991;65(3):152–154.
6. Averina IV, Tapilskaya NI, Reznik VA, Frolova EV, Fedorova OV, Lakatta EG et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2006;52(8):19–23.
7. Lopatin DA, Ailamazian EK, Dmitrieva RI, Shpen VM, Fedorova OV, Doris PA et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens*. 1999;17(8):1179–1187.
8. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI, Kotov AY, Agalakova NI, Kashkin VA et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(12):2414–2425. doi:10.1097/HJH.0b013e328312c86a
9. Nikitina ER, Mikhailov AV, Nikandrova ES, Frolova EV, Fadeev AV, Shman VV et al. In preeclampsia endogenous cardiotonic steroids induce vascular fibrosis and impair relaxation of umbilical arteries. *J Hypertens*. 2011;29(4):769–776. doi:10.1097/HJH.0b013e32834436a7
10. Fedorova OV, Emelianov IV, Bagrov KA, Grigorova YN, Wei W, Juhasz O et al. Marinobufagenin-induced vascular fibrosis is a likely target for mineralocorticoid antagonists. *J Hypertens*. 2015;33(8):1602–1610. doi:10.1097/HJH.0000000000000591
11. National Institutes of Health Working Group on Hypertension in Pregnancy. Classification of hypertensive disorders of pregnancy. Bethesda, MD, US Dept of Health and Human Services, 1991.
12. Haller ST, Kennedy DJ, Shidyak A, Budny GV, Malhotra D, Fedorova OV et al. Monoclonal antibody against marinobufagenin reverses cardiac fibrosis in rats with chronic renal failure. *Am J Hypertens*. 2012;25(6):690–696. doi:10.1038/ajh.2012.17
13. Xie Z, Askari A. Na (+)/K (+)-ATPase as a signal transducer. *Eur J Biochem*. 2002;269(10):2434–2439.
14. de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int*. 2004;66(6):2454–2466.
15. Anderson DE, Fedorova OV, Morrell CH, Longo DL, Kashkin VA, Metzler JD et al. Endogenous sodium pump inhibitors and age-associated increases in salt sensitivity of blood pressure in normotensives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(4):R1248–R1254. doi:10.1152/ajpregu.00782.2007
16. Gonick HC, Ding Y, Vaziri ND, Bagrov AY, Fedorova OV. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain, and hypertension-associated protein in various disease states. *Clin Exp Hypertens*. 1998;20(5–6):617–627.
17. Elkareh J, Periyasamy SM, Shidyak A, Vetteth S, Schroeder J, Raju V et al. Marinobufagenin induces increases in procollagen expression in a process involving protein kinase C and Fli-1: implications for uremic cardiomyopathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(5):F1219–26. doi:10.1152/ajprenal.90710.2008
18. Fedorova OV, Ishkaraeva VV, Grigorova YN, Reznik VA, Kolodkin NI, Zazerskaya IE et al. Antibody to marinobufagenin reverses placenta-induced fibrosis of umbilical arteries in preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):E2377. doi:10.3390/ijms19082377
19. Strauss M, Smith W, Wei W, Fedorova OV, Schutte AE. Marinobufagenin is related to elevated central and 24-h systolic blood pressures in young black women: the African-PREDICT Study. *Hypertens Res*. 2018;41(3):183–192. doi:10.1038/s41440-017-0009-x
20. Buckalew VM. Role of endogenous digitalis-like factors in the clinical manifestations of severe preeclampsia: a systematic review. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1215–1242. doi:10.1042/CS20171499

Информация об авторах

Агалакова Наталья Ивановна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН;

Резник Виталий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Надей Ольга Владимировна — студентка 2-го курса магистратуры ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН;

Ершов Иван Александрович — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Рассоха Ольга Сергеевна — студентка кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Васютина Марина Львовна — главный ветеринарный врач Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тапильская Наталья Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ;

Рухляда Николай Николаевич — доцент, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ;

Галагузда Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Багров Алексей Яковлевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН.

Author information

Natalia I. Agalakova, PhD in Biology Sciences, Leading Researcher, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry;

Vitaly A. Reznik, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Olga V. Nadei, Student, St. Petersburg State University, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry;

Ivan A. Ershov, MD, Fellow, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Olga S. Rassokha, Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Marina L. Vasyutina, DVM, Chief Veterinary Officer, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia I. Tapilskaya, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Reproductive Technologies, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Nikolai N. Rukhliada, MD, PhD, Associate Professor, Chief, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Michael M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alexei Y. Bagrov, MD, DSc, Principal Scientist, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry.