

ЭНДОГЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ НАТРИЕВОГО НАСОСА: ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ НАРУШЕНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

Виталий Анатольевич Резник¹, Ольга Викторовна Фёдорова²,
Наталья Игоревна Тапильская^{1*}, Алексей Яковлевич Багров^{2,3}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург, Россия;

²Национальный институт старения, Национальные институты здоровья, г. Балтимор, США;

³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, г. Санкт-Петербург, Россия

Поступила 31.07.2017; принята в печать 21.08.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-998

Цель. Изучение влияния избыточного потребления натрия хлорида у беременных крыс с индуцированным сахарным диабетом на синтез маринобуфагенина и активность фермента Na⁺-K⁺-АТФазы.

Методы. Исследование выполнено на 72 самках крыс линии Sprague Dawley. Моделирование сахарного диабета 2-го типа производили путём введения на 4-й день жизни стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг. Повышенного потребления поваренной соли достигали заменой воды в поилке на 1,8% раствор натрия хлорида на 12–19-й день с момента беременности.

Результаты. У интактных крыс беременность ассоциировалась с 2-кратным увеличением в крови уровня маринобуфагенина и умеренным нарушением толерантности к глюкозе. Беременные крысы с индуцированным сахарным диабетом, кроме фетальной макросомии, демонстрировали большее снижение толерантности к глюкозе и более высокое содержание маринобуфагенина в сравнении с интактными беременными животными. В сравнении со здоровыми беременными крысами добавление в рацион питания поваренной соли лабораторным животным с сахарным диабетом ассоциировалось с повышением систолического артериального давления, снижением массы тела плода и плаценты, 5-кратным увеличением экскреции маринобуфагенина, а в 42% случаев — с ингибированием Na⁺-K⁺-АТФазы в эритроцитах. У небеременных крыс предварительное введение антител против маринобуфагенина в тесте на толерантность к глюкозе приводило к чрезмерному увеличению уровня глюкозы и инсулина в крови.

Вывод. Маринобуфагенин является важным фактором в патогенезе как преэклампсии, так и сахарного диабета, а регуляция толерантности к глюкозе может быть одной из функций кардиотонических стероидов, осуществляемых в физиологических условиях.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, преэклампсия, эксперимент, маринобуфагенин.

ENDOGENOUS SODIUM PUMP INHIBITORS: COMMON PATHOGENETIC MECHANISMS OF IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE AND PREECLAMPSIA

V.A. Reznik¹, O.V. Fedorova², N.I. Tapil'skaya¹, A.Ya. Bagrov^{2,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²National Institute of Aging, National Institute of Health, Baltimore, USA;

³I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia

Aim. Study of the influence of sodium chloride overconsumption by pregnant rats with induced diabetes mellitus on the synthesis of marinobufagenin and Na/K-ATPase activity.

Methods. The study was performed on 72 female Sprague Dawley rats. Type 2 diabetes mellitus was induced by administration of 65 mg/kg streptozotocin on day 4 after birth. Increased intake of salt was achieved by replacement of drinking water with 1.8% sodium chloride solution on days 12 to 19 of pregnancy.

Results. In intact rats, pregnancy was associated with a two-fold increase of marinobufagenin level in the blood and mild impairment of glucose tolerance. Pregnant rats with induced diabetes mellitus apart from fetal macrosomia exhibited greater impairment of glucose tolerance and higher levels of marinobufagenin compared to those in intact pregnant animals. Compared to healthy pregnant rats, salt supplementation for laboratory animals with diabetes was associated with an increase in systolic blood pressure, decreased fetal and placental weight, five-fold elevation of marinobufagenin excretion, and in 42% — with inhibition of Na/K-ATPase activity in erythrocytes. In nonpregnant rats, pre-treatment with anti-marinobufagenin antibodies produced an exaggerated increase of blood levels of glucose and insulin in oral glucose tolerance test.

Conclusion. Marinobufagenin is an important factor of pathogenesis of both preeclampsia and diabetes mellitus, and regulation of glucose tolerance may be one of the physiological functions of endogenous cardiotoxic steroids.

Keywords: diabetes mellitus, pregnancy, preeclampsia, experiment, marinobufagenin.

По современным представлениям преэклампсия (ПЭ) — вариант ответа организма беременной на суб- и декомпенсированную плацентарную недостаточность. При этом несмотря на то обстоятельство, что ПЭ — основная причина заболеваемости беременных, её патогенез остаётся не до

конца изученным. К настоящему времени существует множество доказательств, что снижение толерантности к глюкозе и/или сахарный диабет (СД) — потенциальные факторы риска развития ПЭ [1]. Также есть данные о том, что одним из факторов, способствующих развитию ПЭ, а также объём-зависимой артериальной гипертензии (чувствительной к избыточному потребле-



Рис. 1. Общий дизайн экспериментального исследования; ДСКД — девственные самки крыс с сахарным диабетом (СД) 2-го типа; ДСК — девственные самки крыс; ДБК — диабетические беременные крысы; ДБКН — диабетические беременные крысы, принимающие дополнительно NaCl; БК — беременные крысы без СД; БКН — беременные крысы без СД, принимающие дополнительно NaCl

нию поваренной соли) и СД являются высокие уровни кардиотонических стероидов (КТС) — эндогенных дигиталисоподобных ингибиторов $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ (НКА) [2, 3].

У больных СД нарушение функции НКА связано со снижением резистентности тканей к инсулину, снижением натрийуреза и развитием артериальной гипертензии с последующим образованием активных форм кислорода и кардиоваскулярным ремоделированием [4, 5]. В эксперименте на лабораторных животных и при обследовании пациентов продемонстрировано, что при наличии СД 1-го и 2-го типов ингибирование НКА сопровождается повышением уровня маринобуфагенина (МБГ) и эндогенного буфадиенолида — КТС, обладающих сосудосуживающим и натрийуретическим действиями [6].

Ещё одним фактом, свидетельствующим об общности патогенеза данных состояний служит то обстоятельство, что сама по себе беременность связана с задержкой почечного натрия [7], что становится основным стимулом для производства МБГ [8]. При этом умеренное повышение уровня МБГ при нормальной беременности не изменяет тонус сосудов [7]. Однако у пациенток с ПЭ и лабораторных животных в период гестации с ПЭ-подобными симптомами уровень МБГ значительно повышается, что сопровождается ингибированием НКА в сосудистой стенке [7, 9]. У крыс с ПЭ-подобными симптомами *in vivo* введение антител к МБГ снижало артериальное давление и восста-

навливало активность натриевого насоса в сарколемме сосудов [7].

Примечательно, что у пациенток с ПЭ антитела к МБГ *ex vivo* восстанавливали активность НКА эритроцитов [9]. Поскольку повышенная секреция МБГ происходит как при ПЭ, так и при СД, мы предположили, что добавление в рацион питания избыточного количества NaCl экспериментальным крысам с СД будет способствовать избыточному синтезу МБГ, который в свою очередь будет провоцировать развитие характерных для ПЭ симптомов.

Целью нашего исследования было изучение влияния избыточного потребления NaCl у беременных крыс с индуцированным СД на синтез МБГ и активность фермента НКА.

Общий дизайн экспериментального исследования (рис. 1). Исследование проведено на 72 самках крыс линии Sprague Dawley, содержащихся в стандартных условиях вивария. На первом этапе на 36 лабораторных животных воспроизведена модель химически индуцированного инсулинзависимого СД 2-го типа путем введения стрептозоточина, 36 крыс служили группой сравнения.

В возрасте 10 нед по 24 лабораторных животных из каждой группы помещали в резервуар с самцом для спаривания, беременность определяли по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке, при этом первым днем гестации считали следующий день после определения сперматозоидов в утренних вагинальных мазках. После спаривания животных основной и группы

сравнения условно (по мере получения беременности) разделяли на следующие подгруппы по 12 особей в каждой:

- девственные самки крыс;
- девственные самки крыс с СД 2-го типа;
- беременные крысы без СД;
- беременные крысы без СД, принимающие дополнительно NaCl;
- диабетические беременные крысы;
- диабетические беременные крысы, принимающие дополнительно NaCl (ДБКН).

Содержание животных. Всех лабораторных животных содержали под контролируемым освещением с длительностью светового периода 12 ч (с 6:00 до 18:00) и температурой (22 °С), кормили обычной едой *ad libitum*. В течение всего эксперимента животные получали чистую воду, однако дополнительно определённым группам животных в течение 7 дней (с 1-го по 19-й день гестации) вода в поилке была заменена на 1,8% раствор NaCl *ad libitum*.

Систолическое артериальное давление измеряли косвенным методом путём наложения манжеты неанестезированным крысам, а также собирали суточную мочу для оценки почечной экскреции МБГ. Затем беременных крыс на 19-е сутки гестации и девственных крыс в соответствующее время вводили в наркоз под 65 мг/кг кетамина и умерщвляли путём кровопускания, во время чего брали кровь животных для оценки активности НКА в эритроцитах [8], а также для определения уровня МБГ в плазме крови [7]. После гибели лабораторных животных выделяли плаценту и плод, измеряли их массу и размеры.

Моделирование СД. Моделирование инсулинорезистентного СД создавали путём подкожного введения стрептозотоцина в концентрации 65 мг/кг 36 новорождённым крысятам, начиная с 4-го дня жизни [10]. С целью создания одинакового стрессового фактора крысам контрольной группы (n=36) выполняли подкожное введение забуференного изотонического раствора натрия хлорида (pH=5,5).

Пероральный тест на толерантность к глюкозе. 12 недиабетических самок крыс ограничили в питании вечером перед экспериментом, а затем в утренние часы между 10:00 и 11:00 провели пероральный тест на толерантность к глюкозе. Для этого через желудочный зонд крысе в дозе 2 г/кг массы тела животного ввели 5% раствор декстрозы (глюкозы) по методике, описанной ранее [11]. За 3 ч до теста крысам внутрибрюшинно вво-

дили препарат — изотонический раствор натрия хлорида (n=4) или антитела к МБГ (n=4) в концентрации, достаточной для блокирования 75% циркулирующего МБГ, 4 животных получали через желудочный зонд чистую воду и служили в качестве контрольной группы. Выбор лабораторного животного, получающего антитела к МБГ, проводили путём рандомизации. Исследование уровней глюкозы и инсулина плазмы в крови лабораторных животных проводили по стандартным методикам методом иммуноферментного анализа.

Определение активности НКА. В эксперименте определяли активность НКА в эритроцитах по ранее отработанной методике [8]. Эритроциты предварительно выдерживали в среде твина в течение 20 мин, далее в растворе сахарозы (250 мкмоль/л) и трис-буфере (20 ммоль/л; pH=7,4; 37 °С) до 30 мин, а затем инкубировали в течение 30 мин в среде (pH=7,4; 37 °С), содержащей Na⁺ — 100 ммоль/л, K⁺ — 10 ммоль/л, раствор MgCl₂ — 3 ммоль/л, этилендиаминтетрауксусную кислоту — 0,5 ммоль/л, трис(гидроксиметил)аминометан — 50 ммоль/л, АТФ — 2 ммоль/л в конечном соотношении 1:40. Реакцию останавливали путём добавления трихлоруксусной кислоты до конечной концентрации 7%. Общую АТФазную активность измеряли по производству неорганического фосфата (Pi), активность НКА оценивали как разницу между АТФазной активностью в присутствии и в отсутствии 5 ммоль/л уабаина.

Иммуноферментный анализ проводили в соответствии с отработанной ранее методикой [7]. Анализ основан на конкуренции между иммобилизованным антигеном (МБГ-глобулином) и МБГ в образце с ограниченным количеством сайтов связывания на поликлональном кроличьем анти-МБГ-антителе. Вторичные антитела (козьи анти-кроличьи, меченые европием) были получены от Perkin-Elmer (Бостон, Мэриленд, США). Перекрестная реактивность МБГ-антител была следующей (%): МБГ 100, уабаин 0,1, дигоксин 1,0, дигитоксин 3,0, буфалин 1,0, цинобуфагин 1,0, преднизон <0,1, спиринолактон <0,1, процилларидин <1,0, прогестерон <0,1, смесь буфодиенолидов из яда *Bufo marinus*, кроме МБГ, <5%. Уровень инсулина плазмы определяли с помощью иммуноферментного анализа (Cayman Biochemical, Ann Arbor, MI). Используемые химические вещества были получены от Sigma Chemicals (Сент-Луис, Миссури, США).

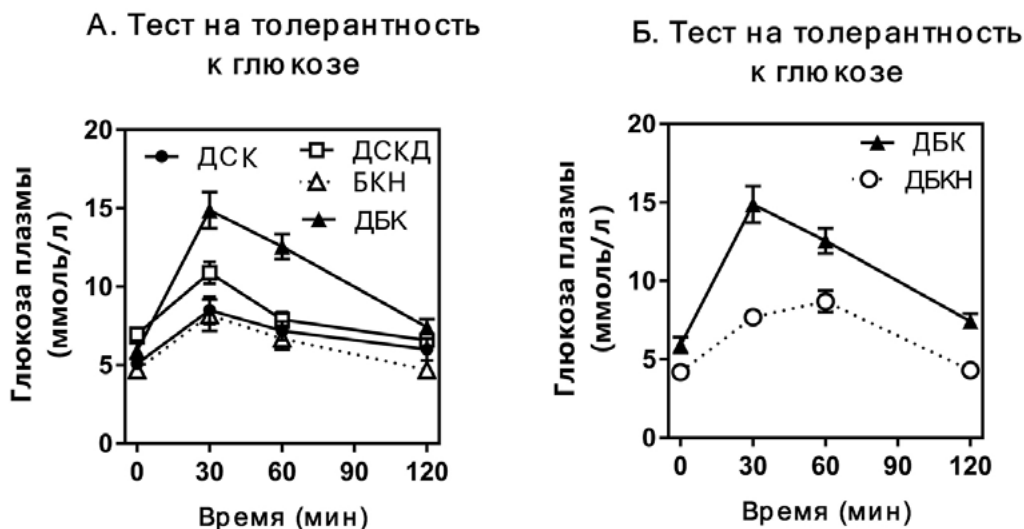


Рис. 2. А. Уровень глюкозы в плазме крови после перорального введения декстрозы (глюкозы) группе недиабетических (ДСК) и диабетических (ДСКД) девственных крыс, в недиабетической (БКН) и диабетической (ДБК) группах беременных крыс. Представлены средние величины \pm стандартная ошибка средней величины из 12 наблюдений. Б. Уровень глюкозы в плазме крови после перорального введения декстрозы (глюкозы) у ДБК и беременных крыс с сахарным диабетом и добавлением в рацион NaCl (ДБКН)

Статистический анализ. Данные экспериментального наблюдения представлены в виде средних величин с исследованием стандартной ошибки средней величины. В статистическом анализе использованы повторные измерения и дисперсионный анализ по одному фактору с последующим многократным сравнением с помощью теста Ньюмана-Кейлса. Статистический анализ выполнен с использованием стандартного пакета программ для статистической обработки данных на персональном компьютере: GraphPad InStat, GraphPad Prism и GraphPad Software Inc. (Сан-Диего, Калифорния, США). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым для сравниваемого признака.

Этические правила и нормы. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006). Протокол исследования был одобрен исследовательским советом института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова (Санкт-Петербург, Россия), действия выполняли в соответствии с правилами и положениями Национального института здоровья и старения (Бетесда, Мэриленд, США).

У крыс с индуцированным СД происходило умеренное повышение уровня глюкозы и значительное повышение содержания

инсулина в плазме крови. Через 12 нед от индукции СД уровень глюкозы в плазме у диабетических крыс (рис. 2) натошак был недостоверно выше, чем у контрольных животных, тогда как толерантность к глюкозе по результатам перорального теста оказалась сниженной.

Нарушение толерантности к глюкозе у крыс, обработанных стрептозотоцином, было связано с существенным увеличением уровня инсулина в плазме крови (рис. 3) и умеренным увеличением экскреции МБГ

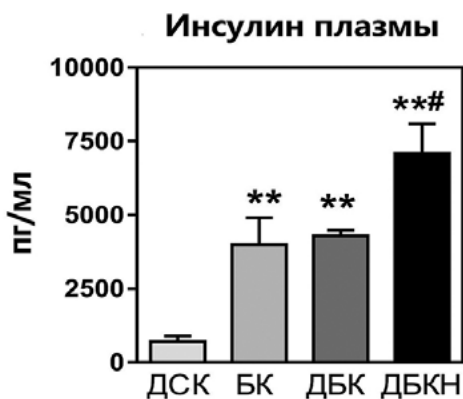


Рис. 3. Уровень инсулина в плазме крови у девственных самок крыс (ДСК), беременных крыс без сахарного диабета (БК), диабетических беременных крыс (ДБК) и диабетических беременных крыс, принимающих дополнительно NaCl (ДБКН). Представлены средние значения с последующим тестом Ньюмана-Кейлса: ** $p < 0,01$ в сравнении с ДСК; # $p < 0,01$ в сравнении с беременными крысами недиабетической группы и ДБК

Масса тела плода и плаценты, протеинурия, систолическое артериальное давление, активность Na⁺,K⁺-АТФазы в эритроцитах и суточная почечная экскреция маринобуфагенина у недиабетических беременных крыс и у беременных крыс с сахарным диабетом 2-го типа с добавлением в рацион NaCl с 12-го по 19-й день гестации

Показатель	Беременные крысы (n=48)			
	без индуцированного сахарного диабета (n=24)		с индуцированным сахарным диабетом (n=24)	
	без NaCl	+1,8% NaCl	без NaCl	+1,8% NaCl
Масса тела плода, г	2,2±0,3	1,4±0,2*	3,2±0,5**	0,8±0,2***##
Масса плаценты, г	0,5±0,02	0,6±0,04*	0,3±0,1*	0,4±0,05***##
Протеинурия, мг за 24 ч	11,0±1,2	21,1±1,0**	23,1±1,0**	28,1±1,6***##
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	97±3	96±4	108±5**	114±2***#
Na ⁺ -K ⁺ -АТФаза эритроцитов, мкмоль фн/мл в час	15,1±0,8	11,3±0,6**	12,0±0,3**	8,8±0,9***#
Экскреция маринобуфагенина, пмоль за 24 ч	10,5±0,7	21,0±3,0*	18,0±3,9*	33,7±4,3***#

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01 в сравнении с недиабетическим NaCl (-) крысами; #p < 0,05, ##p < 0,01 в сравнении с диабетическим NaCl (-) крысами.

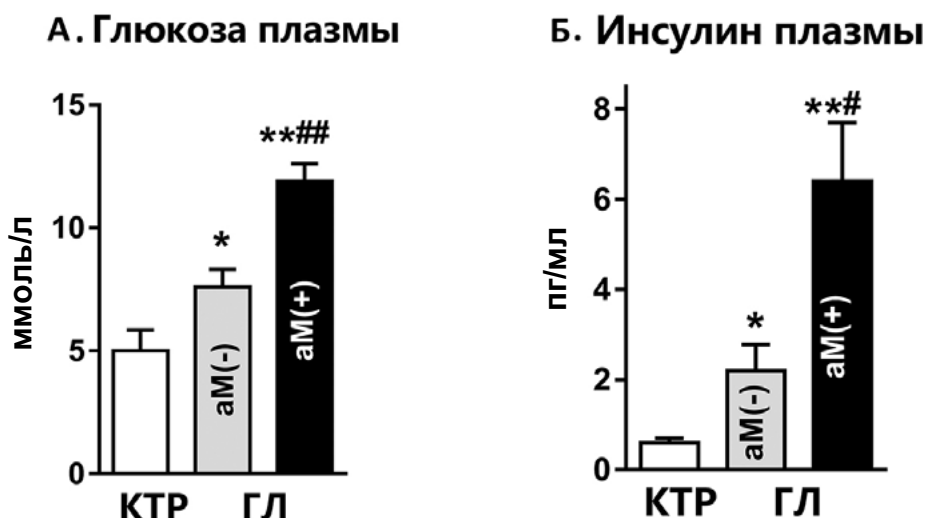


Рис. 4. Уровень глюкозы в плазме крови (А) и иммунореактивного инсулина (Б) крыс в группе контроля (КТР) и группе после перорального введения (через 30 мин) глюкозы (ГЛ) у небеременных крыс после *in vivo* введения антител к маринобуфагенину [aM(+)] или другого наполнителя [aM(-)]. Представлены средние значения с последующим тестом Ньюмана-Кейлса: *p < 0,05; **p < 0,01 в сравнении с КТР; #p < 0,05, ##p < 0,01 против aM(-)

по сравнению с таковой у недиабетических крыс (10,6±1,9 пмоль/сут по сравнению с 5,8±0,6 пмоль/сут, p < 0,05).

На 19-й день беременности уровень толерантности к глюкозе у недиабетических крыс не отличался от такового у небеременных контрольных животных (см. рис. 2, А). Однако содержание инсулина в плазме натощак (см. рис. 2, Б) и почечная экскреция МБГ (10,5±0,7 пмоль в течение 24 ч, p < 0,05) у недиабетических беременных крыс значительно превышали уровни инсулина и почечную экскрецию МБГ у девственных недиабетических крыс.

Добавление NaCl в рацион недиабетических беременных крыс ассоциировалось с увеличением экскреции МБГ и угнетением

НКА эритроцитов (табл. 1), повышением систолического артериального давления и снижением массы тела плода и плаценты — по сравнению с интактными беременными крысами без добавления NaCl. У недиабетических крыс добавление NaCl существенно не влияло на уровень глюкозы в плазме натощак и результаты перорального теста на толерантность к глюкозе (данные не представлены).

В сравнении с беременными недиабетическими животными у лабораторных животных с индуцированным СД на 19-й день беременности развивалось выраженное нарушение толерантности к глюкозе (см. рис. 2, А), повышался уровень инсулина в плазме крови (рис. 2, Б), были за-

регистрированы более высокие средние значения массы тела плода и плаценты, а также повышенная экскреция белка с мочой (см. табл. 1).

Происходило увеличение почечной экскреции МБГ, сопровождающееся ингибированием НКА в эритроцитах (см. табл. 1). Артериальное давление у крыс с СД на 19-й день беременности не отличалось от такового у недиабетических беременных крыс (см. табл. 1).

Как показано на рис. 2, Б, добавление в рацион NaCl беременным крысам с СД приводило к повышению толерантности к глюкозе (по данным глюкозотолерантного теста). Кроме того, добавление NaCl беременным диабетическим крысам ассоциировалось с уменьшением массы тела плода и плаценты, увеличением экскреции почечного белка и систолического артериального давления, в 42% случаев — ингибированием эритроцитарной НКА, а также 5-кратным увеличением экскреции МБГ (см. табл. 1).

На рис. 4 изображены результаты эксперимента, в котором влияние иммуонейтрализации МБГ на уровень глюкозы и инсулина в плазме крови после перорального введения декстрозы (глюкозы) изучали у небеременных недиабетических крыс. В результате у крыс, которым предварительно *in vivo* ввели антитела к МБГ в концентрации, достаточной для блокирования 75% циркулирующего МБГ, обнаруживали более высокие значения уровня глюкозы и инсулина в плазме в течение 30 мин после начала перорального теста на толерантность к глюкозе.

Основной вывод настоящего исследования заключается в том, что у беременных крыс с лёгким течением СД 2-го типа при добавлении в рацион избыточного количества NaCl развиваются сходные с ПЭ симптомы, включая повышение артериального давления, снижение массы тела плода и плаценты, а также протеинурию. У этих крыс развитие симптомов, подобных ПЭ, связано с заметно увеличенной почечной экскрецией МБГ и значительным ингибированием НКА в эритроцитах.

К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, указывающих на значимую роль эндогенных КТС в патогенезе ПЭ. Суммируя полученные данные, Digifab® и Digibind® — аффинные высокоочищенные антитела к КТС — можно успешно использовать в лечении ПЭ [4]. Поскольку экспериментальные и клинические данные указывают на то обстоятельство, что

именно высокий уровень МБГ, а не эндогенного уабина, способствует вазоконстрикции при ПЭ, следовательно, МБГ из всех КТС представляет собой основную мишень для терапии этого расстройства [7, 9].

Полученные нами экспериментальные данные служат дополнительным доказательством участия МБГ в патогенезе ПЭ. Кроме прямого вазоконстриктивного эффекта, МБГ также способен нарушать дифференцировку трофобласта [12] и вызывать оксидативный стресс [13]. Низкие концентрации буфалина — КТС, структурно схожего с МБГ, — индуцируют дифференцировку и апоптоз клеток крови человека *in vitro* [14]. В какой мере эти механизмы могут быть применимы к модели ПЭ, описанной в настоящем эксперименте, — ещё предстоит изучить.

В настоящем эксперименте обработанные стрептозотоцином беременные крысы демонстрировали сниженную толерантность к глюкозе, увеличение массы плаценты и тела плода, то есть эмбриональную макросомию, характерную для диабетических беременностей у людей [15].

По сравнению с недиабетическими беременными крысами почечная экскреция МБГ у беременных диабетических крыс была увеличена в 2 раза, а активность НКА ингибирована на 20%. Однако 10-дневное дополнение рациона беременных диабетических крыс NaCl привело к значительному снижению массы тела плода и плаценты, 5-кратному увеличению экскреции МБГ и в 42% случаев к ингибированию НКА эритроцитов. В сравнении с недиабетическими крысами, дополнительно получающими NaCl, приём избыточного количества поваренной соли у диабетических животных коррелировал с большим снижением массы тела плода и плаценты, повышенным артериальным давлением, высокими уровнями МБГ и повышенной почечной экскрецией белка при более низкой активности НКА.

В нашем исследовании было обнаружено, что ингибирование НКА у диабетических беременных крыс, дополнительно потребляющих NaCl, связано с заметным повышением толерантности к глюкозе. Мы предполагаем, что существует связь между МБГ и толерантностью к глюкозе, а также что чрезмерный синтез МБГ у беременных диабетических крыс с добавкой NaCl в рацион могло бы способствовать улучшению толерантности к глюкозе по сравнению с беременными диабетическими крысами.

Соответственно у здоровых неберемен-

ных крыс после перорального введения декстрозы (глюкозы) *in vivo* иммунонейтрализация МБГ вызывала повышение уровня глюкозы и инсулина в плазме крови (см. рис. 3), то есть блокада циркулирующего МБГ приводила к снижению толерантности к глюкозе. По этой причине мы полагаем, что наряду с регуляцией метаболизма натрия нормализация толерантности к глюкозе может быть одной из функций КТС во время беременности. Эта гипотеза согласуется с полученными результатами, показавшими, что прием NaCl здоровыми людьми — один из факторов, который может стимулировать синтез МБГ [16], при этом возможно повышение чувствительности к инсулину [17].

Таким образом, наши данные показывают, что у беременных крыс при сочетании лёгкого течения СД 2-го типа и дополнительного приёма NaCl появляются симптомы ПЭ, при этом повышается уровень МБГ и происходит ингибирование натриевого насоса.

Физиологическая роль КТС во время беременности остаётся недостаточно изученной. Высказывалось предположение, что основная роль КТС во время беременности — контроль водно-электролитного баланса посредством индукции натрийуреза [4]. Также увеличивается количество доказательств об участии КТС, включая МБГ, в росте и дифференцировке тканей [18]. Наши данные свидетельствуют о том, что регулирование углеводного обмена и модуляция толерантности к глюкозе могут также быть одной из функций МБГ во время беременности.

ВЫВОД

Маринобуфагенин является важным фактором в патогенезе как преэклампсии, так и сахарного диабета, а регуляция толерантности к глюкозе может быть одной из функций кардиотонических стероидов, осуществляемых в физиологических условиях.

Коллектив авторов, каждый в отдельности и все вместе, заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yogev Y., Xenakis E.M.J., Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191 (5): 1655-1660. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.03.074.
2. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R. et al. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal

determinant of adult cardiovascular disease. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8 (Suppl. 1): S41–S45. DOI: 10.1007/s11739-013-0925-y.

3. Martinka E., Galajada P., Ochodnický M. et al. Endogenous digoxin-like immunoreactivity and diabetes mellitus: facts and hypotheses. *Med. Hypotheses.* 1997; 49: 271–275. DOI: 10.1016/S0306-9877(97)90212-7.

4. Fedorova O.V., Tapilskaya N.I., Bzhelyansky A.M. et al. Interaction of Digibind with endogenous cardiotonic steroids from preeclamptic placentae. *J. Hypertens.* 2010; 28 (2): 361–366. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333226c.

5. Iannello S., Milazzo P., Belfiore F. Animal and human tissue Na,K-ATPase normal and insulin-resistant states; regulation, behaviour and interpretative hypothesis on NEFA effects. *Obes. Rev.* 2007; 8: 231–251. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00276.x.

6. Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 293 (2): C509–C536. DOI: 10.1152/ajpcell.00098.2007.

7. Fedorova V.O., Kolodkin O.V., Agalakova N.I. et al. Antibody to marinobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake. *J. Hypertens.* 2008; 26(12): 2414–2425. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328312c86a.

8. Fedorova O.V., Talan M.I., Agalakova N.I. et al. An endogenous ligand of α_1 -sodium pump, marinobufagenin, is a novel mediator of sodium chloride dependent hypertension. *Circulation.* 2002; 105 (9): 1122–1127. DOI: 10.1161/hc0902.104710.

9. Averina I.V., Tapilskaya N.I., Reznik V.A. et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand, France.)* 2006; 52 (8): 19–23. PMID: 17535731.

10. Frizzell N., Lima M., Baynes J.W. Succination of proteins in diabetes. *Free Radic. Res.* 2011; 45 (1): 101–109. DOI: 10.3109/10715762.2010.524643.

11. Pawlak D.B., Kushner J.A., Ludwig D.S. Effects of dietary glycaemic index on adiposity, glucose homeostasis, and plasma lipids in animals. *Lancet.* 2004; 364 (9436): 778–785. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16937-7.

12. LaMarca H.L., Morris C.A., Pettit G.R. et al. Marinobufagenin impairs first trimester cytotrophoblast differentiation. *Placenta.* 2006; 27 (9–10): 984–988. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.12.004.

13. Kennedy D.J., Vetteth S., Periyasamy S.M. et al. Central role for the cardiotonic steroid, marinobufagenin, in the pathogenesis of experimental uremic cardiomyopathy. *Hypertension.* 2006; 47 (3): 488–495. DOI: 10.1161/01.HYP.0000202594.82271.92.

14. Kurosawa M., Tani Y., Nishimura S. et al. Distinct PKC isozymes regulate bufalin-induced differentiation and apoptosis in human monocytic cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001; 280 (3): C459–C464. PMID: 11171564.

15. Ishihara G., Hiramatsu Y., Masuyama H., Kudo T. Streptozotocin-induced diabetic pregnant rats exhibit signs and symptoms mimicking preeclampsia. *Metabolism.* 2000; 49 (7): 853–857. DOI: 10.1053/meta.2000.6750.

16. Fedorova O.V., Anderson D.E., Lakatta E.G., Bagrov A.Y. Interaction of NaCl and behavioral stress on endogenous sodium pump ligands in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281 (1): R352–R358. PMID: 11404312.

17. Melander O., Groop L., Hulthen U.L. Effect of salt on insulin sensitivity differs according to gender and degree of salt sensitivity. *Hypertension.* 2000; 35: 827–831. DOI: 10.1161/01.HYP.35.3.827.

18. Schoner W. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones. *Eur. J. Biochem.* 2002; 269 (10): 2440–2448. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2002.02911.x.