УДК 615:547.995.17:618.2-092.4
©Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ СУЛОДЕКСИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ПЛАЦЕНТЫ САМОК КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Т.А. Попова, В.Н. Перфилова*, Г.А. Жакупова, В.Е. Веровский, О.В. Островский, И.Н. Тюренков

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; тел.: 8(8442)97-81-80; факс: 8(8442)97-81-80;
эл. почта: vnperfilova@gmail.com

У самок, получавших во время беременности вместо питьевой воды 1,8% р-р NaCl, обнаружено выраженное повышение к 21 дню беременности артериального давления (АД) на 24,3% и белка в моче на 117%, в то время как у животных, которым давали питьевую воду, показатели изменялись в значительно меньшей степени. Скорость дыхания V_4 изолированных митохондрий плаценты в группе негативного контроля возрастала в 3 раза для субстрата малат/глутамат и в 1,5 раза – для сукцината по сравнению с показателями животных с неосложнённой беременностью. Это приводило к снижению величин дыхательного контроля. Полученные данные указывают, что развитие у самок экспериментальной преэклампсии (ЭП) сопровождается дисфункцией митохондрий, связанной с разобщением дыхания и окислительного фосфорилирования. Сулодексид, вводимый самкам с ЭП один раз в день внутрижелудочно в дозе 30 ЛЕ весь период гестации, способствовал ограничению развития патологии. Об этом свидетельствуют незначительное повышение АД (на 8,6%) и белка в моче (на 58,9%). Сулодексид ограничивал развитие митохондриальной дисфункции в плаценте у животных с ЭП, о чём свидетельствует снижение нестимулированного дыхания по сравнению с показателями у самок группы негативного контроля для малата/глутамата (в 4,5 раза) и сукцината (в 2,5 раза) и увеличение дыхательного контроля в 2,5 и 1,5 раза соответственно. Таким образом, сулодексид препятствует снижению разобщения окислительного фосфорилирования и способствует повышению функциональной активности митохондрий у животных с ЭП, что, возможно, связано с его антиоксидантным и эндотелиопротекторным эффектами.

Ключевые слова: экспериментальная преэклампсия, дисфункция митохондрий плаценты, сулодексид

DOI 10.18097/PBMC20166205572

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – это тяжёлое осложнение беременности, вызывающее мультисистемные расстройства в организме матери и плода, сопровождающиеся их высокой заболеваемостью и смертностью [1, 2]. Несмотря на то, что патогенез и этиология ПЭ окончательно не выяснены; во многих исследованиях показано, что дисфункция митохондрий плаценты является первым звеном патофизиологического каскада, приводящего к развитию осложнения [3-6]. Выявлена высокая частота ПЭ у женщин с наследственными митохондриальными болезнями, обнаружено повышение общего количества плацентарных митохондрий у рожениц с ПЭ [7], а также дегенеративные изменения их морфологии и нарушение функций [4]. Причиной дисфункции митохондрий может являться утечка электронов из дыхательной цепи, образование активных форм кислорода (АФК) и пероксинитрита, развитие окислительного стресса [8, 9]. Под действием АФК ATP/ADP-антипортер превращается в неспецифическую пору, проницаемую для любых низкомолекулярных веществ (PTP-permeability transition pore); это ведёт к нарушению осмотического баланса митохондрий, разрушению их мембран и выходу в цитозоль проапоптотических белков, запускающих каскад реакций, вызывающих апоптоз клеток плаценты, развитие ПЭ и плацентарной недостаточности [10].

В настоящее время для симптоматического лечения преэклампсии широко используется сулодексид – гликозаминогликан, состоящий на 80% из высокоподвижной гепариноподобной фракции (идуронилгликозаминогликан сульфат) и на 20% из дерматан сульфата [9, 11]. Он обладает эндотелиопротекторными свойствами [12], существенным антитромботическим потенциалом и малым количеством побочных эффектов [13]. Имеются данные об антиоксидантном действии препарата [7, 14].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния сулодексида на функциональное состояние митохондрий плаценты крыс при экспериментальной преэклампсии (ЭП).

МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на белых беспородных беременных самках массой 220-240 г. Содержание и уход за ними осуществлялся согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”, Международным рекомендациям “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях” (The European Convention, 1986), “Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №750”, рекомендациям ВОЗ

* - адресат для переписки

по экспериментальной работе с использованием животных. Работа выполнена в соответствии с заключением этической экспертизы: протокол №176-2013 от 8 мая 2013 года.

Для спаривания двух самок и одного самца помещали в одну клетку на 12 ч, после чего беременность определяли по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. Беременных самок отсаживали в индивидуальные клетки. ЭП моделировали путём замены питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида у самок в течение всего периода гестации [15].

Было сформировано 3 группы: 1) позитивный контроль (интактная группа) – беременные самки без ЭП (n=7); 2) негативный контроль – самки с ЭП, получавшие ежедневно с первого по 21 день беременности перорально физиологический раствор (0,3 мл/ на животное) (n=9); 3) опытная группа – самки с ЭП, которым вводили сулодексид в дозе 30 ЛЕ (0,3 мл/ на животное) в аналогичном группе негативного контроля режиме (n=7).

Доза сулодексида была выбрана на основании литературных данных и ранее проведённых собственных исследований [16]. О развитии ЭП судили по повышению артериального давления (АД) и белка в суточной моче к 21 дню беременности.

АД регистрировали на 1 и 21 дни беременности с хвоста бодрствующих беременных крыс на приборе для неинвазивного измерения Kent Scientific Corporation (Канада).

Сбор суточной мочи проводили в метаболических камерах (“Nalgene”, Италия). Белок определяли спектрофотометрически, используя пирогаллоловый красный (“Ольвекс диагностикум”, Россия).

На 21 сутки у наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг) животных забирали плаценты. Извлечённые плаценты взвешивали на холоду и гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (стекло/тефлон) в среде для выделения митохондрий (300 мМ сахароза, 220 мМ маннит, 10 мМ ЭДТА, 100 мМ трис, pH 7,4) в соотношении 1:5 (вес/объём). Гомогенат центрифугировали при 600 *g* в течение 15 мин для осаждения клеточных ядер и дебриса. Осадок отбрасывали, а супернатант вновь центрифугировали при 5000 g в течение 20 мин. Супернатант отбрасывали, а полученный осадок, содержащий фракцию митохондрий, ресуспендировали в среде выделения (300 мМ сахароза, 220 мМ маннит, 10 мМ ЭДТА, 100 мМ трис, pH 7,4) и использовали в дальнейших экспериментах [4].

Дыхание митохондрий измеряли с помощью электрода Кларка, который был подключён к прибору Эконикс “Эксперт-01” (“Эконика”, Россия) в ячейке объёмом 1 мл при постоянном перемешивании магнитной мешалкой. Суспензию митохондрий, содержащую 0,5-1 мг белка добавляли к среде полярографии (300 мМ сахароза, 10 мМ KCl, 5 мМ KH_2PO_4, 1мМ ЭДТА, 1,2 мМ $MgCl_2$, 5 мМ трис-HCl pH 7,4, t=33°C). Поглощение кислорода регистрировали в присутствии 1 мМ сукцината калия или 0,5 мМ малата калия/0,5 мМ глутамата калия в качестве субстратов до и после добавления 0,2 мМ ADP [17] и выражали в нмоль O_2/мг белка/мин. Рассчитывали скорость дыхания митохондрий в следующих метаболических состояниях: V_1 – базальное, V_2 – субстрат-зависимое, V_3 – дыхание, сопряжённое с фосфорилированием в присутствии ADP, V_4 – дыхание после исчерпания добавленного ADP, а также дыхательный контроль (ДК) как отношение V_3/V_4 [18]. Концентрацию белка определяли с использованием коммерческого набора Pierce™ BCA Protein Assay Kit (“Thermo Scientific”, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Скорости поглощения кислорода рассчитывали с помощью линейной регрессии, затем определяли среднее значение и стандартное отклонение (M±σ) (Excel 2007). Для оценки достоверности различий использовали критерий Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна и критерий Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений (ANOVA, STATISTICA). Проверка на нормальность распределения осуществлялась по тесту Шапиро-Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки развития ЭП животным всех исследуемых групп определяли АД и уровень белка в суточной моче

У самок контрольной группы (без ЭП) АД на 21-й день гестации практически не изменялось по отношению к таковому в 1 день, тогда как у животных, получавших в течение беременности 1,8% раствор хлорида натрия, наблюдалось повышение показателя (таблица). У самок с ЭП, которым вводили в течение беременности сулодексид, АД возрастало незначительно и было достоверно ниже показателя животных с ЭП (таблица).

Уровень белка в суточной моче у самок с неосложнённой беременностью возрастал с 1 по 21 день беременности на 20,5%, в то время как у животных с ЭП – на 117,6%. У самок с ЭП, получавших сулодексид, показатель повышался на 58,9%. Результаты свидетельствуют о развитии ЭП у животных контрольной группы и об ограничении её под влиянием сулодексида (рис. 1).

Таблица. Изменение артериального давления у беременных самок

Группы животных	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	До беременности	На 21-й день беременности	% прироста
Интактная (n=7)	118,9±2,7	123,1±6,4	3,5
ЭП+физ. р-р (n=9)	118,7±8,7	148,0±14,5*	24,3
ЭП+сулодексид (n=7)	118,7±17,1	129,0±18,2**	8,6

Примечание: * - p<0,05 по отношению к показателю животных интактной группы; ** - p<0,05 по отношению к показателю животных контрольной группы с ЭП+физ. р-р, критерий Ньюмена-Кейлса.

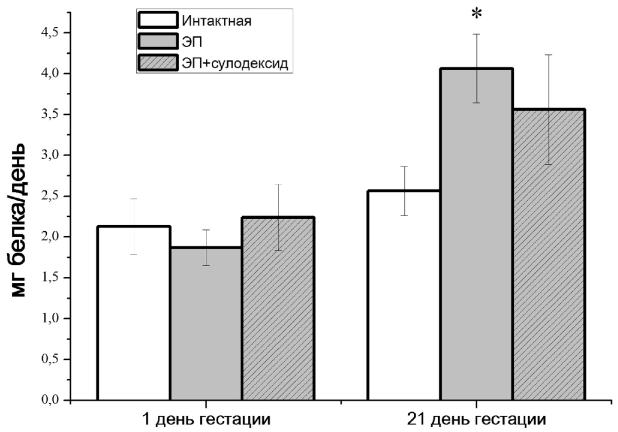

Рисунок 1. Изменение уровня белка в суточной моче беременных самок. # - p<0,05 по отношению к показателю животных интактной группы, критерий Ньюмена-Кейлса.

Митохондрии, выделенные из плацент животных с ЭП, существенно отличались по ряду параметров, характеризующих их дыхание, от таковых самок контрольной группы. Они более активно поглощали кислород преимущественно за счёт базального и субстратного дыхания. При использовании в качестве субстрата окисления малата/глутамата в группе крыс с ЭП нестимулированное дыхание митохондрий в состоянии V_2 возрастало в 3 раза (p<0,05) по сравнению с митохондриями животных с неосложненной беременностью, а при использовании сукцината – в 1,5 (p<0,05) (рис. 2). Таким образом, при ЭП субстратное дыхание для I митохондриального комплекса было примерно в 2 раза выше, чем для II. Ответ на стимуляцию ADP в данной группе был менее выражен, чем у интактных животных, а в состоянии V_4, после исчерпания ADP, скорость поглощения кислорода оставалась высокой.

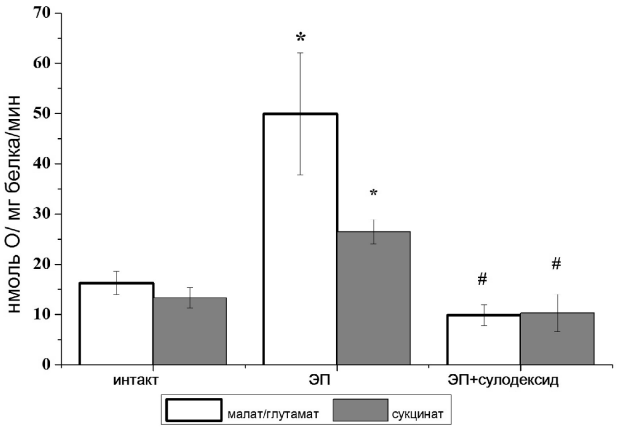

Рисунок 2. Нестимулированная скорость поглощения кислорода митохондриями плаценты крыс разных групп. Поглощение кислорода регистрировали в присутствии субстратов малат/глутамат или сукцинат. На графике представлены средние значения скорости M±σ, выраженные в нмоль O_2/мг белка/мин для состояния V_2 (по Чансу), n=10. Изменения статистически достоверны по критерию Краскела-Уоллиса (p<0,01) с пост-тестом Данна для множественного сравнения; * - p<0,05 по сравнению с интактной группой, # - p<0,05 по сравнению с группой животных с ЭП.

Известно, что коэффициент дыхательного контроля непосредственно отражает степень сопряжения дыхания и фосфорилирования [19], поэтому для анализа функциональной активности митохондрий было рассчитано отношение V_3/V_4. В группе животных с ЭП значение дыхательного контроля статистически достоверно снижалось по сравнению с таковым животных без ЭП при использовании малата/глутамата в 3,5 раза (p<0,05), сукцината – в 2 раза (p<0,05) (рис. 3). При ЭП этот показатель был на 54% выше для комплекса II дыхательной цепи, чем для I, в то время как у животных без ЭП, наоборот – для комплекса I на 25% выше, чем для II.

В группе животных с осложнённой беременностью, получавших в течение периода гестации сулодексид, показатели V_2, V_3 и V_4 были ниже по сравнению с показателями группы негативного контроля при окислении как малата/глутамата, так и сукцината (рис. 2). При этом дыхательный контроль (ДК) увеличился по сравнению с таковым группы самок с ЭП для малата/глутамата в 2,5 раза (p<0,05), для сукцината – в 1,5 раза (p<0,05) (рис. 3). Данный показатель был на 25% выше для комплекса II дыхательной цепи (окисление сукцината) по сравнению с комплексом I (окисление малата/глутамата).

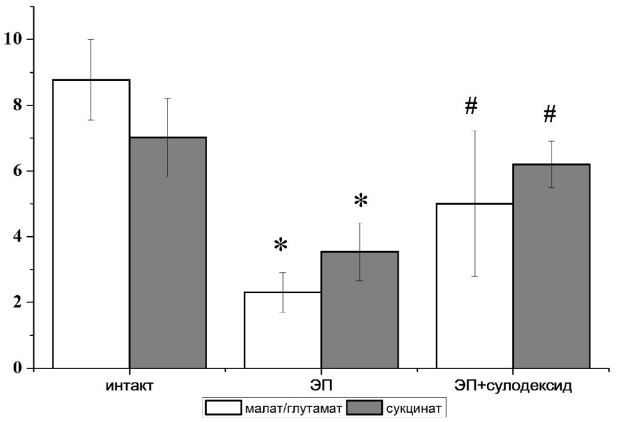

Рисунок 3. Значения дыхательного контроля в митохондриях плаценты крыс разных групп. Поглощение кислорода регистрировали в присутствии субстратов малат/глутамат или сукцинат. На графике представлены средние значения ± стандартное отклонение, рассчитанные как отношение скоростей поглощения кислорода V_3/V_4 (по Чансу), n=10. Изменения статистически достоверны по критерию Краскела-Уоллиса (p<0,01) с пост-тестом Данна для множественного сравнения; * - p<0,05 по сравнению с интактной группой; # - p<0,05 по сравнению с группой животных с ЭП.

Таким образом, выраженное повышение АД и белка в моче у самок, получавших во время беременности вместо питьевой воды 1,8% р-р NaCl, указывает на развитие у них ЭП [15, 16]. Вероятно, это связано с гипергомоцистеинемией, которая была выявлена на данной модели в ранее проведённых нами работах [19] и может являться причиной

эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся недостаточностью маточно-плацентарного кровотока, гипоксией, развитием окислительного стресса и дисфункцией митохондрий плаценты [4, 15, 20].

Плацента играет незаменимую роль в развитии эмбриона, в избирательном транспорте ионов, питательных веществ и иммуноглобулинов между кровью матери и плода. Большинство этих процессов, например транспорт аминокислот, являются АТР-зависимыми. В бластоцистах после имплантации значительно повышается потребление кислорода, во время развития эмбриона созревание митохондрий коррелирует с увеличением поглощения O_2, возрастает трансляция митохондриальных белков [21]. У мутантных мышей с повреждением ферментов гликолиза, а, следовательно, снижением синтеза АТФ, наблюдается невынашивание беременности. Чувствительность к гипоксии и гипоэнергетическим состояниям повышается с увеличением срока гестации [22]. Это позволяет предположить, что нормальное функционирование плаценты непосредственно зависит от обеспеченности клеток энергией, а значит от дыхания и окислительного фосфорилирования. Дисфункция митохондрий играет существенную роль в патогенезе преэклампсии [4].

В норме интенсивность дыхания прочно сопряжена с образованием и использованием АТР, поэтому в “здоровых” митохондриях добавление ADP значительно стимулирует скорость потребления кислорода, после исчерпания ADP она замедляется, ДК, измеренный как отношение V_3/V_4, увеличивается. Высокий ДК свидетельствует о нормальном функциональном состоянии митохондрий: замедлении и ускорении работы дыхательной цепи в ответ на изменение потребности в энергии, наличии субстратов окисления, отсутствии утечки электронов, возможности синтезировать и транспортировать АТР. Снижение этого показателя указывает на дисфункцию митохондрий и прежде всего на нарушение окислительного фосфорилирования [18]. Таким образом, снижение ДК в митохондриях, выделенных из плацент крыс с ЭП, полученное в наших экспериментах, согласуется с современными представлениями о патогенезе ПЭ [3, 4, 6] и свидетельствует о разобщении дыхания и окислительного фосфорилирования. Опасность разобщения заключается в повышении образования активных форм кислорода (в результате утечки электронов) и в снижении синтеза АТР. Во многих исследованиях показано, что в продукцию супероксиданиона и пероксида водорода могут включаться комплексы I-III дыхательной цепи и другие митохондриальные ферменты [23]. Накопление АФК, в свою очередь, приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов и ещё большему повреждению митохондрий. Наиболее чувствительным к продуктам свободнорадикальных реакций является комплекс I дыхательной цепи [24]. Инактивация NAD-зависимого пути окисления способствует усилению сукцинатоксидазного пути [25]. Полученные нами результаты показывают, что при экспериментальной преэклампсии эндогенное дыхание ниже, а ДК выше для комплекса II, чем для I. При этом в плацентах животных без ЭП различия менее выражены и имеют обратную тенденцию. Это позволяет предположить, что в митохондриях плаценты животных с ЭП сукцинатоксидазный путь образования АТР становится ведущим.

Сулодексид способствует значительному улучшению функционального состояния митохондрий плаценты крыс по сравнению с показателями группы животных негативного контроля. Этот препарат обладает антиоксидантным и эндотелиопротекторным действием, показано увеличение под влиянием препарата экспрессии генов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) и ограничение окислительного стресса в эндотелиальных клетках пупочной вены человека в условиях ишемии, вызванной депривацией кислорода и глюкозы [7]. Кроме того, сулодексид защищает клетки от индуцированного ишемией апоптоза, способствует увеличению их жизнеспособности, предотвращает митохондриальную деполяризацию [26]. На антиоксидантное действие сулодексида указывает способность его повышать активность СОД, каталазы и ГП в ткани почек крыс с экспериментальным сахарным диабетом [27], уменьшать оксидативный стресс в межклеточном матриксе и защищать клетки от повреждения свободными радикалами [28]. Эндотелиопротекторное действие сулодексида осуществляется также путём ограничения им деструкции гликокаликса эндотелия, что препятствует старению клеток. Клинические исследования подтверждают доказательства того, что гликозаминогликаны играют существенную роль в восстановлении нормальной функции эндотелия [29]. Есть данные, что сулодексид снижает количество воспалительных цитокинов, хемокинов и колониестимулирующих факторов, улучшая функцию эндотелия [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, замена питьевой воды на 1,8% раствор NaCl беременным самкам в период гестации, вызывает ЭП, о чём свидетельствует увеличение АД и белка в моче. Данная патология приводит к развитию дисфункции митохондрий, связанной с разобщением дыхания и окислительного фосфорилирования, на что указывают изменения ряда показателей дыхания митохондрий плаценты крыс с ЭП. Эти изменения обусловлены, очевидно, развитием оксидативного стресса при ЭП и эндотелиальной дисфункцией.

Сулодексид способствует снижению разобщения и повышению функциональной активности митохондрий у животных с ЭП, что, возможно, связано с его антиоксидантным и эндотелиопротекторным эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sulistyowati S.* (2014) Pregnancy Hypertens., **4**(3), 244.
2. *Pluta R., Ulamek-Koziol M., Furmaga-Jablonska W., Czuczwar S.J.* (2015) Nutrition, **31**, 1179-1181.
3. *Myatt L., Muralimanoharan S., Maloyan A.* (2014) Adv. Exp. Med. Biol., **814**, 133-146.
4. *Shi Z., Long W., Zhao C., Guo X., Shen R., Ding H.* (2013) PLoS One, **8**(5), e64351.
5. *Yan J.Y., Xu X.* (2012) Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, **47**, 412-417.
6. *Muralimanoharan S., Maloyan A., Mele J., Guo C., Myatt L.G, Myatt L.* (2012) Placenta, **33**, 816-823.
7. *Gabryel B., Jarzabek K., Machnik G., Adamczyk J., Belowski D., Obuchowicz E., Urbanek T.* (2015) Microvasc. Res., **103**, 26-35.
8. *Matsubara K., Matsubara Y., Hyodo S., Katayama T., Ito M.* (2010) J. Obstet. Gynaecol., **36**, 239-247.
9. *Maloyan A., Mele J., Muralimanohara B., Myatt L.* (2012) Placenta, **33**, 456-458.
10. *Heazell A., Harris L., Forbes K., Crocker I.* (2006) Rev. Gynaecol. Perinatal Practice, **6**, 80-86.
11. *Айламазян Э.К.* (2007) Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. СПб.
12. *Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G.* (2014) Int. Angiol., **33**, 243-254.
13. *Hoppensteadt D.A., Fareed J.* (2014) Int. Angiol., **33**, 229-235.
14. *Мондоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М.* (2008) Проблемы репродукции, №2, 73-76.
15. *Beausejour A., Bibeau K., Lavoie J.C.* (2007) Placenta, **28**(1), 52-58.
16. *Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Перфилова В.Н., Тюренков И.Н.* (2012) Проблемы репродукции, №1, 28-30.
17. *Lanza I.R., Nair K.S.* (2009) Methods Enzymol., **457**, 349-372.
18. *Brand M.D., Nicholls D.G.* (2011) Biochem. J., **435**, 297-312.
19. *Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Резникова Л.Б., Смирнова Л.А., Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А.* (2014) Бюлл. эксперим. биол. мед., **157**(1), 49-52.
20. *Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Попова Т.А., Карамышева В.И., Резникова Л.Б., Прокофьев И.И., Мокроусов И.С., Гридин Е.И., Михайлова Л.И., Берестовицкая В.М., Васильева О.С.* (2013) Экспер. клин. фарм., **76**(12), 11-14.
21. *Utsunomiya T., Goto K., Nasu M., Kumasako Y., Araki Y., Yokoo M., Itoh-Sasaki T., Abe H.* (2008) J. Mamm. Ova Res., **25**(1), 2-7.
22. *Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E.* (2010) Int. J. Pediatr., 2010, Article ID 401323.
23. *Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д.* (2013) Усп. биол. химии, **53**, 245-296.
24. *Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю., Лапина Н.В.* (2010) Биомед. Ж., **11**, 611-634.
25. *Орлов Ю.П., Говорова Н.В.* (2014) Общ. Реаниматол., №6, 65-78.
26. *Bilinska M., Wolszakiewicz J., Duda M., Janas J., Beresewicz A., Piotrowicz R.* (2009) Med. Sci. Monit., **15**(12), 618-623.
27. *Shu J., Zeng L.Y., Lin K.Y., Mu P.W., Zhang G.C., Chen Y.M., Wang M.M.* (2009) Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, **29**, 778-780.
28. *Albertini R., Passi A., Abuja P.M., De Luca G.* (2000) Int. J. Mol. Med., **6**(2), 129-136.
29. *Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G.* (2014) Int. Angiol., **33**(3), 243-254.
30. *Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D.* (2014) Curr. Vasc. Pharmacol., **12**, 173-185.

Поступила: 22. 04. 2016.
Принята к печати: 18. 05. 2016.

THE EFFECT OF SULODEXIDE ON PLACENTAL MITOCHONDRIA FUNCTION IN RATS WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA

T.A. Popova, V.N. Perfilova, G.A. Zhakupova, V.E. Verovsky, O.V. Ostrovskij, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131 Russia; tel.: 8(8442)97-81-80; fax: 8(8442)97-81-80;
e-mail: vnperfilova@gmail.com

Substitution of drinking water for 1.8% NaCl in pregnant rats caused a pronounced increase in arterial pressure by 24,3% and urinary protein by 117% to day 21 of pregnancy. State 4 respiration of isolated placental mitochondria in the group of negative control was 3- and 1.5-fold higher with malate/glutamate and succinate as substrates than in placental mitochondria isolated from uncomplicated pregnant animals. This led to a decrease of the respiratory control ratio. These results suggest that development of experimental preeclampsia is accompanied by mitochondrial dysfunction through uncoupling of oxidative phosphorylation. Daily administration of sulodexide to females with experimental preeclampsia (EP) per os at a dose of 30 LE during the whole period of gestation decreased manifestations of the disease as evidenced by a slight increase in blood pressure (by 8,6%) and less pronounces increase in urinary protein (by 58,9%). Sulodexide decreased development of mitochondrial dysfunction in EP rats as shown a decrease of non-stimulated ADP respiration with malate/glutamate and succinate (4.5- and 2.5-fold, respectively) as compared with the negative control group and the corresponding increase in the respiratory control ratio (2.5- and 1.5-fold, respectively). Thus, sulodexide reduces uncoupling of oxidative phosphorylation and enhances the functional activity of mitochondria in EP animals, possibly due to its antioxidant and endotelioprotective effects.

Key words: experimental preeclampsia, placental dysfunction of mitochondria, sulodexide