



УДК 615.035.1+615.225:616-092:618.3

МЕДИНАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА И ИХ МЕСТО В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Н.В. Лисицына

Харьковская медицинская академия последипломного образования

e-mail: doktor_fox@mail.ru

В статье освещена роль оксида азота как важнейшего модулятора большинства основных функций эндотелия. Подтверждена зависимость возникновения остозножений гестационного процесса от недостатка содержания свободного аргинина в крови беременных. Убедительно доказана высокая клиническая эффективность препаратов L-аргинина в составе комплексной терапии преэклампсии.

Ключевые слова: оксид азота, L-аргинин, преэклампсия.

Введение. Эндотелий, по классическому определению, – однослойный пласт специализированных клеток, который является внутренним слоем кровеносных, лимфатических сосудов и полостей сердца. В теле человека среднего веса находится около 1,8 кг эндотелиоцитов или один триллион клеток. Согласно современным представлениям, эндотелий – активный эндокринный орган, который диффузно рассеян по всем тканям и является наибольшим в организме человека. От адекватного функционирования эндотелиоцитов зависят общее сосудистое сопротивление и артериальное давление, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, течение воспалительного процесса, структурная целостность слоев сосудистой стенки и явления атерогенеза, иммунная и ферментная регуляция (табл. 1) [1, 2, 3].

Таблица 1

Факторы, которые синтезируются эндотелиоцитами и регулируют их функцию (Малая Л.Т. и соавт., 2000)

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
<i>Констрикторы</i>	<i>Дилататоры</i>
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI ₂)
Тромбоксан А ₂	Эндотелиальный фактор деполаризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
<i>Протромбогенные</i>	<i>Антитромбогенные</i>
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицлин (PGI ₂)
Ангиотензин IV	
Эндотелин I	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	C-натрийуретический пептид

Одним из важнейших модуляторов большинства основных функций эндотелия считается оксид азота (NO), открытие ключевой роли которого в реализации механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза учеными R.F. Furchgott, L.G. Ignarro, F. Murad было отмечено Нобелевской премией в 1998 г. [2, 4].

Оксид азота – самый сильный среди всех известных вазодилататоров. Он образуется в эндотелиоцитах из L-аргинина в присутствии кислорода при помощи фермента NO-синтазы. Кроме указанного механизма синтеза NO существует также нитритредуктазная система регенерации оксида азота, роль которой возрастает при дефиците



кислорода. Среднее время полураспада оксида азота составляет несколько секунд, поэтому ауторегуляцию кровотока он обеспечивает только локально [3, 5, 6].

Аргинин – условно незаменимая аминокислота, которая впервые выделена в 1886 г. E. Schulze и E. Steiger, а структура ее определена E. Schulze и E. Winterstein в 1897 г. Аргинин используется в качестве строительного и энергетического материала, а также функционирует как сигнальная молекула. В своем составе он имеет положительно заряженную Rh-группу и является составной частью основных белков организма. Среди них ядерные белки протамины и гистоны, которые играют исключительную роль в формировании структуры и регуляции функции генов, а также такие особенные пептиды как тафцин – тетрапептид с выраженным иммуномодулирующим действием. Аргинину свойственны довольно много значительных функций, но основная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза оксида азота (табл. 2) [2, 4, 7, 8].

Таблица 2

Роль NO в реализации функций основных функциональных систем организма
(Степанов Ю.М. и соавт., 2004)

Функциональные системы организма	Физиологические реакции
Сердечно-сосудистая система	Релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, сердечной мышцы
Дыхательная система, пищеварительный и уrogenитальный тракты	Релаксация гладкой мускулатуры трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки
Центральная и периферическая нервные системы	Нейромодулирующая активность, которая определяет долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов. Регуляция активности тромбоцитов
Иммунная система	Антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата

Именно системе L-аргинин – оксид азота современное акушерство отводит ведущую вазорегуляторную роль в период гестации. Известно, что во время нормального течения беременности повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, следствием чего является увеличение количества плазмы и общего объема воды в организме. Однако, на фоне активации указанной функциональной системы, наблюдается уменьшение показателей общего периферического сопротивления и артериального давления, что связано со снижением в организме беременных ответа на действие вазоконстрикторных пептидов и аминов. Указанные изменения, в свою очередь, являются следствием интенсификации системы L-аргинин – оксид азота и происходят из-за повышения содержания в организме гормонов беременности. В современном акушерстве ведущие мировые ученые все чаще выделяют дисфункцию эндотелия как основную причину таких осложнений гестационного процесса, как плацентарная дисфункция (ПД) и преэклампсия [9, 10, 11, 12].

Преэклампсия, по своей сути – довольно сильный гипоксический стимул, который обуславливает формирование адаптационных реакций не только со стороны фетоплацентарного комплекса, но и со стороны крови, оказывает существенное влияние на всю систему транспортировки кислорода, инициирует функциональную перестройку



ку биологических структур, принимающих участие в энергетическом снабжении организма [8, 10, 13].

Ишемия плаценты, которая является следствием снижения плацентарного кровотока, в свою очередь активирует компенсаторные механизмы, направленные на возобновление ее перфузии. При этом страдающая от недостатка кислорода плацента выделяет вазопрессорные вещества, которые еще больше усиливают дисфункцию эндотелия и влекут за собой прогрессирование артериальной гипертензии и утяжеление преэклампсии у беременной, что и замыкает порочный круг [3, 6, 14].

Указанные данные очерчивают круг проблем, которые обуславливают проведение дальнейших научных исследований для углубленного изучения вопросов о роли эндотелия, свободного L-аргинина и системы L-аргинин – оксид азота в развитии преэклампсии и других акушерских осложнений.

Целью нашей работы стало определение содержания свободного аргинина в организме беременных с физиологическим и осложненным течением гестационного процесса, сравнение влияния различных методов комплексного лечения беременных с преэклампсией и оценка клинической эффективности препаратов – донаторов оксида азота в составе комплексной терапии преэклампсии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами было проведено анкетирование и детальное обследование 80 беременных. Пациентки были разделены на 3 клинические группы. I клиническую группу (основную) составили 30 пациенток с преэклампсией легкой и средней степени тяжести, которые в составе комплексного лечения получали донатор оксида азота – «Тивортин®». Во II клиническую группу (сравнения) вошли 30 женщин, которые имели осложнение течения беременности в виде преэклампсии легкой и средней степени тяжести и в качестве лечения получали – в соответствии с приказом министерства здравоохранения Украины № 676 от 31.12.2004 г. – стандартную терапию (седативную, гипотензивную, метаболическую терапию, периферические вазодилататоры и вазоактивные препараты) [15].

Отсутствие нарастания степени тяжести преэклампсии давало возможность для пролонгации беременности до доношенного срока с относительно благоприятным течением родов. III клиническая группа (контрольная) была представлена 20 практически здоровыми беременными в соответствующих сроках гестации.

По возрасту и социальному положению обследованные пациентки распределялись следующим образом (рис. 1).

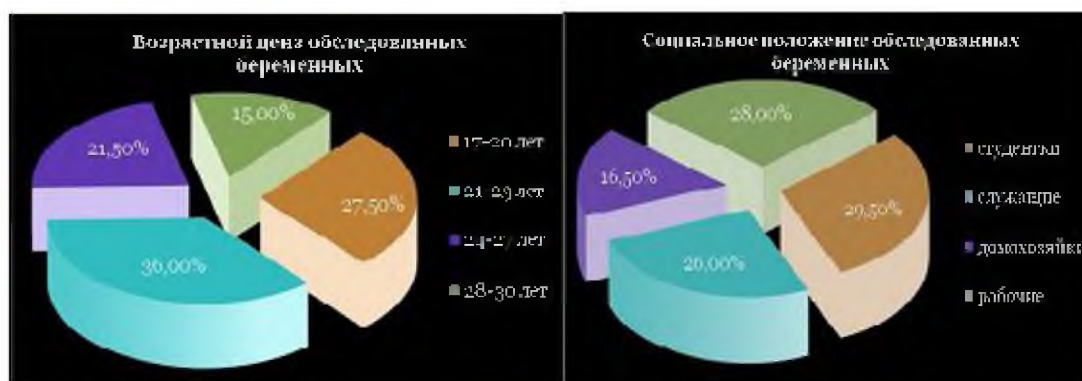


Рис. 1. Возрастной ценз и социальное положение обследованных беременных

В Украине лекарственные препараты L-аргинина зарегистрированы в виде 4,2% раствора для инфузий «Тивортин®» и раствора для перорального применения «Тивортин® аспарат» производства отечественной фармацевтической компании «Юрия-фарм». Препараты обеспечивают организм «строительным материалом» (субстратом) для синтеза оксида азота.

Тивортин® (4,2% раствор для инфузий) вводили внутривенно капельно со скоростью 10 капель за 1 минуту в первые 10-15 минут, затем скорость введения увеличи-



вали до 30 капель за 1 минуту. Суточная доза препарата – 100 мл. Длительность лечения – 5 дней. Затем беременных переводили на раствор для перорального применения Тивортин® аспарат, который назначали по 1 мерной ложке (1 г препарата) через каждые 4 часа во время еды. Суточная доза препарата составила 6 г. Длительность лечения – 14 дней.

В качестве основных клинических параметров, которые характеризуют состояние фетоплацентарного комплекса, нами оценивалась динамика фетометрических данных при ультразвуковом исследовании и гемодинамических показателей в спиральных артериях матки, артерии пуповины плода – диагностический аппарат «Voluson-730 PRO» (Австрия).

Для определения в организме беременной содержания свободного аргинина и оценки клинической эффективности препаратов-донаторов оксида азота были проведены следующие исследования.

Выполняли забор венозной крови (по 5 мл) из локтевой вены. Сыворотку крови получали при спонтанном образовании сгустка и хранили до момента исследования (от 10 до 90 дней) при температуре -43°C -45°C в морозильной камере «DERBY D-LT» (Россия).

Содержание свободного аргинина определяли согласно стандартной методики при помощи «Анализатора аминокислот LC5001» (Германия) путем разделения на хроматографической колонке диаметром 3,2 мм, которая наполнена сферической катионообменной смолой из сульфированного полистирола марки «BTC-2710». Высота столба смолы в колонке составляла 210 мм. Пробы готовили по методу M. De Wolfe и соавт. [9, 10].

Элюирование аминокислот, которые нанесены на ионообменную смолу при помощи инжектора, осуществляли согласно программе разделения гидролизатов белков, которая задавалась процессором анализатора. Последовательно использовали 5 натрий-цитратных буферных растворов с pH от 3,45 до 10,5 при изменении температуры разделительной колонки от 48°C до 70°C [9, 10].

Расчет площадей пиков, определение концентрации и идентификацию аминокислот осуществляли при помощи системы обработки данных «С-Р3А», которая программировалась в соответствии с результатами анализа стандартной смеси аминокислот «Сигма-Олдрич» (Германия) для калибровки анализаторов AA-S-18 и A-2S08 [9, 10].

Автор выражает искреннюю признательность сотрудникам НИИ микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова (г. Харьков, Украина) за помощь в проведении исследований.

В нашей работе были использованы данные международных клинических исследований:

1. «L-Arginine in Preeclampsia». Госпиталь «Ospedali Riuniti», отделение акушерства и гинекологии, г. Бергамо, Италия. Дата проведения: 08 сентября 2005 г. – 21 декабря 2006 г.
2. «L-Arginine and Antioxidant Vitamins During Pregnancy to Reduce Preeclampsia». Национальный институт перинатологии им. Исидро Эспиноза де лос Рейес, г. Мехико, Мексика и Пенсильванский Университет, г. Пенсильвания, штат Филадельфия, США. Дата проведения: 04 мая 2003 г. – 07 мая 2007 г.
3. «Effect of L-Arginine Therapy on the Glomerular Injury of Preeclampsia: A Randomized Controlled Trial». Медицинский Центр Стенфордского Университета, г. Стенфорд, штат Калифорния, США. Дата проведения: 10 января 2006 г. – 12 января 2010 г.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом определения средних значений и среднеквадратических ошибок, стандартного отклонения, Т-критерия Стьюдента, метода линейной регрессии и корреляции.

Результаты исследования и их обсуждение. Количественные характеристики содержания в организме практически здоровых пациенток (контрольная группа) свободного аргинина представлены на рис. 2.

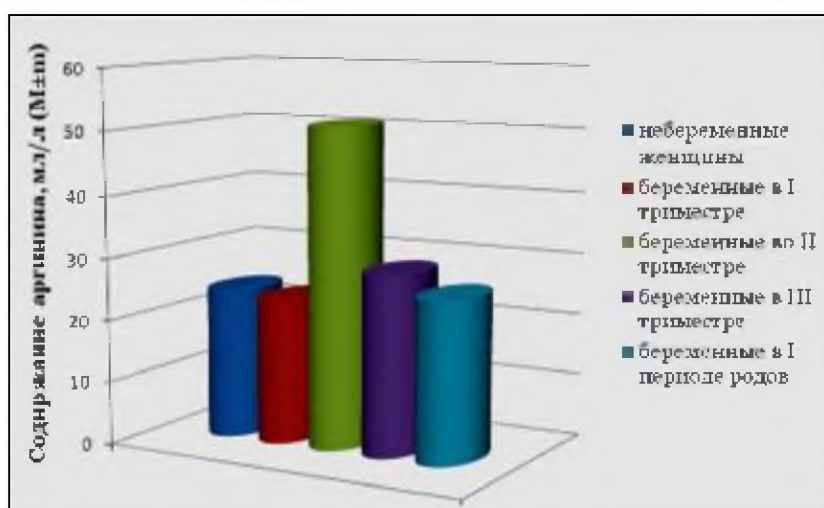


Рис. 2. Содержание свободного аргинина в организме практически здоровых пациенток

В соответствии с полученными во время нашего исследования результатами (рис. 2), содержание свободного аргинина в сыворотке крови пациенток при условии неосложненного течения беременности остается неизменным на протяжении I триместра ($23,11 \pm 1,79$ мл/л против $24,01 \pm 0,38$ мл/л у небеременных женщин; $p < 0,05$) и существенно возрастает во II триместре ($51,06 \pm 4,11$ мл/л; $p < 0,05$). Повышение уровня свободного аргинина в данном периоде беременности обеспечивает оптимальный уровень синтеза оксида азота и способствует физиологическому течению гестационного процесса. III триместр характеризуется снижением содержания аргинина до $28,89 \pm 2,02$ мл/л; $p < 0,05$. Перед наступлением родов количество свободного аргинина в организме обследованных пациенток постепенно снижается ($25,81 \pm 1,02$ мл/л; $p < 0,05$), что может иметь отношение к индукции родовой деятельности. Полученные данные соответствуют результатам ведущих ученых и могут служить диагностическим маркером для отслеживания обмена аргинина во время беременности [9, 10, 14].

Количественные характеристики содержания в организме пациенток с осложненной беременностью (основная группа и группа сравнения) свободного аргинина представлены на рис. 3.

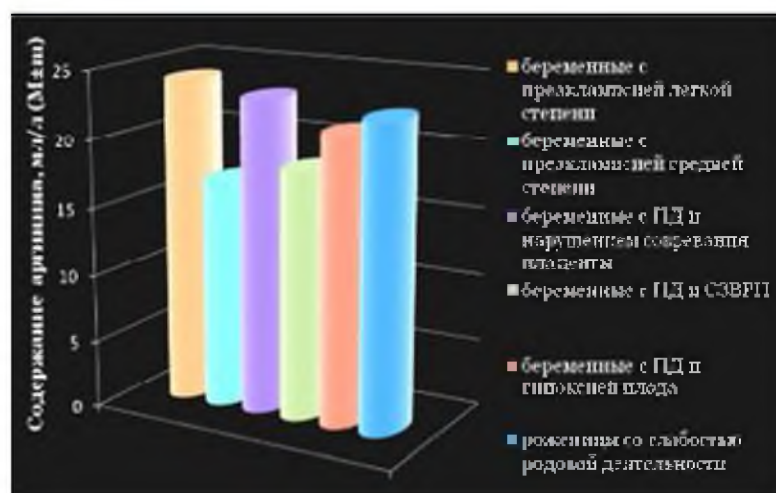


Рис. 3. Содержание свободного аргинина в организме пациенток с осложненной беременностью



Обращает на себя внимание (рис. 3) отсутствие существенных изменений содержания свободного аргинина в случае преэклампсии легкой степени ($24,03 \pm 1,89$ мл/л; $p < 0,05$) и его значительное снижение – в 1,4 раза – в случае преэклампсии средней степени тяжести ($16,87 \pm 0,69$ мл/л; $p < 0,05$). Наши данные полностью подтверждают результаты международных клинических исследований, в соответствии с которыми степень снижения содержания свободного аргинина в сыворотке крови беременных прямо пропорциональна степени тяжести преэклампсии [6, 11, 16].

Также нами установлено, что в случае наличия у пациенток ПД, которой свойственны признаки нарушения созревания плаценты, но нет инструментально подтвержденной и клинической картины синдрома задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП) и гипоксии плода, содержание свободного аргинина почти такое же, как и у здоровых беременных ($23,15 \pm 1,87$ мл/л против $23,11 \pm 1,79$ мл/л; $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о возможности формирования ПД под влиянием других причин, которые не связаны с дисфункцией системы L-аргинин – оксид азота. Однако, ссылаясь на публикации ведущих ученых, сохранение при этом оптимального уровня синтеза NO может препятствовать развитию СЗВРП и гипоксии плода и рассматривается как компенсаторный механизм нивелирования проявлений ПД в начале ее развития [3, 10, 13].

Во время беременности, которая осложнилась развитием СЗВРП и гипоксии плода, содержание свободного аргинина снижено почти в 2,5 раза в сравнении с его количеством у здоровых беременных в аналогичном периоде гестации ($18,27 \pm 1,08$ мл/л против $51,06 \pm 4,11$ мл/л; $p < 0,05$). В научных работах последнего времени указанный феномен объясняется уменьшением активности NO-синтетаза, и, как следствие – ухудшением синтеза оксида азота, развитием ацидоза, повреждением транспортных систем для L-аргинина в плаценте. Дефицит оксида азота ведет к нарушениям кровотока в плаценте, что приводит к задержке развития плода и его гипоксии [3].

Таким образом, учитывая результаты международных клинических исследований и наши собственные наблюдения, анализируя данные современной литературы, мы пришли к выводу, что основные характеристики плаценты, состояние внутриутробного плода и новорожденного находятся в линейной зависимости от содержания аргинина в сыворотке крови, а дефицит оксида азота ведет к вазоконстрикции, нарушениям плацентарно-плодового кровотока и снижению функциональных возможностей плаценты [6, 10, 17, 18].

При включении донаторов оксида азота (в нашем случае – препарата Тивортин®) в состав терапевтических схем для коррекции нарушений гестационного процесса у пациенток I (основной) клинической группы нами отмечено значительное снижение показателей систолического артериального давления (до $133,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $144,2 \pm 2,9$ мм рт. ст., $p < 0,01$); диастолического артериального давления (до $80,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $86,8 \pm 0,9$ мм рт. ст., $p < 0,01$); среднего артериального давления (до $100,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $108,5 \pm 1,2$ мм рт. ст., $p < 0,01$). Уровень свободного аргинина в сыворотке крови женщин основной группы приближался к значениям пациенток контрольной группы и составил в III триместре и во время родов соответственно $27,29 \pm 1,21$ мл/л и $24,67 \pm 1,18$ мл/л против $28,89 \pm 2,02$ мл/л и $25,81 \pm 1,02$ мл/л, $p < 0,05$.

Терапия препаратами L-аргинина способствовала существенному повышению индекса пульсации и улучшению сосудистого сопротивления в спиральных артериях матки и артерии пуповины плода (рис. 4, 5) [19].

Результаты, полученные в группе сравнения хоть и демонстрировали некоторые изменения показателей артериального давления, но все же отличались от параметров пациенток основной группы. Показатель систолического артериального давления у женщин II клинической группы составил $138,2 \pm 1,8$ мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $143,8 \pm 2,6$ мм рт. ст., $p < 0,01$; диастолического артериального давления – $83,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $85,9 \pm 0,6$ мм рт. ст., $p < 0,01$; среднего артериального давления – $103,7 \pm 1,9$ мм рт. ст. в сравнении с данными исходного уровня $107,8 \pm 1,6$ мм рт. ст., $p < 0,01$. Содержание свободного аргинина в сы-

воротке крови пациенток группы сравнения в III триместре и во время родов также несколько увеличивалось в ответ на проведенное лечение, но оставалось ниже количественных значений женщин основной группы – $25,89 \pm 2,19$ мл/л и $22,97 \pm 2,67$ мл/л против $27,29 \pm 1,21$ мл/л и $24,67 \pm 1,18$ мл/л, $p < 0,05$.

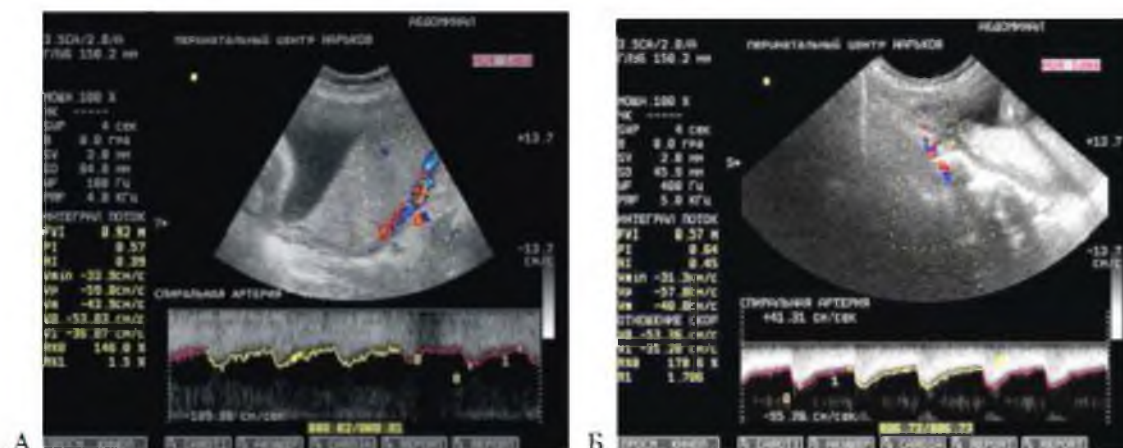


Рис. 4. Допплерограммы кровотока в спиральных артериях матки:
А – состояние кровотока пациентки основной группы до начала терапии;
Б – состояние кровотока после лечения препаратами L-аргинина.

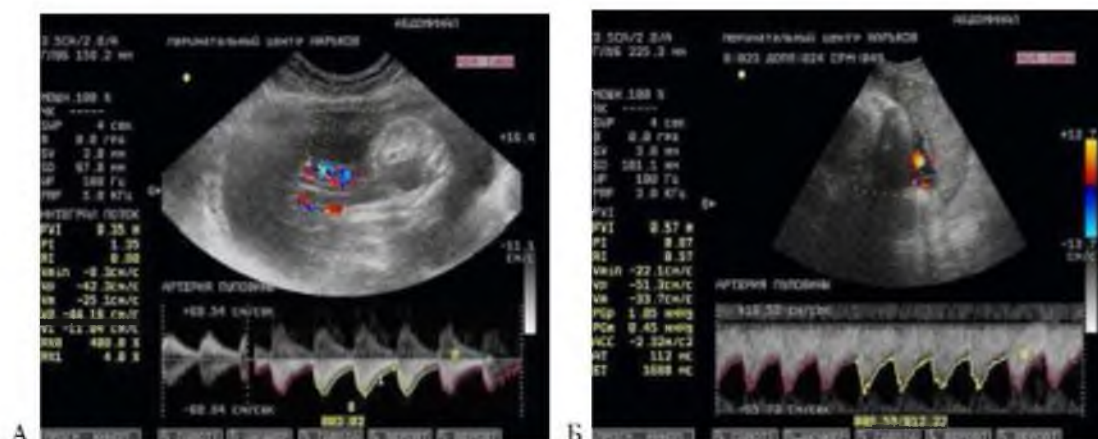


Рис. 5. Допплерограммы кровотока в артерии пуповины плода:
А – состояние кровотока пациентки основной группы до начала терапии;
Б – состояние кровотока после лечения препаратами L-аргинина.

Допплерометрические характеристики кровотока в спиральных артериях матки и артерии пуповины плода у пациенток II клинической группы также улучшались вследствие своевременно начатого стандартного лечения, но динамика изменений была не такой ощутимой, как в группе пациенток, которые получали препараты L-аргинина в составе комплексной терапии.

Существенных различий в строках родоразрешения среди пациенток основной клинической группы и группы сравнения не наблюдалось, что объясняется активной тактикой подготовки к родам.

Масса тела новорожденных малышей от матерей, которые получали донаторы оксида азота в составе комплексной терапии, была на уровне результатов контрольной группы ($2,970 \pm 0,200$ г в сравнении с $3,100 \pm 0,200$ г; $p < 0,05$) и значительно выше, чем у пациенток, которым проводилось стандартное лечение ($2,890 \pm 0,200$ г; $p < 0,05$) [16, 17].

Выводы. Подводя итоги проведенного исследования, мы обратили внимание на ключевые, с нашей точки зрения, моменты:

1. При физиологическом течении беременности содержание свободного арги-



нина возрастает во II триместре, а на момент родов снижается до уровня, который характерен для здоровых небеременных женщин.

2. Степень снижения содержания свободного аргинина в сыворотке крови беременных прямо пропорциональна степени тяжести преэклампсии: более тяжелой степени преэклампсии соответствует более выраженный дефицит аргинина.

3. В начале развития плацентарной дисфункции содержание свободного аргинина остается на уровне показателей здоровых беременных в соответствующих сроках гестации. Сохранение при этом оптимального уровня синтеза NO может нивелировать клинические проявления ПД и предотвращать развитие СЗВРП.

4. Состояние внутриутробного плода и новорожденного находится в линейной зависимости от содержания аргинина в сыворотке крови, а дефицит оксида азота ведет к вазоконстрикции, нарушениям плацентарно-плодового кровотока и снижению функциональных возможностей плаценты.

5. Включение в состав комплексной терапии препаратов-донаторов оксида азота является действенным средством патогенетически обусловленного лечения такого грозного осложнения беременности как преэклампсия.

Литература

1. Головченко, Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции/ Ю. И. Головченко, М.А. Терещинская// *Cons. med. Ukr*, 2008. – № 11. – С. 38–40.
2. Малая, Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы/ Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Х: Форсинг; 2000. – 245 с.
3. Chatterjee, J.D. Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. / A. Chatterjee, J.D. Catravas. // *Vascul. Pharmacol.*, 2008. – № 49(4–6). – С. 134–140.
4. Bryan, N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. / N.S. Bryan, K. Bian, F. Murad// *Frontiers in Bioscience*, 2009. – №14. – С. 1–18.
5. Baylis, C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease/ C. Baylis// *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2008. – № 294. – С. 1–9.
6. Oka, R.K. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease/ R.K. Oka, A. Szuba, J.C. Giacomini, J.P. Cooke// *Vasc. Med.* 2005. – №10(4). – С. 265–274.
7. Бабушкина, А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины./ А.В. Бабушкина. // *Укр. Мед. Часопис*, 2009. – № 74 (XI/XII). – С. 43–48.
8. Boger, R.H. The pharmacodynamics of L-arginine/ R.H. Boger// *J. Nutr.* 2007. – 137: 1650S–1655S.
9. Хлыбова, С.В. Содержание аргинина в сыворотке крови при акушерских осложнениях, ассоциированных с артериальной гипертензией./ С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, Дворянский С.А. и др.// *НМЖ*, 2006. – № 6. – С. 17–24.
10. Хлыбова, С.В. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности./ С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, С.А. Дворянский и др.// *Рос. вест. акуш.-гинеко.* 2007. – № 2. – С. 4–7.
11. Facchinetti, F. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study./ Facchinetti, F., Saade G.R., Neri I. et al.// *Hypertens Pregnancy* 2007. – № 26(1). – P. 121–130.
12. Rytlewski, K. Effects of oral L-arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report./ K. Rytlewski, R. Olszanecki, R. Lauterbach et al.// *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. – № 99(2):. – p. 146–152.
13. Rytlewski, K. Effects of prolonged oral supplementation with l-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia./ K. Rytlewski, R. Olszanecki., R. Korbut, Z. Zdebski // *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005. – № 35(1). – p. 32–37.
14. Gilbert, J.S. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections./ J.S. Gilbert, M.J. Niland, P. Knoblich // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2008. – № 6 (10). – P. 1367–1377.
15. Наказ № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» від 31.12.2004 р. К: МОЗ України; 2004.
16. Neri, I. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial./ I. Neri, V.M. Jasonni, G.F. Goriet al.// *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2006. – № 19(5). – P. 277–281.



17. Xiao, X.M. L-Arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction./ Xiao, X.M., Li L.P.// *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005. – № 88(1). – P. 15–18.

18. Zhang, N. Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension./ N. Zhang, A.H. Xiong, X. Xiao, L.P. Li // *Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2007. – № 27(2). – P. 198–200.

19. Sieroszewski, F. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine)./ P. Sieroszewski, J. Suzin, A. Karowicz-Bilińska// *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2004. – № 15(6). – P. 363–366.

MEDICINAL FACILITIES WHICH INFLUENCE ON THE SYNTHESIS OF NITROGEN OXIDE И ИХ МЕСТО В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

N.V. Lisitsyna

*Kharkov medical academy
of postgraduate education*

e-mail: doktor_fox@mail.ru

In the article the role of oxide of nitrogen as major modulator of the majority of the basic functions of endothelium is shown. Dependence of occurrence of complications gestation process from a lack of serum level of free arginine of pregnant women is confirmed. High clinical efficiency of medical preparation of L-arginine as a part of complex therapy of preeclampsia is convincingly proved.

Key words: oxide of nitrogen, L-arginine, preeclampsia.