

*С.В. ХЛЫБОВА, В.И. ЦИРКИН, С.А. ДВОРЯНСКИЙ,
И.А. МАКАРОВА, А.В. ЕЖОВ, В.В. РОМАН*

Государственная медицинская академия, Киров

СОДЕРЖАНИЕ АРГИНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

.....
Исследовано содержание L-аргинина в крови у женщин в конце III триместра беременности при разных формах ее осложнений. Постулируется, что гипоаргининемия возникает из-за недостаточности орнитинового цикла и причастна к патогенезу гестоза.
.....

.....
The contents of a L-arginine in a blood of women in the end of the III trimester of pregnancy at the different forms of its complications are investigated. It is postulated, that a hypoargininemia appears because of the ornitin cycle insufficiency and is involved in a gestosis pathogenesis.
.....

Основным вазодилататором, продуцируемым эндотелием, является NO, снижение синтеза которого многие связывают с формированием артериальной гипертензии (АГ) у человека [1–6]. Причинами этого, предположительно, являются дисфункция эндотелия [1], повреждение L-аргинин-транспортных систем [4], а также низкое содержание в крови L-аргинина [1], который образуется в орнитиновом цикле [5] и является предшественником и активатором синтеза NO [5, 6].

В последние годы активно ведутся исследования относительно роли системы L-аргинин–NO в регуляции физиологических процессов при беременности и развитии акушерских осложнений, но их результаты неоднозначны [7–19]. Так, по данным одних авторов, при беременности синтез NO возрастает [7], а по данным других — он не меняется [8] или снижается [9]. Содержание свободного L-аргинина в крови при беременности, по одним данным [7], растет, а по другим — снижается [10]. Неоднозначно трактуется и вопрос о роли системы L-аргинин–NO в развитии гестоза (преэклампсии) [3, 13–19]. Ряд авторов считает, что она не причастна к развитию гестоза, так как при этом синтез NO не меняется [11] или возрастает [12]. Но большинство исследователей полагают [3, 13–19], судя по снижению содержания NO в крови [13, 15, 18] и наличию положи-

тельного клинического эффекта донаторов NO [3, 13], что дисфункция этой системы — ведущая причина развития гестоза. Считают, что снижение уровня NO при гестозе может быть следствием активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате чего NO переходит в пероксинитрит [17], нарушения синтеза NO вследствие недостаточной экспрессии iNOS [16] и eNOS [12], а также снижения содержания L-аргинина как предшественника NO [13, 15, 20], хотя по данным [11], синтез аргинина при гестозе также не изменен. Все это обуславливает дальнейшее изучение вопроса о роли свободного L-аргинина и в целом системы L-аргинин–NO в развитии гестоза и других акушерских осложнений, ассоциированных с артериальной гипертензией.

Цель исследования — изучить содержание свободного L-аргинина у беременных с различными формами гестоза, гипертонической болезнью и вегетативно-сосудистой дистонией по гипертоническому типу.

Материалы и методы. Исследовали 99 женщин в возрасте от 18 до 40 лет в III триместре беременности, которые были разделены на четыре группы.

В группу 1 вошли 15 женщин с неосложненным течением беременности в возрасте $25,4 \pm 3,1$ года (здесь и далее — $M \pm \sigma$) со сроком гестации $38,3 \pm 0,8$ нед, из них 80% были первородящими.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели здоровых беременных (группа 1) и беременных с гестозом легкой и средней (подгруппы 4.7 и 4.8) степени тяжести (M±σ)

Показатели	Здоровые беременные (группа 1)	Беременные с гестозом (группа 4)	
		подгруппа 4.7	подгруппа 4.8
Число женщин	15	20	18
Срок беременности, нед.	38,3±1,2	36,0±2,6*	36,4±3,1*
Возраст, лет	25,40±3,1	25,5±4,3	24,5±4,2
Первородящие, %	80,0	82,2	84,0
Экстрагенитальная патология, %	26,6	40,0	83,3* [#]
Осложнения беременности			
Угроза прерывания беременности, %	13,3	10,01	22,2
Анемия, %	13,3	15,0	33,3
Пиелонефрит, %	6,6	5,0	11,10
Плацентарная недостаточность, %	6,6	25,0	55,5*
Кольпит, %	26,6	20,0	22,2
ХУГИ, впервые выявленная, %	6,6	15,0	27,7
Показатели на момент обследования			
Масса тела, кг	68,9±8,1	75,8±10,2*	79,2±16,1*
Общая прибавка массы, кг	10,3±3,9	9,8±3,8	11,9±4,7
Рост, см	164,8±4,4	163,8±4,5	163,9±6,1
АД систолическое, мм рт. ст.	112,7±7,8	128,5±12,1*	144,6±8,6* [#]
АД диастолическое, мм рт. ст.	71,3±7,5	84,5±10,4*	96,4±7,1* [#]
АД среднее, мм рт. ст.	85,7±6,5	99,2±9,5*	112,6±5,2* [#]
ЧСС, уд./мин	83,5±5,2	96,1±13,7*	110,8±21,7* [#]
Отеки голеней, %	12,7	75,0*	59,2*
Отеки рук, %	2,13	25,0*	57,4* [#]
Гипоксия плода, %	0,0	15,0±7,9	27,7*
Кардиотокография, баллы (по W. Fisher)	8,36±0,7	8,06±1,4	7,45±0,9*
Гипотрофия плода, %	0,0	5,0	27,7*
Систола-диастолическое отношение в артерии пуповины	2,45±0,7	2,75±0,5	3,66±0,6* [#]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	264,7±49,4	305,3±68,3*	272,7±49,2
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,92±1,4	7,59±1,5	8,26±1,4*
СОЭ, мм/ч	31,06±6,3	35,8±7,5*	42,26±10,5* [#]
Общий белок, г/л	64,95±6,3	66,06±2,9	61,51±4,4* [#]
Билирубин общий, мкмоль/л	7,14±3,0	8,65±7,5	11,91±22,9
Мочевина, ммоль/л	3,26±0,7	3,78±1,2	4,46±1,9*
Время свертывания, с	257,6±21,7	271,96±14,9*	256,7±20,2* [#]
Протромбиновый показатель	97,23±10,5	92,69±4,9	102,8±10,9* [#]

Показатели	Здоровые беременные (группа 1)	Беременные с гестозом (группа 4)	
		подгруппа 4.7	подгруппа 4.8
Плотность мочи	1016±6,4	1017±5,4	1012±6,9 [#]
Белок мочи, мг/сут	0,033±0,04	0,051±0,05	0,099±0,08 ^{*#}
Характеристика родов			
Преждевременные роды, %	0	5,0	22,20
Общая продолжительность родов, мин	580±172	586±172	388±151 ^{*#}
Кесарево сечение, %	13,3	10,0	33,3
Аномалии родовой деятельности, %	20,0	30,0	16,6
КТГ в родах, баллы	7,53±0,8	7,79±0,13	6,73±0,6 ^{*#}
Кровопотеря, мл	312±113	392±217	278±112 [#]
Масса новорожденного, г	3242±741	3233±925	2932±899
Длина тела новорожденного, см	50,0±3,1	51,56±5,5	47,07±11,6
Коэффициент по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7,75±0,9	7,54±0,85	6,23±2,42 ^{*#}
Толщина плаценты, см	2,86±0,9	2,74±0,6	2,25±0,7 [*]
Диаметр плаценты, см	24,5±3,3	20,76±2,7 [*]	15,04±6,2 ^{*#}
Масса плаценты, г	634±172	620±170	430±220 ^{*#}
Перевод новорожденного на 2-й этап выхаживания, %	6,6	10,0	38,8 [*]

Примечание. Достоверные ($p < 0,05$) различия со здоровыми беременными женщинами (*) или с женщинами с гестозом легкой степени тяжести (#).

В группу 2 вошло 10 женщин (30,2±2,2 года; срок гестации — 38,1±1,5 нед, 30% первородящих) с I—II стадиями гипертонической болезни (ГБ), получавших базисную терапию (клофелин, анаприлин, нифедипин). Систолическое АД (САД) у них варьировало в пределах 120—140 мм рт. ст. (в среднем 131±5,0, а диастолическое АД (ДАД) — в пределах 80—100 мм рт. ст. (в среднем 89±3). Для них характерны избыточная масса тела (у 80%; средняя масса — 86,6±9,5 кг), анемия в I триместре (40%), рвота в I триместре (40%), маловодие (20%), гипотрофия (20%) и гипоксия (20%) плода в III триместре, но их новорожденные не отличались от рожденных здоровыми женщинами по массе, длине и функциональному состоянию.

В группу 3 вошло 12 женщин с вегетативно-сосудистой дистонией (ВСД) по гипертоническому типу (возраст — 26,1±2,8 года, срок гестации — 37,2±2,8 нед, 17% первородящих), диагностированной во время данной беременности. Она

проявлялась в нестабильной АГ (САД — 127±7; ДАД — 86±4 мм рт. ст.). На момент обследования они не получали гипотензивной терапии. Для них было характерно нормальное течение беременности и родов, а также более низкие ($p < 0,05$) значения массы и роста новорожденных, чем у родившихся от здоровых женщин (2922±681 против 3389±204 г и 50,8±1,4 против 52,1±1,0 см). Женщины групп 2 и 3 на момент обследования находились в стационаре с целью профилактики развития акушерских осложнений или санации хронической урогенитальной инфекции (ХУГИ).

В группу 4 вошли 62 женщины с гестозом (возраст — 24,4±3,9 года; срок гестации — 36,2±3,2 нед, 78% первородящих), которые на момент забора крови не получали медикаментозной терапии. Они были разделены на шесть подгрупп в зависимости от особенности течения гестоза — с моносимптомным течением гестоза: с водянкой I—II степени (подгруппа 4.1) и с гестационной

гипертензией (подгруппа 4.2); с полисимптомным течением гестоза: с гестозом, протекающим преимущественно с нефротическим синдромом (подгруппа 4.3), с «чистым» гестозом (подгруппа 4.4), с гестозом на фоне ГБ (подгруппа 4.5) и с гестозом на фоне пиелонефрита, диффузного увеличения щитовидной железы, анемии и других экстрагенитальных заболеваний (подгруппа 4.6). Кроме того, из женщин подгруппы 4.6 в соответствии с общепринятой классификацией [21] были выделены две подгруппы с легкой (4.7) и средней (4.8) степенью тяжести гестоза (табл. 1).

Венозную кровь (по 5 мл) забирали из локтевой вены. Сыворотку крови получали при спонтанном образовании сгустка и хранили до момента исследования 10–90 дней при $-43...-45^{\circ}\text{C}$ в морозильной камере DERBY D-LT. Содержание свободного аргинина (наряду с другими аминокислотами) определяли по стандартной методике [22] с помощью анализатора аминокислот LC5001 ф. «Биотроник» (Германия) путем разделения всех аминокислот на хроматографической колонке диаметром 3,2 мм, наполненной сферической катионообменной смолой из сульфированного полистирола ВТС-2710. Высота столба смолы в колонке составляла 210 мм. Пробы готовили по методу M. De Wolfe и соавторов [22]. Элюирование аминокислот, нанесенных на ионообменную смолу с помощью инжектора, осуществляли по про-

грамме разделения гидролизатов белков, задаваемой процессором анализатора. При этом последовательно использовали 5 натрий-цитратных буферных растворов с рН от 3,45 до 10,5 при изменении температуры разделительной колонки от 48 до 70°C . Расчет площадей пиков, определение концентрации и идентификацию аминокислот осуществляли с помощью системы обработки данных C-R3A, программирование которой проводили по результатам анализа стандартной смеси аминокислот (ф. «Сигма-олдрич») для калибровки анализаторов AA-S-18 и A-2S08.

Обработку данных проводили методом вариационной статистики и регрессионно-корреляционного анализа с помощью пакета прикладных программ «Primer of Biostatistics Version 4.03 by S.A. Glantz». Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено (табл. 2), что содержание свободного аргинина в сыворотке крови у женщин при неосложненном течении беременности в III триместре (группа 1) составило 29,76 мг/л. Такой же уровень аргинина (27,96 мг/л) отмечен у женщин при беременности, протекающей на фоне ГБ (группа 2). У беременных с ВСД (группа 3) содержание аргинина было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже (19,69 мг/л), чем у здоровых беременных.

Таблица 2

Содержание аргинина в сыворотке крови у женщин при беременности и в родах ($M \pm \sigma$)

Клиническая группа	Число женщин	Срок гестации, нед	Содержание аргинина, мг/л
1. Здоровые беременные в III триместре	15	38,3±0,8	29,76±13,8
2. Беременные с ГБ I–II стадии	10	38,1±1,6	27,96±14,4
3. Беременные с ВСД	12	37,2±2,8	19,69±6,9*
4. Беременные с гестозом	62	37,6±11,8	25,08±23,4
4.1. Беременные с водянкой	12	34,5±4,1	25,81±12,9
4.2. Беременные с гестационной гипертензией	12	36,8±3,1	20,47±5,4*
4.3. Беременные с гестозом, протекающим с нефротическим синдромом	12	36,3±2,8	24,65±11,4
4.4. Беременные с «чистым» гестозом	15	35,9±4,3	25,76±13,3
4.5. Беременные с сочетанным гестозом на фоне ГБ I–II стадии	10	35,5±5,0	16,15±5,4*
4.6. Беременные с гестозом на фоне экстрагенитальной патологии (без ГБ)	15	36,4±1,9	22,36±4,6
4.7. Беременные с гестозом легкой степени	20	36,7±2,1	24,92±9,3
4.8. Беременные с гестозом средней степени	18	36,1±2,9	17,68±4,1*

* — различие со здоровыми беременными (III триместр) статистически значимо, $p < 0,05$.

В целом у женщин с гестозом (группа 4) содержание аргинина в сыворотке крови не отличалось от его уровня у здоровых беременных (25,08 мг/л). Оно также не отличалось у женщин с водянкой I—II степени (25,81 мг/л), с гестозом, протекающим преимущественно с нефротическим синдромом (24,65 мг/л), с «чистым» гестозом (25,76 мг/л), с гестозом на фоне экстрагенитальных заболеваний (22,36 мг/л) и у женщин с гестозом легкой степени (24,92 мг/л). В то же время уровень аргинина был снижен при гестационной гипертензии (20,47 мг/л), гестозе на фоне ГБ (16,15 мг/л) и гестозе средней степени тяжести (17,68 мг/л). Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что содержание аргинина в сыворотке крови при гестозе зависит от степени тяжести (оно снижается при средней степени и не меняется при легкой) и особенностей течения (снижается при гестозе, сопровождающемся АГ, но не меняется при других формах моносимптомного или полисимптомного его течения).

Регрессионно-корреляционный анализ (табл. 3) выявил, что в подгруппах 4.7 и 4.8 с понижением содержания аргинина в сыворотке крови линейно повышаются САД, ДАД и АДср, протромбиновый индекс, содержание фибриногена (4.8), содержание мочевины в крови и белка в моче, но линейно снижаются масса тела матери, время свертывания крови, содержание белка в крови (4.7), число эритроцитов (4.8) и тромбоцитов (4.7), масса и длина тела плода, оценка состояния плода (по данным КТГ) и новорожденного (по шкале Апгар), а также диаметр и масса плаценты.

Обсуждение. Выявленное отсутствие изменений в содержании аргинина при гестозе легкой степени и его снижение (в 1,7 раза) при гестозе средней степени тяжести не противоречит данным литературы [13, 20], согласно которым степень снижения содержания аргинина пропорциональна тяжести гестоза. Подтверждены сообщения [18, 23] о снижении содержания аргинина при гестационной гипертензии (по нашим данным — в 1,3 раза). Впервые установлено, что при гестозе, протекающем на фоне ГБ, содержание аргинина снижено (в 1,5 раза). Кроме того, содержание аргинина не меняется при тех формах гестоза, при которых АД не возрастает (водянка I—II степени, гестоз с нефротическим синдромом или на фоне экстрагенитальных заболеваний без АГ). Это согласуется с данными работы [11] и свидетельствует о том, что при гестозе содержание аргинина может не меняться.

Как известно [5], уровень аргинина в крови

зависит от: 1) его поступления с пищей и эффективности всасывания; 2) синтеза эндогенного аргинина, происходящего в орнитинном цикле; 3) активности ферментов этого цикла (глутаматдегидрогеназы, карбамоилфосфатсинтетазы 1, орнитинкарбамоилтрансферазы и аргининосукцинатсинтетазы); 4) содержания в крови активаторов указанных ферментов (Mg^{2+} , Ca^{2+}); 5) уровня энергетического обеспечения работы цикла; 6) интенсивности образования аммиака; 7) интенсивности распада эндогенного белка (а при беременности, как мы полагаем, и от использования его плодом). По нашему мнению, с учетом данных литературы [5, 15, 24–26], гипоаргининемия при гестозе может быть вызвана: 1) снижением всасывания L-аргинина в кишечнике, в том числе за счет нарушения его транспорта; 2) избыточной активностью аргиназы, 3) повышенной утилизацией клетками-потребителями, например микроорганизмами; 4) интенсивным использованием аргинина в орнитинном цикле для связывания избытка аммиака, образующегося в результате активации протеолиза у беременных. Полагаем, что у части беременных вследствие развития гепатодепрессивного синдрома [26] мощность орнитинного цикла снижается, что приводит к задержке в нем аргинина для нейтрализации аммиака, а тем самым — к гипоаргининемии, которая снижает функции почек [14]. В результате этого уменьшается экскреция мочевины, повышается ее уровень в крови, возрастает экскреция Mg^{2+} и Ca^{2+} , что дополнительно снижает мощность орнитинного цикла и способствует формированию и прогрессированию гестоза. Доказательством этому являются наши данные о повышении уровня мочевины в крови и белка в моче при снижении содержания аргинина в крови.

Как известно [27], L-аргинин — это не только предшественник и активатор синтеза NO, но и важный регулятор многих физиологических процессов; об этом свидетельствуют и результаты наших исследований, согласно которым с уменьшением содержания аргинина в крови повышаются САД, ДАД, АДср, протромбиновый индекс, содержание фибриногена и снижается время свертывания крови.

В целом результаты наших исследований, так же как и сообщения о высокой клинической эффективности L-аргинина при гестозе [14, 28], дают основание согласиться с мнением авторов [3, 13–19, 29] о том, что ведущей причиной развития гестоза является дисфункция системы L-аргинин—NO. С учетом данных литературы [14, 16–19] и выявленной нами прямой линейной

Зависимость клинико-лабораторных показателей от содержания аргинина в сыворотке крови у женщин с гестозом легкой (подгруппа 4.7) и средней (подгруппа 4.8) степени тяжести

Показатель	Подгруппы	n	Параметры уравнения регрессии			Коэффициент корреляции (r)	t	p
			Коэффициент b (M±m)	Коэффициент a (M±m)	Остаточное стандартное отклонение			
Масса тела женщины, кг	4,7	20	-0,51±0,34	91,2±9,0	10,5	-0,43	-1,5	>0,05
	4,8	18	2,37±0,91	38,4±16,5	14,2	0,59	2,6	<0,05
САД, мм рт. ст.	4,7	20	-0,92±0,30	155,4±7,7	9,0	-0,70	-3,1	<0,05
	4,8	18	-2,05±0,35	178,3±6,5	5,6	-0,85	-5,8	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	4,7	20	-0,54±0,16	102,7±4,3	5,1	-0,73	-3,3	<0,05
	4,8	18	-1,30±0,34	121,2±6,2	5,4	-0,72	-3,8	<0,05
АДср, мм рт. ст.	4,7	20	-0,48±0,16	115,7±4,3	5,0	-0,68	-2,9	<0,05
	4,8	18	-1,21±0,20	130,5±3,7	3,2	-0,85	-6,0	<0,001
Общий белок крови, г/л	4,7	20	0,18±0,05	61,9±1,4	1,6	0,73	3,5	<0,05
	4,8	18	-0,13±0,19	67,1±3,5	3,0	-0,18	-0,7	>0,05
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,7	20	-0,01±0,007	3,8±0,2	0,2	-0,35	-1,2	>0,05
	4,8	18	0,05±0,02	2,6±0,3	0,3	0,66	3,2	<0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	4,7	20	5,3±1,99	177,6±52,8	61,8	0,64	2,7	<0,05
	4,8	18	-6,87±2,97	393,1±53,9	46,6	-0,54	-2,3	>0,05
Протромбиновый индекс, %	4,7	20	0,46±0,17	81,2±4,5	5,3	0,64	2,7	<0,05
	4,8	18	-1,10±0,29	111,0±5,4	4,7	-0,72	-3,7	<0,05
Сахар крови, мг/л	4,7	20	0,10±0,02	2,47±0,4	0,2	0,95	5,5	<0,05
	4,8	18	0,15±0,03	1,4±0,6	0,5	0,81	4,8	<0,001
Фибриноген, г/л	4,7	20	-0,12±0,02	3,9±0,6	0,7	-0,30	-0,8	>0,05
	4,8	18	-0,11±0,03	5,1±0,5	0,5	-0,69	-3,5	<0,05
Время свертывания крови, с	4,7	20	1,33±0,55	228,1±14,6	17,0	0,61	2,4	<0,05
	4,8	18	5,57±1,99	176,8±36,2	31,4	0,61	2,8	<0,05
Мочевина крови, мг/л	4,7	20	-0,06±0,02	5,1±0,6	0,7	-0,64	-2,7	<0,05
	4,8	18	-0,15±0,04	6,6±0,79	0,7	-3,40	-3,4	<0,05
Белок мочи, г/л/сут	4,7	20	-0,003±0,00	0,14±0,03	0,03	-0,67	-2,9	<0,05
	4,8	18	-0,12±0,05	2,6±0,9	0,7	-0,58	-2,6	<0,05
Оценка состояния плода (КТГ), баллы	4,7	15	0,06±0,02	6,1±0,64	0,7	0,61	2,4	<0,05
	4,8	13	0,14±0,04	5,3±0,85	0,7	0,61	2,8	<0,05
Масса новорожденного, г	4,7	20	54,1±10,8	2175±260,4	177	0,94	5,0	<0,05
	4,8	18	103,4±28,3	1303±544,9	389,8	0,81	3,6	<0,05
Длина тела новорожденного, см	4,7	20	0,14±0,05	48,2±1,2	1,45	0,67	2,9	<0,05
	4,8	18	0,44±0,18	43,2±3,5	2,5	0,67	2,4	<0,05
Оценка новорожденного, баллы	4,7	20	0,07±0,01	5,5±0,3	0,4	0,87	5,6	<0,05
	4,8	18	0,17±0,06	3,9±1,1	0,6	-0,76	2,9	<0,05

Показатель	Подгруппы	n	Параметры уравнения регрессии			Коэффициент корреляции (r)	t	p
			Коэффициент b (M±m)	Коэффициент a (M±m)	Остаточное стандартное отклонение			
Диаметр плаценты, см	4,7	20	0,28±0,09	12,8±2,4	2,8	0,69	3,0	<0,05
	4,8	18	0,42±0,16	11,5±3,2	2,0	0,72	2,6	<0,05
Масса плаценты, г	4,7	20	14,8±2,2	201±58,3	68,1	0,9	6,7	<0,05
	4,8	18	23,3±8,4	177,6±163,1	104,7	0,75	2,8	<0,05

зависимости состояния плода, новорожденного и морфологических характеристик плаценты от содержания аргинина в крови полагаем, что основными звеньями патогенеза гестоза при дефиците NO являются: 1) вазоконстрикция и снижение маточно-плацентарно-плодового кровотока; 2) активация оксидативного стресса, приводящая к нарушению гемодинамики и образованию реактивных форм NO (пероксинитрита), повреждающих эндотелий; 3) снижение гломерулярной фильтрации и почечного кровотока; 4) активация системы гемостаза; 5) уменьшение кислородтранспортной функции эритроцитов; 6) снижение функциональных возможностей плаценты. Исходя из этого, считаем, что для определения тяжести гестоза и контроля за эффективностью лечения необходимо оценивать уровень свободного L-аргинина в крови у беременных, а с целью профилактики и лечения его целесообразно повышать содержание в рационе женщины L-аргинина. Необходимо продолжить изучение влияния гепатотропных препаратов на синтез аргинина при гестозе.

Результаты наших исследований показали, что при беременности, протекающей на фоне ГБ (без признаков гестоза), содержание аргинина в крови было таким же, как у здоровых беременных. Это, в определенной степени, противоречит представлению о наличии прямой связи между гипоаргининемией и АГ. Не исключено, что это противоречие обусловлено тем, что у женщин с ГБ при нормальном функционировании печени и высокой активности орнитинового цикла содержание аргинина не снижено, а базисная лекарственная терапия препятствует у них чрезмерному повышению АД и, вероятно, поддерживает необходимый уровень аргинина в крови, так как компоненты этой терапии (антагонисты кальция, диуретики и β_1 -адреноблокаторы), как известно [1], могут повышать синтез NO.

Также установлено, что у беременных женщин с ВСД при отсутствии признаков гестоза содержание аргинина снижено в 1,5 раза. Очевидно, что ВСД до беременности формируется на фоне гипоаргининемии, которая приводит к нестабильной АГ.

Закключение. Содержание L-аргинина в сыворотке крови у женщин при водянке беременных, гестозе с нефротическим синдромом и гестозе легкой степени тяжести, а также при гипертонической болезни в отсутствие признаков гестоза такое же, как у здоровых беременных, и снижено при гестозе средней степени тяжести, гестационной гипертензии, гестозе на фоне гипертонической болезни и при вегетативно-сосудистой дистонии, что имеет отношение к патогенезу осложнений беременности, ассоциированных с артериальной гипертензией.

При гестозе степень гипоаргининемии коррелирует с ростом АД, протромбинового индекса, содержания мочевины в крови и белка в моче, с уменьшением времени свертывания крови, массы и длины тела новорожденного, его функционального состояния, а также диаметра и массы плаценты.

Для профилактики и лечения осложнений беременности, ассоциированных с АГ, целесообразно определять содержание аргинина в крови беременных в конце II триместра, включать в рацион продукты, богатые аргинином, а также применять средства, стимулирующие синтез аргинина в орнитиновом цикле (например, гепатопротекторы), и антиоксиданты, купирующие отрицательное влияние оксидативного стресса, развивающегося на фоне гипоаргининемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Задюченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П.* Дисфункция эндотелия и артериальная гиперто-

- ния: терапевтические возможности. Русский мед журнал 2002; 10(1): 11–15.
2. *Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э.* Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кардиология 2005; 2: 59–62.
 3. *Maul H., Longo M., Saade G. et al.* Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr Pharm Des* 2003; 9(5): 359–380.
 4. *Masaki T., Miwa S., Sawamura T. et al.* Subcellular mechanisms of endothelin action in vascular system. *Eur J Pharmacol* 1999; 375(1–3): 133–138.
 5. Биохимия: Учебник. Под ред. Е.С. Северина. М: ГОЭТАР-МЕД; 2003; 784 с.
 6. *Ignarro L., Napoli C., Loscalzo J.* Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide. An overview *Circ Res* 2002; 90(1): 21–28.
 7. *Goodrum L., Saade G., Belfort M. et al.* Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10(7): 400–405.
 8. *Smarason A., Allman K., Young D. et al.* Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with pre-eclampsia. *Brit J Obstet and Gynaecol* 1997; 104(5): 538–543.
 9. *Ang C., Hillier C., MacDonbald A. et al.* Insulin-mediated vasorelaxation in pregnancy. *Brit J Obstet and Gynaecol* 2001; 108(10): 1088–1093.
 10. *Исаам Альдали.* Особенности течения послеродового мастита и состояние аминокислотного спектра сыворотки крови. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1987.
 11. *Munnur U., Suresh M., Whitten A. et al.* Arginine synthesis and nitric oxide production in patients with pre-eclampsia compared to normal pregnant women. *Anesth and Analg* 1999; 88(2): 165.
 12. *Wagner P., Reister F., Meurer B. et al.* Expression of nitric oxide synthases (NOS) in the placental bed of patients with severe preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy* 2000; 19: 72.
 13. *Писарева С.П., Ткаченко В.Б., Мозілевська С.І. и др.* Клініко-параклінічні прояви прееклампсії залежно від рівня оксиду азоту та його прекурсора L-аргініну в біосубстратах вагітних. *Педіатрія, акушерство та гінекол* 1999; 4: 196–199.
 14. *Conrad K.* Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(7): 438–448.
 15. *Noris M., Todeschini M., Cassis P. et al.* L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension* 2004; 43(3): 614–622.
 16. *Tranquilli A., Giannubilo S., Tedeschi E. et al.* Placental expression of nitric oxide synthase during HELLP syndrome: the correlation with maternal-fetal Doppler velocimetry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(9): 849–853.
 17. *Tsukimori K., Fukushima K., Tsushima A. et al.* Generation of reactive oxygen species by neutrophils and endothelial cell injury in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 2005; 46(4): 696–700.
 18. *Zhou J., Wang X., Shangguan X. et al.* Increased oxidative stress in women with pregnancy-induced hypertension. *Biomed Environ Sci* 2005; 18(6): 419–426.
 19. *El Hafidi M., Perez I., Bagos G.* Is glycine effective against elevated blood pressure? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(1): 26–31.
 20. *D'Aniello G., Tolino A.* Studio comparativo degli aminoacidi liberi nel sangue di pazienti affette da gestosi ed in condizioni fisiologiche. *G ital ostet e ginecol* 1998; 20(9): 405–407.
 21. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Учебное пособие для врачей. Под ред. В.И. Кулакова и В.Н. Серова. М: Литтерра; 2005; 1152 с.
 22. *Бенсон Дж., Патерсон Дж.* Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биохимии и медицине. В кн.: Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. Пер. с англ. Под ред. Ю.А. Овчинникова и др. М: Мир; 1974; с. 9–84.
 23. *Тареева И.Е., Зозуля О.В., Рогов В.А. и др.* Оксид азота: роль в патогенезе осложнений беременности и в их профилактике у женщин с эссенциальной гипертензией. В кн.: Материалы 4-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М; 1997; с. 126.
 24. *Leoncini G., Pascale R., Signorello M.G.* Effects of homocysteine on L-arginine transport and nitric oxide formation in human platelets. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(8): 713–719.
 25. Определитель бактерий Берджи. Под ред. Дж. Холта, Н. Крига, П. Снита. В 2 тт. Пер. с англ. Под ред. Г.А. Заварзина. М: Мир; 1997; 799 с.
 26. *Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. и др.* Изменения метаболизма печени у беременных в свете желчнокаменной болезни. *Анналы хирургии* 2000; 3: 45–50.
 27. *Власова М.А., Ванин А.Ф., Мюллер Б. и др.* Выявление и характеристика разных пулов депо оксида азота в стенке сосуда. *Бюлл эксп биол и мед* 2003; 136(9): 260–264.
 28. *Neri I., Blasi I., Facchinetti F.* Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. *Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16(1): 23–26.
 29. *Var A., Yildirim Y., Onur E. et al.* Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56(4): 221–224.