

К ВОПРОСУ О РОЛИ ДОНАТОРОВ ОКСИДА АЗОТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АКУШЕРСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Ю. Г. Расуль-Заде, А. А. Климашкин, Б. Б. Назаров

Ташкентская Медицинская Академия

Резюме. В статье приведен обзор литературы о роли оксида азота в возникновении эндотелиальной дисфункции при различных критических ситуациях в акушерстве и коррекции этих нарушений донаторами оксида азота.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, донаторы оксида азота, преэклампсия, гестационная гипертензия.

ДО ПИТАННЯ ПРО РОЛЬ ДОНАТОРІВ ОКСИДУ АЗОТА ПРИ РІЗНИХ АКУШЕРСЬКИХ СТАНАХ

Ю. Г. Расуль-Заде, А. А. Климашкин, Б. Б. Назаров

Резюме. У статті наведений огляд літератури про роль оксиду азоту у виникненні ендотеліальної дисфункції при різних критичних ситуаціях в акушерстві й корекції цих порушень донаторами оксиду азоту.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, донатори оксиду азоту, преєклампсія, гестаційна гіпертензія.

THE ROLE OF NITRIC OXIDE DONATOR IN DIFFERENT OBSTETRIC CIRCUMSTANCES

Yu. G. Rasul-Zadeh, A. A. Klimashkina, B. B. Nazarov

Summary. The paper presents a review of the literature on the role of nitric oxide in the occurrence of endothelial dysfunction in various critical situations in obstetrics and correction of these violations of nitric oxide donators.

Keywords: endothelial dysfunction, nitric oxide donator, preeclampsia, gestational hypertension.

Адрес для переписки:

Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна
д-р мед. наук, профессор
Ташкентская Медицинская Академия,
Узбекистан, Ташкент, ул. Фароби, 2

Впервые в 1980 г. Furchgott и Zawadzki опубликовали в журнале «Nature» сообщение о роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса — ими была обнаружена способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на воздействие ацетилхолина без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые освобождали вазодилатирующую субстанцию. Исследователи не смогли определить природу этого вещества и обозначили его, как эндотелий-релаксирующий фактор, который в последующем был идентифицирован, как оксид азота [1, 2].

В настоящее время установлено, что эндотелий регулирует сосудистый тонус через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. К эндотелиальным факторам дилатации относятся — фактор гиперполяризации эндотелия, простагландин I_2 (PGI_2), монооксид азота (NO), натрийуретический пептид С типа, адреномедулин; к факторам констрикции — эндотелин, тромбоксан A_2 , простагландин F_{2a} , эндопероксиды и другие [1]. NO является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения.

Основным субстратом для синтеза оксида азота является L-аргинин — условно незаменимая аминокислота, впервые выделенная в 1886 г. E. Schulze и E. Steiger, а структура его установлена E. Schulze и E. Winterstein в 1897 г. Он служит необходимым предшественником для синтеза бел-

ков и многих биологически важных молекул (орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин), но главная его роль в организме человека — быть субстратом для синтеза оксида азота (NO) (Visek, W. J., 1986; Wu G., Morris S. M. Jr., 1998; Boger R. H., 2007).

В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase — NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин. NOS — единственный известный на данный момент фермент, использующий в этом процессе одновременно 5 кофакторов/простетических групп (флавионадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид, гем, тетрагидробиоптерин и кальций/кальмодулин), являясь таким образом одним из наиболее регулируемых в природе ферментов (Bryan N. S. et al., 2009).

Молекула NO является одной из наиболее мелких известных молекул — биологических мессенджеров. Благодаря химической простоте, эффекты NO могут регулироваться исключительно его концентрацией и стабильностью. NO легко проникает сквозь мембраны клеток, не нуждаясь в каналах или рецепторах.

Роль оксида азота в функционировании различных систем организма сводится к воздействию на: сердечно-сосудистую систему — релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышцы сердца; дыхательную систему, пищеварительный и урогенитальный тракты — релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки;

центральную и периферическую нервную системы — нейромодулирующая активность, определяющая долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ; эндокринную систему — регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла; систему гемостаза — регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов и активности тромбоцитов; иммунную систему — антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата (Степанов Ю. М. и соавт., 2004).

Оксид азота — мощный периферический вазодилататор. После диффузии в клетки гладкой мускулатуры сосудов, прилегающие к эндотелию, он модулирует активность гемосодержащей гуанилатциклазы с образованием цГМФ, который ингибирует вход ионов кальция в клетки, что приводит к расслаблению клеток гладкой мускулатуры, регулируя таким образом диаметр сосуда согласно тканевым нуждам — процесс эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). NO, высвобожденный от донаторов, действует таким же образом, как и эндогенно продуцируемый. Способность гладкомышечных сосудов клеток утилизировать NO, полученный экзогенно, называется эндотелий-независимой вазодилатацией (Gornik H. L., Creager M. A., 2004; Lubos E. et al., 2009).

В исследованиях R. H. Vüger (2007) доказано, что несмотря на то, что внутриклеточная концентрация L-аргинина значительно выше по сравнению с плазмой или внеклеточной жидкостью, внеклеточный L-аргинин может быстро захватываться эндотелиальными клетками для синтеза NO. При низких концентрациях в плазме L-аргинин избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при среднем уровне концентрации может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L-аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию (Yi J. et al., 2009). Дефицит оксида азота является ключевым звеном эндотелиальной дисфункции при критических состояниях.

Начиная с XXI века большое число исследований было посвящено изучению роли NO в патофизиологии акушерских состояний. Некоторые из них были направлены на изучение уже известных эффектов этого медиатора на сердечно-сосудистую систему и гладкие мышцы, тогда как в других проводилось изучение возможности клинического применения доноров NO с учетом их уникального действия, направленного на изменение анатомической структуры шейки матки.

В акушерстве NO уже отводятся определяющие позиции в физиологии родов и созревании шейки матки. Вероятно, что данное вещество играет фундаментальную роль в патогенезе преэ-

ламписии и синдрома ограничения внутриутробного роста, где довольно полезным оказалось свойство молекулы вызывать расслабление гладкой мускулатуры.

В течение последних лет большое число исследований было посвящено изучению роли NO в патофизиологии акушерских состояний. Результаты этих исследований заложили фундамент клинического использования доноров NO как новых фармакологических инструментов.

Преэклампсия (ПЭ) составляет более 75 % гипертензивных нарушений гестации. Данное осложнение остается одной из главных причин заболеваемости и летальности матерей и их новорожденных. Патофизиологические механизмы ПЭ до сих пор недостаточно изучены, и патогенетически обоснованным лечением остается лишь досрочное прекращение беременности.

В начальных исследованиях эндогенный синтез NO оценивался по уровням его главных метаболитов. Уровни нитратов и нитритов измерялись в сыворотке пациентов с ПЭ и нормотензивных беременных. Выяснилось, что у пациенток с ПЭ содержание метаболитов варьировало: было одинаковым, уменьшалось или увеличивалось по сравнению с беременными контрольной группы.

Возможное объяснение этого очевидного парадокса было исследовано в динамическом развитии ПЭ. Было установлено, что если выработка NO нарушается на ранней стадии беременности, то увеличенное сосудистое сопротивление и артериальная гипертензия развиваются во второй половине беременности, если в более поздние сроки не наступает компенсаторной активации регуляции и повышения продукции NO. Поэтому увеличение метаболитов NO может свидетельствовать о компенсаторной реакции вместо первичной естественной физиологической модификации беременности [6].

Донаторы оксида азота, в последние годы находят все большее применение в клинической практике различных областей медицины, среди них наибольший интерес представляет L-аргинин (основное вещество донатора оксида азота) применяемый при гипертензивных нарушениях у беременных.

Эффективность приема L-аргинина при осложненном течении беременности установлена в нескольких исследованиях. F. Facchinetti и соавторы (2007), обследовав пациенток с преэклампсией и с гестационной гипертензией, после внутривенного введения 20 г/сут L-аргинина в течение 5 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сут в течение 2 нед, выявили значительное снижение среднего артериального давления (САД) и диастолического давления (ДАД) уже через 6 дней после лечения L-аргинином. K. Rytlewski и соавторы (2005) у пациенток с преэклампсией установили значительное снижение уровней САД (до $134,2 \pm 2,9$ по сравнению с исходным уровнем $143,1 \pm 2,8$ мм рт. ст., $p < 0,01$),

ДАД (до $81,6 \pm 1,7$) по сравнению с исходным уровнем ($86,5 \pm 0,9$) мм рт. ст., $p < 0,01$), среднего АД (до $101,8 \pm 1,5$) по сравнению с исходным уровнем ($108,0 \pm 1,2$) мм рт. ст., $p < 0,01$). Аналогичные данные были получены I. Neri и соавторами (2006) после внутривенно введения 20 г L-аргинина беременным в сроке 24–36 нед с гестационной гипертензией. А. М. Germain и соавторы продемонстрировали эффективность L-аргинина ($0,1$ г/кг/сут до завершения беременности) в улучшении маточно-плацентарного кровообращения у женщин с билатеральной выемкой и высокой резистентностью маточной артерии на сроках ($10,1 \pm 0,9$) недели беременности. После 2 недельного лечения L-аргинином наблюдалось снижение среднего артериального давления и индекса резистентности маточной артерии, улучшилась и эндотелиально обусловленная вазодилатация [11]. Результаты изучения содержания свободного L-аргинина у 99 беременных с ПЭ, гипертонической болезнью и вегетативно-сосудистой дистонией по гипертоническому типу в возрасте от 18 до 40 лет в III триместре беременности показали, что ведущей причиной развития гестоза является дисфункция системы L-аргинин-NO и снижение в крови уровня L-аргинина (С. В. Хлыбова и соавт., 2006).

У женщин с ПЭ начальные уровни L-аргинина и L-цитруллин — субстрата и метаболита NO, соответственно, незначительно отличались от содержания в крови нормотензивных беременных. После вливания L-аргинина (30 г/100 мл) уровни L-цитруллин были значительно ниже у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми пациентами. Более того, назначение L-аргинина было связано со снижением кровяного давления в обеих группах, более значительным у женщин с ПЭ.

Эти данные поддерживают гипотезу о том, что ПЭ характеризуется дисфункцией пути превращения L-аргинина в NO и суперчувствительностью периваскулярных клеток гладкой мышцы к релаксирующим агентам.

Синдром ограничения роста плода (СОРП) является результатом сниженного кровоснабжения, приводящего к ограничению доступа кислорода и нутриентов, необходимых для роста плода. Патогенез этого состояния до настоящего времени также остается до конца не выясненным, видимо, поэтому до сих пор не разработано какого-либо эффективного лечения этой патологии. Вероятно, что NO должен играть важную роль в профилактике и лечении этого состояния, поскольку может способствовать улучшению маточно-плацентарного кровообращения, увеличивать кровоснабжение плода [9, 18]. Как показано некоторыми авторами, во втором триместре у беременных, у которых впоследствии развивался СОРП, уровни NO в амниотической жидкости были ниже, чем в контрольной группе. В исследованиях P. Sieroszewski и соавторов (2004), K. Rytlewski и соавторов (2006), N. Zhang и соавторов (2007),

посвященных влиянию L-аргинина на внутриутробное состояние плода у пациенток с ПЭ, было установлено, что он способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и значительному снижению индекса пульсации пупочной артерии после введения L-аргинин 3 г/сут. Терапия L-аргинином способствовала существенному увеличению индекса пульсации средней мозговой артерии и церебро-плацентарного коэффициента и заметному снижению систоло-диастолического соотношения, пульсового индекса и индекса резистентности [7]. Продолжительность беременности и оценка новорожденных по шкале Апгар также была выше в группе лечения. Масса новорожденных от матерей, получавших L-аргинин, была на уровне контрольной группы ($2,9 \pm 0,3$) по сравнению с ($3 \pm 0,3$) кг, $p = 0,18$) и существенно выше, чем в группе стандартной терапии ($2,7 \pm 0,3$) кг, $p = 0,006$) без включения в схему лечения L-аргинина.

В сообщениях, касающихся L-аргинина, заслуживает внимания информация, что долгосрочное назначение NO доноров не влияло на концентрацию NO в плазме матери. Sieroszewski и соавторы оценили эффект L-аргинина (3 г/сут) в лечении женщин, чья беременность осложнилась СОРП. В результате и рассчитанный при УЗИ предполагаемый вес плода и фактический вес при рождении значительно повышались. Фактически, акселерация эмбрионального развития была зарегистрирована в группе с лечением L-аргинином в сравнении с нелечеными пациентками [21]. Xiao и Li назначали L-аргинин (20 г в/в ежедневно) беременным с асимметричной формой СОРП вплоть до завершения беременности. Средний вес при рождении был значительно выше в группе, получавшей поддержку L-аргинином по сравнению с беременными, принимавшими плацебо [22].

Таким образом, возможность применения L-аргинина как донатора оксида азота при лечении и профилактики критических состояний в акушерстве, является очевидным и требует дальнейшего изучения.

В воспалительной реакции, ответственной за созревание шейки матки, оксид азота выполняет роль вазодилатора и способствует изменениям сосудистой проницаемости. NO активизирует металлопротеиназы разрушая волокна коллагена, стимулирует важный процесс в цервикальном созревании — апоптоз гладкомышечных клеток, фибробластов и вызывает секрецию IL-8 и эластазы в тканевой культуре шейки матки [7]. Он также является веществом конечного метаболического пути, при реализации которого завершается процесс созревания шейки матки, к тому же эта молекула имеет отношение к биосинтезу простагландинов — еще одной важнейшей системе, которой отводится фундаментальная роль в подготовке шейки матки к родам.

Местное применение NO донора — нитропруссид натрия (НН) приводило к эффективно-

му созреванию шейки матки морских свинок [6]. Эндогенная система синтеза NO присутствует в пределах шейки матки женщин, и созревание шейки матки в конце беременности связано с повышением экспрессии индуцируемых форм синтаза оксида азота; напротив, снижение продукции NO связывается с перенесенной беременностью.

Доноры оксида азота оказались полезными при попытках индуцировать предродовую трансформацию шейки матки беременных женщин. У женщин с искусственным абортom в первом триместре нитропруссид натрия уменьшал активность сокращений шейки матки *in vitro*.

В недавнем рандомизированном исследовании в сравнительном аспекте были изучены результаты индукции родов при перенесенной беременности с предварительным назначением для созревания шейки матки изосорбита мононитрат (ИМН) или плацебо и последующим введением простагландинов либо проведением амниотомии женщинам, у которых не развилась регулярная родовая деятельность. Число женщин, вступивших в роды после назначения ИМН, было больше, чем в группе с плацебо [5].

Одни и те же биохимические медиаторы в организме беременной женщины вызывают различные биологические эффекты в различных тканях-мишенях. Так, в шейке матки NO и PGE₂, взаимодействуя, способствуют созреванию шейки матки, тогда как в миометрии NO препятствует сокращению миоцитов, и возможно играет фундаментальную роль в сохранении беременности.

Из-за способности NO вызывать расслабление гладкой мышцы были предприняты попытки использовать доноры NO в качестве токолитиков. Rowlands и соавторы сообщили, что лечение самопроизвольных преждевременных родов трансдермальным глицерил тринитратом (ГТН) 5 мг/сут заканчивалось прекращением сокращений матки, а также закрытием и удлинением шейки матки. Аналогичным образом Haghighi и соавторы продемонстрировали, что изосорбита динитрат являлся безопасным и эффективным токолитическим средством в 70 % изученных случаев преждевременных родов [14].

Целью недавнего рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования стало изучение безопасности и эффективности ГТН как токолитика в сравнении с плацебо, которые назначались женщинам между 24 и 32 неделями беременности. В группе вмешательства женщинам в течение двух последовательных 24-часовых периодов назначался пластырь, содержащий 10 мг ГТН. В случаях, когда сокращения матки сохранялись через 1 час после первой дозы, назначалась вторая доза 10 мг. Среди пациенток, получивших ГТН, риск развития неонатальной заболеваемости был снижен на 79 %. Кроме того, лечение донорами NO обнаружило тенденцию снижения риска родов на сроках до 28 недель по сравнению с плацебо. Проведенные исследования [16, 17] показыва-

ли эффективность и безопасность доноров NO для профилактики преждевременных родов.

Таким образом, несмотря на то, что использование доноров NO при различных акушерских состояниях к сегодняшнему дню не достаточно систематизировано, накопленная информация позволяет нам рассматривать их в качестве хорошего инструмента при лечении пациенток с критическими инцидентами в акушерстве.

С тех пор, когда в 1992 г. в журнале «Science» оксид азота был назван «Молекулой года» [15], в области перинатологии было выполнено большое число клинических исследований. Некоторые из них были направлены на изучение уже известных эффектов этого медиатора на сердечно-сосудистую систему и гладкие мышцы, тогда как в других проводилось изучение возможности клинического применения доноров NO с учетом их уникального действия, направленного на изменение анатомической структуры шейки матки.

Таким образом, представленный обзор о роли оксида азота в возникновении эндотелиальной дисфункции при различных критических ситуациях в акушерстве и коррекции этих нарушений донорами оксида азота показывают безопасность и эффективность применения L-аргинина в исследованиях, охвативших сотни беременных женщин и их плодов. В настоящее время в Узбекистане препарат L-аргинина — Тивортин («Юрия-Фарм», Украина) используется в различных областях медицины (кардиологии, анестезиологии-реаниматологии, акушерстве-гинекологии, нефрологии, пульмонологии, педиатрии и т.д.), а также включен в ряд проводимых и запланированных исследований, имеющих целью дальнейшее изучение безопасности и эффективности донаторов оксида азота при различных акушерских состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головченко Ю. И., Трешинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina*, (2008). — 11: 38–40.
2. Степанов Ю. М., Кононов И. Н., Журбина А. И., Филиппова А. Ю. Аргинин в медицинской практике. *Журн. АМН України*, (2004). — № 10 (1): 340–352.
3. Buger R. H. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.*, 137: 1650S–1655S.
4. Bryan N. S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience*, (2009). — 14: 1–18.
5. Bullarbo M., Orrskog M. E., Andersch B., Granstrom L., Norstrom A., Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: A randomized controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007;196: 50.e1–5.
6. Chwalisz K., Ciesla I., Garfield R. E. Inhibition of nitric oxide (NO) synthesis induces preterm parturition and pre-eclampsia-like conditions in guinea pigs. 41st Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation; 1994. Abstract A36.
7. Denison F. C., Calder A. C., Kelly R. W. The action of prostaglandin E₂ on the human cervix: Stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1999; 180: 614–620.

8. Di Iorio R., Marinoni E., Coacci F., La Torre R., Cosmi E. V. Amniotic fluid nitric oxide and uteroplacental blood flow in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997;104: 1134–1139.
9. Facchinetti F., Saade G. R., Neri I. et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy.* – (2007) . – 26(1): 121–130.
10. Germain A. M., Valdes G., Romanik M. C., Reyes M. S. Evidence supporting a beneficial role for long-term L-arginine supplementation in high risk pregnancies. *Hypertension.* – 2004; 43: e1.
11. Gornik H. L., Creager M. A. Arginine and endothelial and vascular health. *J. Nutr.*, (2004) . – 134: 2880S–2887S.
12. Lubos E., Handy D. E., Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front. Biosci.*, (2009) . – 13: 5323–5344.
13. Haghighi L., Akbarian A. Isosorbide dinitrate for treatment of preterm labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2005;89: 274–275.
14. Koshland D. E. Jr. The molecule of the year. *Science.* – 1992;258: 1861.
15. Leszczynska-Gorzelak B., Laskowska M., Marciniak B., Oleszczuk J. Nitric oxide for treatment of threatened preterm labor. *Int J Gynecol Obstet.* – 001;73: 201–206.
16. Leszczynska-Gorzelak B., Laskowska M., Marciniak B., Oleszczuk J. The use of nitroglycerin as nitric oxide donor for treatment of preterm labour. *Ginekol. Pol.* – 2002;73: 666–671.
17. Luzi G., Caserta G., Iammarino G., Clerici G., Di Renzo G. C. Nitric oxide donors in pregnancy: Fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1999;14: 101–109.
18. Rytlewski K., Olszanecki R., Korbut R., Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia.- (2005) *Eur. J. Clin. Invest.*, 35(1): 32–37.
19. Rowlands S., Trudinger B., Visva-Lingam S. Treatment of preterm cervical dilatation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996;36: 377–381.
20. Sieroszewski P., Suzin J., Karowicz-Bilinska A. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine). *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2004;15: 363–366.
21. Xiao X. M., Li L. P. L-arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2005;88: 15–18.
22. Visek W. J. Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *J. Nutr.* – 1986. 116: 36–46.
23. Wu G., Morris S. M. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.* – 1998 . – 336: 1–17.
24. Yi J., Horky L. L., Friedlich A. L. et al. L-Arginine and Alzheimer's disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, (2009) . – 3: 211–238.
25. Zhang N., Xiong A. H., Xiao X., Li L. P. Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension. *Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – (2007) 27(2): 198–200.