

О.А. Владимиров, Н.І. Тофан

Дослідження ролі системи L-аргінін – NO з метою профілактики та лікування серцево-судинних захворювань вагітних

Проведены исследования, целью которых было изучение возможности использования показателей, характеризующих систему L-аргинин – NO в оценке эффективности санаторно-курортного лечения беременных с сердечно-сосудистой патологией. Проанализирована динамика суточного ритма содержания L-аргинина, суммарных нитритов и нитратов в слюне 58 беременных, из них 20 с метаболической кардиомиопатией, 23 с нейроциркуляторной дистонией и 15 здоровых беременных. В результате обследования обнаружены значительные изменения показателей биологического ритма: длительности цикла, ритма, средне-суточного уровня активности, разницы между максимальным показателем за сутки и среднесуточным уровнем, временем максимальной и минимальной активности. Анализ характера суточных ритмов в динамике санаторно-курортного лечения позволил определить характерные особенности восстановления значений этих параметров.

ВСТУП

Збільшення кількості жінок з екстрагенітальною патологією, тяжкими формами ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду, що призводить до підвищення показників материнської та перинатальної захворюваності й смертності, спонукало проведення численних патологічних та біохімічних досліджень з метою впровадження нових діагностичних і лікувальних методів. Один з таких напрямків – вивчення біорегуляторної системи L-аргінін – оксид азоту. [1, 2, 3, 5]. Ця система бере участь як у фізіологічних процесах організму, так і при різних захворюваннях. Оксид азоту (NO), як біологічно активна речовина та медіатор багатьох біохімічних процесів, почав вивчатися наприкінці 80-х років і був уперше ідентифікований як ендотеліальний релаксуючий фактор [5 – 7] внаслідок своєї вазорелаксуючої здатності. Він синтезуєть-

ся фактично у всіх тканинах, має високу проникну здатність через клітинні мембрани.

Нині повною мірою вивчено метаболізм цього вільного радикалу [10 – 13]. Доведена участь NO у підтримці судинного тону, стабілізації реологічних властивостей крові, у запобіганні агрегації елементів крові, у зменшенні порушень судинної стінки, поліпшенні мікроциркуляції при запальних процесах, ліквідації наслідків метаболічного ацидозу, у регуляції нервової системи як медіатора-збудника амінокислот, та встановлено цитостатичний і цитотоксичний ефект макрофагів, що здійснюється під впливом NO [14]. Цілком логічно, що отримано дані про збільшення секреції NO під час вагітності [5, 6], у зв'язку з появою додаткового кола кровообігу та необхідністю підтримувати потрібну плинність крові при збільшеному об'ємі кровотоку. Є праці

[17], присвячені участі NO у процесах фізіологічної адаптації організму жінки до вагітності, що розвивається. Припускається включення даної системи в механізми розвитку деяких ускладнень вагітності. Відсутність достатньої продукції NO призводить до розвитку гіпоксії в матково-плацентарній сітці мікроциркуляції. В свою чергу, гіпоксична фетоплацентарна вазоконстрикція сприяє пригніченню вироблення NO у мікроциркуляторному руслі, що підтримує гіпертонус міометрія. Крім того, виявилось, що викликане гіпоксією зниження синтезу NO синцитіотрофобластом призводить до матково-плацентарної недостатності, й токсичні продукти окиснювального стресу сприяють маніфестації клініки пізнього гестозу вагітності.

Дослідження, що стосуються ролі системи L-аргінін – NO в патогенезі серцево-судинних захворювань, концентруються в основному на вивченні особливостей впливу на тонус судин, регуляції кровообігу в цілому. Нині широко відомі та застосовуються як інгібітори синтезу NO, так і його стимулятори, а також донори. Біологічна дія NO щодо розвитку вагітності вимагає подальшого детального вивчення та відкриває нові перспективи у розвитку сучасних методів діагностики та терапії, спрямованих на поліпшення показників перинатології та материнської захворюваності.

Мета нашої роботи – вивчення хронобіологічних показників біорегуляторної ланки системи L-аргінін – NO для оцінки ефективності немедикаментозних методів санаторно-курортного лікування вагітних.

МЕТОДИКА

Стан системи L-аргінін – NO оцінювали за їх вмістом у слині (як метод, що менше травмує), враховуючи наявність кореляції між вмістом вільного L-аргініну та су-

марних нітритів і нітратів у сироватці крові та слині [6, 15, 18].

Нестимульовану змішану слину збирали з порожнини рота чотири рази протягом однієї доби (о 8.00, 12.00, 16.30, 20.00). Для зменшення впливу бактеріальної флори на вміст NO порожнину рота двічі промивали стерильним фізіологічним розчином.

Дослідження проводили за загальноприйнятою уніфікованою методикою хронобіологічних досліджень [8].

Вміст вільного L-аргініну визначали спектрометрично за методом Коренмана [9] у нашій модифікації, вміст сумарних нітритів і нітратів (NOx) – спектрофотометрично [19]. Значення досліджуваних величин виражали в мікромолях на 1 л. За одержаними результатами розраховували: тривалість ритму; середньодобовий рівень активності, різницю між максимальним показником за добу і середньодобовим рівнем, час максимальної та мінімальної активності.

Дослідження проводили в динаміці вагітності (II і III триместри). Проаналізовано особливості добового ритму вмісту L-аргініну та сумарних нітритів і нітратів у слині 58 вагітних, з них у 20 – з метаболічною кардіоміопатією, 23 – з нейроциркуляторною дистонією і у 15 здорових вагітних. Середній вік вагітних (27,6±2,1) роки. За віковими показниками та строком вагітності групи відповідали вимогам для статистичного порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень виявлено, що в II триместрі вагітності вміст L-аргініну у жінок із захворюваннями серцево-судинної системи достовірно нижчий, ніж у здорових. При цьому найнижчий показник спостерігався у жінок з метаболічною кардіоміопатією, найвищий, але менший, ніж у здорових, у вагітних з ней-

роциркуляторною дистонією. У III триместрі вагітності вміст L-аргініну у хворих вагітних залишався також достовірно нижчим порівняно з відповідними показниками у здорових. Відзначено тенденцію до зниження концентрації L-аргініну порівняно з показниками в II триместрі у вагітних з нейроциркуляторною дистонією та метаболічною кардіоміопатією в той час, як у здорових вагітних вміст L-аргініну зі збільшенням терміну вагітності залишається незмінним (табл. 1).

Вміст оксиду азоту у всіх хворих у II триместрі вагітності значно перевищує значення цього показника у здорових. Вміст NO, на відміну від L-аргініну, мав тенденцію до підвищення в III триместрі вагітності. У здорових жінок вміст NO у динаміці вагітності суттєво не змінювався.

Аналіз характеру хронограми добового ритму вмісту L-аргініну в слині жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявив чіткий добовий ритм коливань з періодом 24 год початковим рівнем 41,16 мкмоль/л ± 5,85 мкмоль/л. Час максимальної активності реєструвався близько 16.00 (рис. 1).

Аналіз добової кривої вмісту сумарних нітритів і нітратів у слині цих жінок також виявив чіткий характер ритму з мінімумом близько 4.00.

Значення мінімального вмісту продуктів перетворення NO становило 73,12 мкмоль/л ± 9,53 мкмоль/л, а максимального значення воно сягло близько 17.00, що практично відповідає часу максимальної активності для попередника оксиду

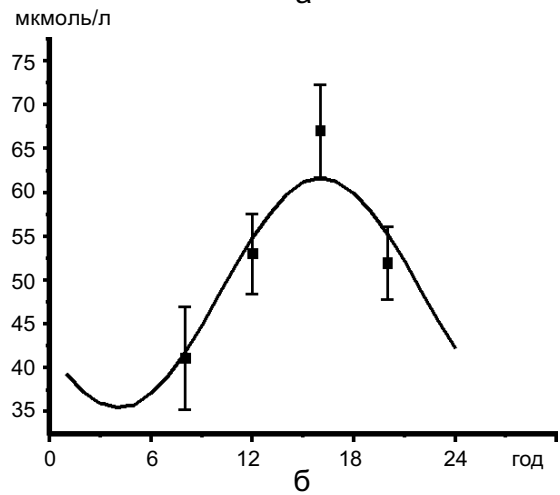
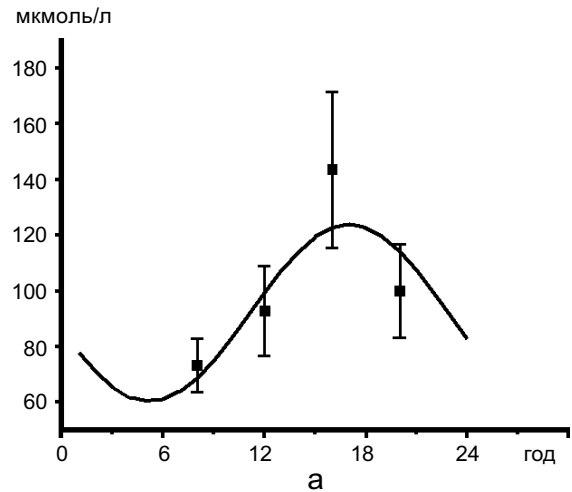


Рис. 1. Хронограма добового ритму вмісту, сумарних нітритів і нітратів (а) і L-аргініну (б) у слині практично здорових вагітних.

азота. Цей факт дозволяє припустити, що досліджувана біорегуляторна система бере участь в адаптаційно-компенсаторних процесах організму жінки за умов фізіологічного перебігу вагітності.

Вміст L-аргініну та оксиду азоту (мкмоль/л) у вагітних із серцево-судинними захворюваннями у II та III триместрах вагітності

Захворювання	II триместр		III триместр	
	L-аргінін	Оксид азоту	L-аргінін	Оксид азоту
Контроль (здорові вагітні)	43,16±1,38	20,03±2,14	43,13±1,7	20,08±2,14
Нейроциркуляторна дистонія	35,06±2,01*	26,87±3,01*	32,12±2,18*	30,91±1,6*
Метаболічна кардіоміопатія	28,43±2,4*	32,14±2,15*	27,09±1,66*	33,17±1,64*

* P<0,05 порівняно з контролем.

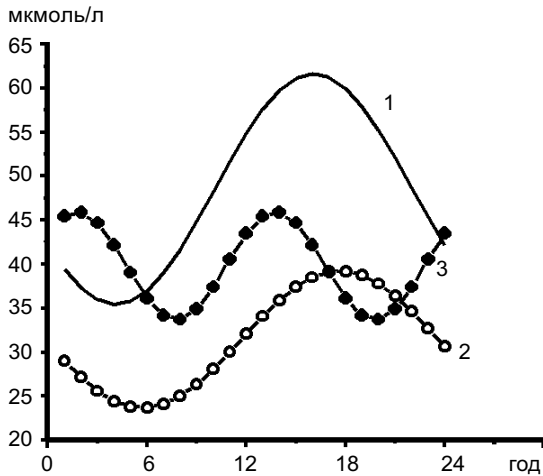


Рис. 2. Добовий ритм вмісту L-аргінину у сліні вагітних з серцево-судинною патологією до лікування: 1 – контроль, 2 – вагітні з нейроциркуляторною дистонією, 3 – вагітні з метаболічною кардіоміопатією.

У сліні вагітних жінок з серцево-судинною патологією виявлено значні зміни показників ритму вмісту вільного L-аргінину, сумарних нітритів і нітратів: тривалості ритму, середньодобового рівня активності, величини різниці між максимальним показником за добу і середньодобовим рівнем, часу максимальної та мінімальної активності (рис. 2 – 3).

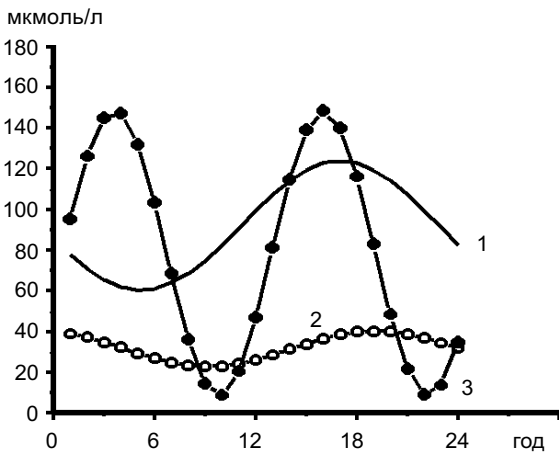


Рис. 3 Добовий ритм вмісту сумарних нітритів і нітратів у сліні вагітних з серцево-судинною патологією до лікування: 1 – контроль, 2 – вагітні з нейроциркуляторною дистонією, 3 – вагітні з метаболічною кардіоміопатією.

У вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи при метаболічній кардіоміопатії і при нейроциркуляторній дистонії протягом доби вміст вільного L-аргінину був значно нижчим, ніж у здорових вагітних (див. рис. 2). Можна припустити, що дефіцит L-аргінину – амінокислоти, з якої синтезується NO, є важливим фактором, який зумовлює низький вміст NO – одного з основних регуляторів судинного тонуусу – у вагітних з метаболічною кардіоміопатією (див. рис. 3) і значні добові коливання вмісту оксид азоту при нейроциркуляторній дистонії.

Враховуючи основні патогенетичні механізми розвитку нейроциркуляторної дистонії та метаболічної кардіоміопатії, нами розроблено комплекс диференційованого санаторного лікування вагітних з нейроциркуляторною дистонією, направлений на нормалізацію порушених процесів у центральній нервовій системі та поліпшення гемодинаміки. Диференційована програма включає базисну терапію для всіх вагітних з нейроциркуляторною дистонією та диференційовану терапію з урахуванням форми захворювання і особливостей його перебігу.

У разі нейроциркуляторної дистонії вид санаторного лікування зумовлений її формою (гіпертонічна, гіпотонічна, кардіальна). Програми докорінно відрізняються видом ванн, характером медикаментів, що вводяться електрофоретичним шляхом, електрофізичними процедурами і їх дозуванням.

Комплекс санаторного лікування вагітних з метаболічною кардіоміопатією включав базисну терапію, а також диференційоване лікування залежно від порушення скоротливої функції міокарда.

Аналіз характеру добових ритмів вмісту L-аргінину і сумарних нітратів і нітритів у динаміці санаторно-курортного лікування у вагітних з серцево-судинною патологією дозволив встановити характерні особливості динаміки цих показників (рис. 4 – 5).

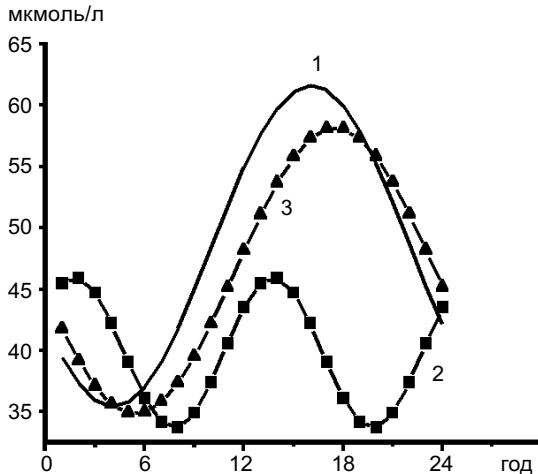


Рис. 4. Хронограми добового ритму вільного L-аргініну у слині вагітних з нейроциркуляторною дистонією: 1 – контроль, 2 – до лікування, 3 – після лікування.

Відзначено відновлення після лікування добового ритму вільного L-аргініну та нормалізацію значень показників середньодобового рівня активності, амплітуди коливань і часу фіксування максимальної та мінімальної активності у вагітних з метаболічною кардіоміопатією, що свідчить про відсутність відмінностей значень цих показників порів-

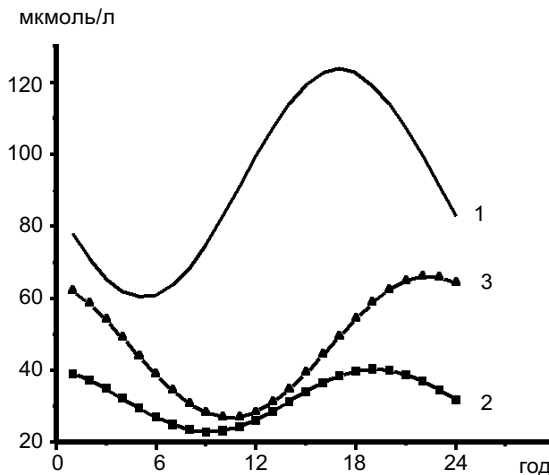


Рис. 5. Хронограми добового ритму сумарних нітритів і нітратів у слині вагітних з нейроциркуляторною дистонією: 1 – контроль, 2 – до лікування, 3 – після лікування.

няно з аналогічними величинами у здорових вагітних. Період коливань добового ритму у динаміці проведеного курсу санаторного лікування для сумарних нітритів і нітратів не змінився. Не було виявлено також змін середньодобового рівня активності.

Аналіз хронограм добового ритму у жінок з нейроциркуляторною дистонією виявив підвищення в 1,2 раза вмісту вільного L-аргініну і в 1,4 раза – NO.

ВИСНОВКИ

При серцево-судинній патології у вагітних виявлено порушення добового ритму вмісту вільного L-аргініну і сумарних нітритів і нітратів, а саме: низькоамплітудна хронограма L-аргініну, високоамплітудне коливання середньодобового вмісту нітритів, нітратів, зниження середньодобового рівня активності.

При аналізі результатів, отриманих під час хронобіологічного дослідження біорегуляторної системи L-аргінін – NO у динаміці лікування нами встановлено істотні зміни показників добових ритмів, які на наш погляд, слід розцінювати як адаптаційну перебудову в організмі вагітної після проведення санаторного лікування з використанням диференційованого підходу при різних формах захворювання серцево-судинної системи.

Отримані результати свідчать про доцільність використання показників добових ритмів, які характеризують систему L-аргінін – NO, в оцінці ефективності проведеної терапії.

A.A.Vladimirov, N.I.Tofan

THE L-ARGININ/NO SYSTEM PARTICIPATION IN CARDIOVASCULAR DISEASES PREVENTION AND TREATMENT IN PREGNANT WOMEN.

Investigations on using of index possibilities of L-arginin/NO system in evaluation of sanatorium-resort treatment effectiveness of pregnant with cardiovascular disorders were conduct-

ed. It was analyzed the dynamics of twenty four hour cycle rhythm of L-arginin and total nitrites and nitrates contance in saliva of 58 pregnant, 20 of which were suffering from metabolic cardiomiopathy, 23-from neurocirculatory dystonia and 15 were healthy pregnant. As the result of examination there were found out considerable changes of parameter values of biological rhythms: duration of rhythm, average twenty four hour cycle range of activity, amount of difference between max index per twenty hour cycle and average index per twenty hour cycle, period of max and min activity. Analysis of tendencies of twenty four hour cycles rhythms concerning dynamics of sanatorium-resort treatment will give possibility to define characteristic features of recovering values of this parameter.

Clinical sanatorium "Zovten", Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арушанян Э.Б. Хронофармакотерапия заболеваний // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1992. – № 2. – С. 75 – 77.
2. Гоженко А.Л., Манасова Г.С., Зелинский О.О. До питання про роль азоту оксиду в патогенетичних механізмах формування фетоплацентарної недостатності // Вісн. акушерів-гінекологів України. – 1999. – №1. – С. 38 – 39.
3. Гуськова Т.А., Либерман С. С. Значение хронобиологии для фармакологических и токсикологических исследований // Фармакология и токсикология. – 1987. – № 4. – С. 111 – 116.
4. Зелинский А.А., Манасова Г.С. Клиническое значение комплексного определения нитратов при различных осложнениях беременности // Пробл. медицины. – 1998 – №2. – С.28 – 29.
5. Зелінський О.О., Манасова Г.С. Про роль системи L-аргінін – оксид азоту в функціональному стані фето-плацентарного комплексу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 3. – С. 117 – 120.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М, 200. – № 4. – С. 16 – 20.
7. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. К проблеме управления биоритмами организма // Клин. медицина. – 1996. – №8. – С. 4 – 6.
8. Коренман И.Н. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. – М.: Симия 1975. – 80 с.
9. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М, 199. – № 1. – С. 49 – 55.
10. Манухина Е.Б., Машина С.Ю., Смирин Б.В. и др. Оксид азота и адаптация к гипоксии // Физиол. журн. – 2001, 47, № 1. – С. 28 – 35.
11. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1996. – №1. – С.34 – 39.
12. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. – М.: Медицина, 1989. – 250 с.
13. Писарева С.М., Ткаченко В.Б., Могилевська С.І. Клініко-параклінічні прояви при еклампсії залежно від рівня оксиду азоту та його прекурсора L-аргініну в біосубстратах вагітних // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 196 – 198.
14. Ткаченко М. М. Оксид азоту та судинна регуляція // Журн. АМН України. – 1997. – 3, №2. – С.241 – 254.
15. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
16. Bartha J.L., Comino-Delgado R. Maternal serum nitric oxide levels associated with biochemical and clinical parameters in hypertension in pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1999. – 82, № 2. – P. 201 – 207.
17. Hines T., Mifflin S.W. Nitric oxide mediation of cardiac receptor reflex in the pregnant rat // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – 177, № 6. – P. 1502 – 1508.
18. Lyall F., Young A., Greer I.A Nitric oxide concentration are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia // Amer. J.Obstet. Gynecol. – 1995. – 173. – P.714 – 718.
19. The interaction of nitric and superoxide in the human fetoplacental vasculature // Amer. J.ObstelGynecol. – 1995. – 172, № 1 – P. 53.
20. Zetterquist W. Salivary contribution to exhaled nitric oxide // Eur.Respic.J. – 1999. – 13, №2. – P. 327-333.

Клін. санаторій "Жовтень" ЗАТ "Укрпрофоздоровниця", Київ