

Тівортін (L-аргінін) для профілактики порушень гестаційної перебудови спіральних артерій матки

Формування матково-плацентарного кровотоку, який має ключове значення для нормального розвитку плода, відбувається за рахунок реконструкції та скоординованого росту всього маткового кровообігу та появи нового судинного органу плода – плаценти. У статті розглянуто особливості гестаційної перебудови спіральних артерій матки під час вагітності, роль метаболізму аргініну та оксиду азоту у процесах ремоделювання судин, а також зміни трансформації артерій при преєклампсії. Ключові слова: гестаційна перебудова спіральних артерій, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція, преєклампсія, L-аргінін.

Гестаційна перебудова спіральних артерій: норма та патологія

Глибока плацентация у людини вимагає фізіологічної трансформації спіральних артерій у матково-плацентарні судини (рис. 1). У цей процес залучається м'язовий шар (сполучна зона) спіральних артерій і відбувається шляхом інвазії трофобластів у стінку судини, що призводить до повної втрати структури артерій і відкладення фіброзної тканини. Внаслідок цього відбувається атрофія м'язового шару й втрата здатності судин до скорочення [1]. У результаті спіральні артерії втрачають свою здатність до скорочення, що сприяє зменшенню судинного опору і збільшенню кровотоку [2].

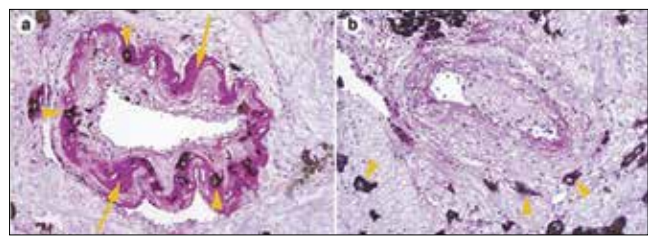


Рис. 1. Трансформовані (а) та нетрансформовані (б) спіральні артерії міометрія (Espinoza J. et al., 2006)

До реконструкції спіральні артерії мають високий опір та інтактний ендотелій. У процесі їх ремоделювання структура судин змінюється із втратою судинних клітин, а це збільшує розміри артерій і знижує їх опірність.

Відсутність або неадекватні фізіологічні зміни спіральних артерій призводять до обмеження плацентарного кровотоку у вагітних, що може спричинити затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода та преєклампсію [3].

Роль NO у регуляції матково-плацентарного кровообігу

Оксид азоту (NO) – одна з найбільш плейотропних сигнальних молекул на системному та клітинному рівнях, що бере участь у регуляції судинного тону, клітинному диханні, проліферації. Саме NO відіграє активну роль у розвитку плаценти й являє собою основний вазодилататор цієї тканини (рис. 2).

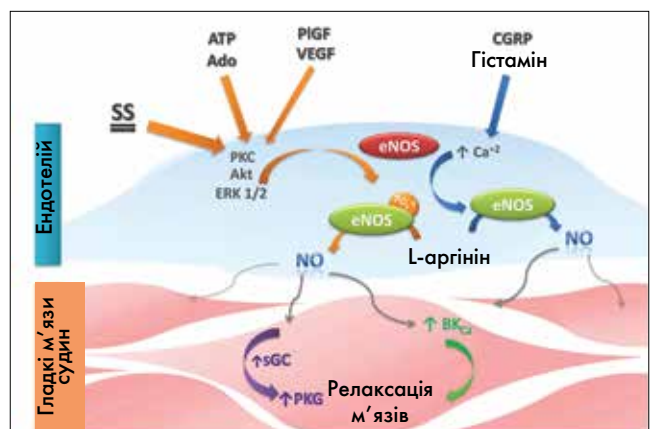


Рис. 2. NO-залежна вазодилатація у плаценті (Krause B.J., 2011)

Судинорозширювальні ефекти NO у плацентарних судинах можуть бути індуковані через: а) активацію білкових кіназ PKC, Akt і ERK1/2 при напрузі зсуву (SS) або під впливом аденозину (Ado), аденозинтрифосфату (АТФ, ATP), фактора росту ендотелію судин (VEGF) або плацентарного фактора росту (PIGF); б) підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, індукованої кальцитонін-ген-зв'язаним пептидом (CGRP) та гістаміном. Обидва шляхи активують ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), що призводить до вироблення NO, який дифундує до сусіднього шару гладкої мускулатури. Екзогенний NO або надмірна експресія гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) індукують проліферацію клітин ендотелію та ангиогенез. Навпаки, інгібування NOS або делеція гена eNOS супроводжується дефіцитним ангиогенезом ембріона та плаценти. Крім того, NO індукує проліферацію в ендотеліальних клітинах плода і регулює калібр центральних судин.

Активність основних молекулярних медіаторів ангиогенезу, фактора росту ендотелію судин (VEGF) та рівень ангіопоетину залежать головним чином від синтезу NO. Показано, що NO

індукує експресію та функцію білка клітинної адгезії ендотелію судин VE-кадгерину, змінюючи стабільність і проникність ендотелію [4].

Біосинтез NO: роль L-аргініну у фізіологічній перебудові судин плаценти

Біосинтез NO відбувається з L-аргініну – фізіологічно активного ізомеру аргініну (на відміну від D-ізомеру) під дією ферменту NO-синтази (рис. 3).

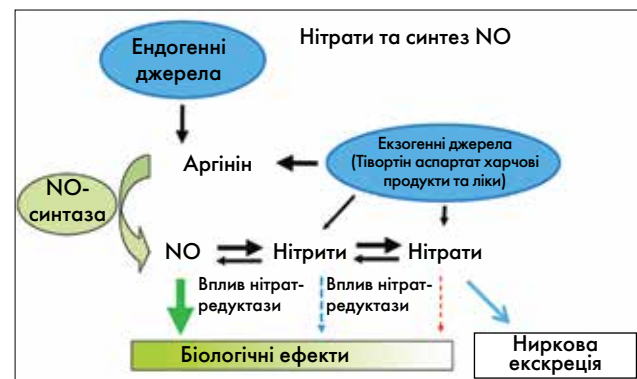


Рис. 3. Біосинтез NO та нітратів з L-аргініну (Weckman A., 2019)

Саме завдяки достатній кількості тканинного L-аргініну у плаценті підтримується адекватна генерація NO. Тому при низькій біодоступності L-аргініну знижується активність NO й підвищується окислювальний стрес. Менша NO-залежна вазодилатація та надлишкове утворення реакційноздатних видів кисню зумовлює погану перфузію плаценти при преєклампсії [5].

Дослідження показують, що розвиток ранньої преєклампсії пов'язаний із змінним метаболізмом NO і/або його синтезом. Знижені концентрації L-аргініну та L-гомоаргініну, які є субстратом для NO-синтази, можуть призвести до порушення синтезу NO. Рання преєклампсія асоціюється з порушенням трофобластної інвазії материнських спіральних артерій, зменшенням плацентарної перфузії та обмеженням росту плода (рис. 4).

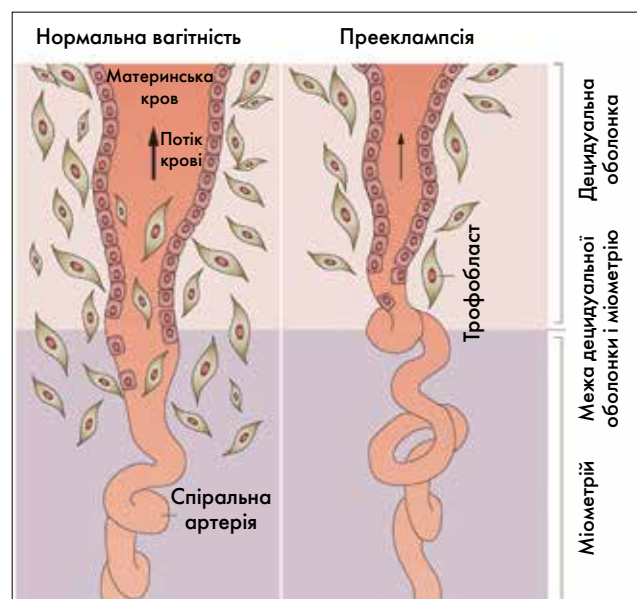


Рис. 4. Порушення фізіологічної трансформації спіральних артерій при преєклампсії (Moffett-King A. et al., 2020)

За нормальної вагітності відбувається фізіологічна трансформація міометриального сегмента спіральної артерії. Клітини трофобласту поширюються як на децидуальний сегмент, так і на третину міометриального сегмента спіральної артерії. Ендотелій руйнується трофобластами, внаслідок чого артерії перетворюються на ширококаліберні судини.

Натомість у вагітних із преєклампсією ключовою особливістю, пов'язаною з порушенням фізіологічної трансформації спіральних артерій, є відсутність інвазії трофобластів у міометричний сегмент спіральної артерії. Внаслідок цього не відбувається трансформації кровоносних судин, що призводить до звуження спіральних артерій та зменшення плацентарної перфузії.

Преєклампсія як результат відсутності ремоделювання спіральних артерій матки

Преєклампсія вражає приблизно 2-8% усіх вагітних жінок у світі й є одним із найпоширеніших медичних ускладнень під час вагітності [6]. При преєклампсії гіперперфузія плаценти призводить до зміни васкуляризації ворсин хоріона, кальцифікації, атерозу, інфаркту, тромбозу та некрозу.

Аномалії кровоносних судин викликають гіпоксію, що може призвести до облітеруючого ендартеріїту. Внаслідок цього клітини гладкої мускулатури мігрують до інтимної оболонки судин і зазнають проліферації, що характеризується потовщенням інтими та, як наслідок, звуженням судин [7]. Зазначені зміни ведуть до порушення кровопостачання плода, внаслідок чого виникає затримка його внутрішньоутробного розвитку (рис. 5). ЗВУР впливає як на захворованість і смертність у період новонародженості, так і на подальший розвиток дитини. Перинатальна захворованість і смертність серед дітей із ЗВУР у 4-8 разів перевищує таку в дітей із масою тіла при народженні, що відповідає терміну гестації. Зазначена патологія є частою причиною розвитку дитячої інвалідності. У більш ніж половини недоношених дітей із ЗВУР у ранньому віці відзначається відставання у фізичному розвитку, у 40-60% – затримка інтелектуального розвитку. У цієї групи дітей існує підвищений ризик розвитку неврологічної патології, такої як дитячий церебральний параліч, епілепсія, розумова відсталість (Гладких О.Ю., Кисляк Г.І., Янчук О.Я., 2011).

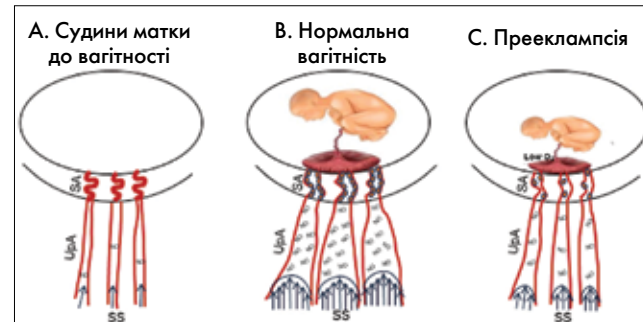


Рис. 5. Зміни артерій матки під час вагітності та при преєклампсії (Mandala M., 2020)

За нормальної вагітності відбувається глибока цитотрофобластна інвазія спіральних артерій (SA), завдяки чому останні розширюються, і збільшується напруга зсуву (SS) в артеріях вище (UpA). У результаті збільшується вироблення NO та відбувається додаткова вазодилатація. Гіпоксія плаценти (низький рівень кисню) при преєклампсії є результатом порушення адаптації судин до вагітності, що призводить до ЗВУР плода.

Ефективність застосування Тівортину для профілактики преєклампсії

Тівортін аспарат (L-аргінін) діє як попередник NO і може запобігати виникненню гестозу. Він покращує процеси ремоделювання спіральних маткових артерій, які порушуються при гестозі [6], тому призначення L-аргініну сприяє зменшенню товщини спіральних артерій та збільшенню їх діаметра [7].

Відповідно до даних досліджень (Han L. et al., 2014; Li Z., 2017), концентрація аргініну значно знижена у жінок із преєклампсією, а система біосинтезу NO з L-аргініну зазнає дисрегуляції. Гіпертонія, протеїнурія та ураження ниркових клубочків можуть виникати через пригнічення синтезу NO. Таким чином, додаткове введення Тівортину (L-аргініну) під час вагітності зменшує ризик розвитку преєклампсії [8].

Крім того, враховуючи той факт, що окислювальний стрес може відігравати ключову роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та гестозу під час вагітності, призначення Тівортину як донатора оксиду азоту може сприяти покращенню внутрішньоплацентарного кровообігу [8].

Ремоделювання спіральних артерій матки є ключовим етапом формування нормального матково-плацентарного кровообігу. Порушення цього процесу ведуть до розвитку преєклампсії та ЗВУР плода. Причиною цих ускладнень вагітності може бути недостатній біосинтез оксиду азоту в умовах дефіциту L-аргініну. Корекція його недостатності дозволяє зменшити ризики розвитку ендотеліальної дисфункції та гестозу під час вагітності.

Література

- Thilagathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:7-9. doi: 10.1002/uog.17378.
- Osol G. and Mandala M. Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. *Physiology* (Bethesda). 2009 Feb; 24: 58-71. doi: 10.1152/physiol.00033.2008
- Jurado S., Kaelly Saraiva K., Cauane Marceliano C., Vanessa Souza V. and Izabela Vieira I. Maternal and Fetal Complications Due to Decreased Nitric Oxide Synthesis during Gestation. *Complications of Pregnancy*, Hassan Abduljabbar. IntechOpen. June 12th 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85383.
- Krause B.J. et al. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta* 32 (2011) 797e805. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.025.
- Noris M. et al. L-arginine Depletion in Preeclampsia Orients Nitric Oxide Synthase Toward Oxidant Species. *Hypertension*. 2004;43:614-622. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000116220.39793.c9.
- Khalil A.A., Tsikas D., Akolekar R., Jordan J. & Nicolaides K.H. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homocysteine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study. *Journal of Human Hypertension* volume 27, p. 38-43 (2013). https://doi.org/10.1038/jhh.2011.109.
- Weckman A. et al. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Advances in Nutrition* 10(5) May 2019. DOI: 10.1093/advances/nmz015.
- Soetrisno S., Sulistyowati S., Wibowo A.S. L-arginine improves uterine spiral arterial wall thickness in mouse models of preeclampsia. *Universa medicina*. May-August, 2017 Vol. 36 – No. 2. DOI: 10.18051/UnivMed.2017.v36.131-137 pISSN: 1907-3062 / eISSN: 2407-2230.

Підготувала Анастасія Романова

Тівортін, р-н для інфузій. Склад: 4,2 г аргініну гідрохлориду. Фарм. група. Амінокислоти. Код АТХ B05X B01. Тівортін аспарат, р-н для перорального застосування. Склад: 5 мл містять L-аргініну аспартату 1 г. Фарм. група. Амінокислоти. Код АТХ C01E. Фарм. властивості. Виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну активність. Є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі). Побічні реакції. Гіпертермія, відчуття жару, сухість у роті, нудота, зміни в місці введення, включаючи гіперемію, відчуття свербіжжю, реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія та ін. РП МОЗ України № UA/9941/01/01, № UA/8954/01/01. * Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.