

©С.М. Геряк, І.Є. Гуменна

**ВАГІТНІСТЬ І АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ  
МЕХАНІЗМІВ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ СИСТЕМИ  
МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України"*

**ВАГІТНІСТЬ І АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ СИСТЕМИ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).** В огляді систематизовано і проаналізовано основні причини розладів центральної та матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних з артеріальною гіпертензією, зокрема роль порушень функції ендотелію. Зібрано та оцінено згідно потреб сьогодення світовий досвід корекції порушень центральної та матково-плацентарної гемодинаміки.

**БЕРЕМЕННОСТЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМАМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА СИСТЕМЫ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).** В обзоре систематизированы и проанализированы основные причины расстройств центральной и маточно-плацентарной гемодинамики у беременных артериальной гипертензией, в частности роль нарушений функции эндотелия. Собрано и оценено согласно потребностям настоящего мирового опыт коррекции нарушений центральной и маточно-плацентарной гемодинамики.

**PREGNANCY AND HYPERTENSION: APPROACHES TO PATHOGENIC MECHANISMS OF FUNCTIONAL RESERVES SUPPORT OF UTEROPLACENTAL HEMODYNAMICS SYSTEM ( LITERATURE REVIEW).** The review systematizes and analyzes the main causes of disorders of the central and uteroplacental hemodynamics in pregnant women with hypertension, including the role of endothelial dysfunction. The global experience of the central and uterine-placental hemodynamics disorders correction is collected and evaluated according to the needs of today's.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, матково-плацентарна гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, маточно-плацентарная гемодинамика, эндотелиальная дисфункция.

**Keywords :** arterial hypertension, uterine-placental hemodynamics, endothelial dysfunction.

Артеріальна гіпертензія у вагітних залишається однією з найбільш актуальних проблем перинатальної медицини. Частота цього ускладнення досягає 18% [4, 11] і не має тенденції до зниження. В усьому світі вона в значній мірі визначає материнську та перинатальну захворюваність - відповідно 46 до 78 % [3], і смертність - від 10 до 30% з-поміж усієї екстрагенітальної патології [3, 12]. Окрім того, гіпертензію вагітних розглядають як основну причину плацентарної дисфункції та затримки росту плоду, народження дітей з низькою масою тіла [25]. Виношування вагітності та пологи на фоні артеріальної гіпертензії значно погіршують стан здоров'я вагітної жінки, з часом призводять до раннього розвитку та швидкого прогресування ускладнень вагітності [16]. Внаслідок артеріальної гіпертензії формуються важкі ускладнення вагітності, в першу чергу прееклампсія, яка знижує адаптаційні можливості організму вагітної [9, 20]. Не зважаючи на значні досягнення у вивченні етіології, патогенезу та розробки нових методів профілактики та лікування, частка артеріальних гіпертензій у вагітних складає 7-16% і не має тенденції до зниження за останнє десятиріччя [4]. Все це зумовлює підвищений інтерес щодо необхідності подальшого удосконалення методів профілактики та лікування артеріальної гіпертензії у вагітних.

Поряд з цим, в наш час відсутній уявлення про взаємодію центральної та матково-плацентарної гемоди-

наміки, адаптації різних систем життєзабезпечення в материнсько-плодовому комплексі у вагітних з артеріальною гіпертензією. Це призводить до неузгодженості в тактиці ведення таких вагітних різними фахівцями, що перешкоджає проведенню своєчасних та адекватних лікувально-профілактичних заходів [1, 37].

Відомо, що суттєве значення у виникненні гемодинамічних порушень центрального і матково-плацентарного кровообігу становить дисфункція ендотелію [14, 27]. Стан гемодинаміки в значній мірі залежить від судинних ендотеліозалежних факторів вазодилатації та вазоконстрикції, продукція яких тісно пов'язана із гормональним забезпеченням організму [16].

Систематизація вітчизняних та закордонних наукових джерел вказує на необхідність з'ясування ролі маркерів ендотеліальної дисфункції у формуванні генезу фізіологічного та патологічного перебігу вагітності, зокрема, прееклампсії [18].

На сьогодні особливої уваги заслуговують також питання розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення нітрооксидпродукуючої функції ендотеліоцитів у патогенезі як серцево-судинної патології, так і при порушенні матково-плацентарного кровообігу [5]. Порушення функціонального стану ендотелію при порушенні матково-плацентарного кровообігу залишається недостатньо вивченим. Хоча, загальні фактори, котрі можуть зумовлювати розвиток ендотеліальної дисфункції відомі. Це, зокрема, гіпоксія, підвищений вміст

різних біологічно активних речовин (цитокінів, лейкотрієнів та ін.), активація системи перикисного окиснення ліпідів, дисфункція нейрорефлекторних та гуморально-ендокринних механізмів регуляції судинного тону [5, 23].

Водночас у вагітних з АГ показники центральної гемодинаміки варіюють в широких межах, що можна пояснити наявністю різних типів гемодинаміки [23, 24]. Виділяють три типи гемодинаміки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: гіперкінетичний, нормо- або еукінетичний та гіпокінетичний. При гіперкінетичному типі кровообігу підвищення АТ визначається підвищенням хвилинного об'єму. При цьому загальний периферичний опір нормальний або знижений, але не настільки, щоб урівноважити вплив підвищеного хвилинного об'єму. Гіперкінетичний тип гемодинаміки характеризується, також, збільшенням кінцевого діастолічного об'єму, ударного об'єму та фракції викиду. При нормокінетичному типі гемодинаміки гіпертензія зумовлена підвищенням загальним периферичним опором на фоні нормального хвилинного об'єму. Гіпокінетичний тип гемодинаміки характеризується значним підвищенням загального периферичного опору і зниженням ударного об'єму та хвилинного об'єму [21].

На думку більшості дослідників гемодинамічні порушення у функціональній системі "мати-плацента-плід" є провідним патогенетичним механізмом порушення стану і розвитку плода при різних ускладненнях вагітності. При цьому в переважній більшості спостережень гемодинамічні порушення характеризуються універсальністю і однотипністю змін незалежно від стану плода та етіопатогенетичної фактора [4, 11].

При терміні від 18-19 до 25-26 тижнів основним методом діагностики стану гемодинаміки в системі мати-плацента-плід є доплерометрія. Методика доплерометрії передбачає отримання кривих швидкостей кровообігу в судинах матково-плацентарно-плодового кровообігу, обчислення індексів судинного опору (ІДС), аналіз отриманих результатів [15].

Через те, що кількісна оцінка кровообігу по судині досить складна, в акушерстві частіше використовують відносні показники. Найбільш часто використовують такі показники: індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ), систоло-діастолічне відношення (СДВ). Високі значення індексів характеризують підвищений опір кровообігу, низькі значення відображають зниження опору кровообігу. Якщо СДВ - більше 4,4; ІР - понад 0,773, виміряні в середній мозковій артерії починаючи з 22 тижня вагітності, то це свідчить про розвиток у плода порушень кровообігу [18].

За результатами оцінки індексів ставлять різні ступені порушення кровообігу. Існують три ступеня порушення кровообігу[22]:

I СТУПІНЬ:

А - порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодово-плацентарному кровообігу;

Б - порушення плодово-плацентарного кровообігу при збереженому матково-плацентарному кровообігу;

2 СТУПІНЬ: одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу, що не досягають критичних змін (збережено кінцевий діастолічний кровообіг);

3 СТУПІНЬ: критичні порушення плодово-плацентарного кровообігу (відсутність кровообігу або реверсний діастолічний кровообіг) при збереженому або порушеному матково-плацентарному кровообігу.

Якщо в результаті дослідження виявлено порушення кровообігу, то залежно від його ступеня, призначають відповідну терапію або проводять родорозрішення. Враховуючи вплив оксиду азоту та функції ендотелію на стан капілярного русла і центральної гемодинаміки і взаємозв'язок між центральною та матково-плацентарною гемодинамікою, то вивчення впливу ендотеліальної дисфункції, коливань рівня метаболітів оксиду азоту, стану ендогенної інтоксикації є важливим для прогнозу тяжкості порушень кровообігу системи мати-плацента-плід у жінок з артеріальною гіпертензією [2, 4]. Точна оцінка стану функції ендотелію дозволить прогнозувати розвиток загрозливих для вагітної станів (пreekлампсії, еклампсії, неконтрольованої АГ важкого ступеня) [36], прогнозувати розвиток загрозливих для плода станів (дистрес чи СЗРП) [11], підібрати в медикаментозній групі препаратів для лікування АГ у вагітних препарати, котрі мають нефропротекторний ефект, запобігають появі мікроальбумінурії [2, 6], обрати серед лікувальних засобів для терапії артеріальної гіпертензії у вагітних препарати, котрі мають вплив на функцію ендотелію, відновлюють її, таким чином позитивно впливати на матково-плацентарну гемодинаміку.

В структурі причин артеріальної гіпертензії під час вагітності найбільша роль належить гестаційній гіпертензії. Заданими В.І. Медведя та В.В. Камінського [10, 14] - це переважаюча частина всіх гіпертензивних розладів у вагітних: гестаційна гіпертензія - 43 %, пreekлампсія - 27 %, есенціальна гіпертензія - 19 %, пreekлампсія нашарована на попередню гіпертензію - 7 %, вторинна (симптоматична) гіпертензія - 4 %.

Гіпертензію, пов'язану з вагітністю, діагностують та оцінюють за ступенем тяжкості на підставі діастолічного тиску, який більше характеризує периферичний судинний опір і залежно від емоційного стану жінки менше змінюється, ніж систолічний [7, 8]. Для визначення ефективності лікування та дії антигіпертензивної терапії (цільовий рівень АТ) також використовують діастолічний тиск [8].

Антигравітаційне напруження регуляції серцево-судинної системи пресорного спрямування відбивається на регуляції критичної ланки - фетоплацентарному кровообігу [8]. Вважається, що одним з механізмів розриву такого конфлікту регуляцій є ендотелій, котрий забезпечує на органно-тканинному рівні «вислизання» судин фетоплацентарного комплексу з-під системних вазоконстрикторних впливів [13]. Вперше в 1980 р. Furchgott і Zawadzski опублікували в журналі «Nature» повідомлення про роль судинного ендотелію в регуляції судинного тону: вони виявили здатність ізольованої артерії до самостійної зміни свого тону на відповідь на вплив ацетилхоліну без участі центральних (нейрогуморальних) механізмів [36]. Основна роль

## Акушерство та гінекологія

належала ендотеліальним клітинам, котрі вивільняли вазодилатуючу субстанцію. Спочатку її позначили як «ендотелій-релаксуючий фактор», який пізніше був ідентифікований як оксид азоту. На сьогодні з'ясовано, що ендотелій регулює судинний тонус через вивільнення судинорозширяючих і судинозвужуючих факторів. До ендотеліальних факторів дилатації належать: фактор гіперполяризації ендотелію, простагландин 12 (PGS2), монооксид азоту (NO), натрійуретичний пептид С типу, адреномедулін; до факторів констрикції: ендотелін, тромбоксан А2, простагландин F26, ендпероксидази та ін. NO є основним вазодилататором, що перешкоджає тонічному скороченню судин нейронального, ендокринного або локального походження [19, 30]. Основним субстратом для синтезу оксиду азоту є L-аргінін - умовно незамінна амінокислота, вперше виділена в 1886 р. Е. Schulze і Е. Steiger [38], а структура його встановлена Е. Schulze і Е. Winterstein в 1897 р. [39]. Він служить необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул - орнітину, проліну, поліамінів, креатину і агматину [19].

Оксид азоту - потужний периферичний вазодилататор. NO, вивільнений від донаторів, діє таким же чином, як і ендогенно продукований. Здатність гладком'язових судинних клітин утилізувати NO, отриманий екзогенно, називається ендотелій-незалежною вазодилатацією [10].

У дослідженнях R. H. Buger (2007) доведено, що незважаючи на те, що внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну значно вища в порівнянні з плазмою або позаклітинною рідиною, позаклітинний L-аргінін може швидко захоплюватися ендотеліальними клітинами для синтезу NO [13, 29]. Таким чином, дефіцит оксиду азоту є ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції при критичних станах. При низьких концентраціях в плазмі L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію; при середньому рівні концентрації може надавати пряму вазодилатуючу внаслідок стимуляції секреції інсуліну та гормону росту; високі рівні L-аргініну спричиняють неспецифічну вазодилатацію [2, 40].

Починаючи з XXI століття велике число досліджень було присвячено вивченню ролі NO в патофізіології акушерських станів. Донатори оксиду азоту, в останні роки знаходять все більше застосування в клінічній практиці, серед них найбільший інтерес представляє L-аргінін при гіпертензивних порушеннях у вагітних [4, 37]. Ефективність прийому L-аргініну при ускладненому перебігу вагітності встановлена у кількох дослідженнях F. Facchinetti і співавторів (2007) [34].

К. Rytlewski і співавтори [40] у пацієток з преєклампсією встановили значне зниження рівнів САТ. А. М. Germain і співавтори продемонстрували ефективність L-аргініну в покращенні матково-плацентарного кровообігу у жінок з білатеральною виїмкою і високою резистентністю маткової артерії на ранніх термінах вагітності. Після 2 тижневого лікування L-аргініном спостерігалось зниження середнього артеріального тиску та індексу резистентності маткової артерії, покращилася і ендотеліально обумовлена вазодилатація [17, 19].

Результати вивчення вмісту вільного L-аргініну у 99 вагітних з преєклампсією, гіпертонічною хворобою

і вегето-судинною дистонією за гіпертонічним типом у віці від 18 до 40 років в III триместрі вагітності показали, що провідною причиною розвитку гестозу є дисфункція системи L-аргінін / NO і зниження в крові рівня L-аргініну [28].

Синдром затримки росту плода (СЗРП) є результатом зниженого кровопостачання, що приводить до обмеження доступу кисню і нутрієнтів, необхідних для росту плода. Патогенез цього стану до нині також залишається до кінця не з'ясованим, очевидно, тому до цих пір не розроблено ефективного лікування цієї патології. Ймовірно, що NO повинен відігравати важливу роль в профілактиці та лікуванні цього стану, оскільки може сприяти поліпшенню матково-плацентарного кровообігу, збільшувати кровопостачання плода [9, 18].

Як показано деякими авторами, у другому триместрі у вагітних, у яких згодом розвивалась ЗВУР, рівні NO в амніотичній рідині були нижчі, ніж у контрольній групі [41, 44].

Таким чином, можливість застосування L-аргініну як донатора оксиду азоту при лікуванні та профілактиці критичних станів в акушерстві, є очевидним і вимагає подальшого вивчення. В реакції, відповідальній за дозрівання шийки матки, оксид азоту виконує роль вазодилататора і сприяє зміні судинної проникності. NO активізує металопротеїнази руйнуючи волокна колагену, стимулює важливий процес в цервікальному дозріванні - апоптоз гладком'язових клітин, фібробластів і викликає секрецію IL 8 і еластази в тканинній культурі шийки матки [7, 27]. Він також є речовиною кінцевого метаболічного шляху, при реалізації якого завершується процес дозрівання шийки матки, до того ж ця молекула має відношення до біосинтезу простагландинів - системи, якій належить фундаментальна роль у підготовці шийки матки до пологів. Зниження продукції NO пов'язують і з перенесеною вагітністю [5].

Одні й ті ж біохімічні медіатори в організмі вагітної жінки викликають різні біологічні ефекти в різних тканинах-мішенях. Так, в шийці матки NO і PGE2, взаємодіючи, сприяють дозріванню шийки матки, тоді як в міометрії NO перешкоджає скороченню міоцитів, і можливо відіграє фундаментальну роль у збереженні вагітності. Через здатність NO розслабляти гладкі м'язи були зроблені спроби використовувати донатори NO в якості токолітиків. Challis і співавтори [32] повідомили, що лікування передчасних пологів гліцерил тринітратом закінчувалося припиненням скорочень матки, а також закриттям і подовженням шийки матки.

Таким чином, незважаючи на те, що використання донаторів NO при різних акушерських станах до сьогоднішнього дня мало систематизовано, накопичена інформація дозволяє нам розглядати їх як хороший інструмент для лікування пацієток в акушерстві [17, 18].

На жаль, постійна антигіпертензивна терапія не поліпшує наслідки вагітності для плода і, навіть, призводить до збільшення частоти народження дітей з малою масою тіла для гестаційного віку [45]. У цілому, зниження АТ завдяки медикаментозній терапії

може покращувати наслідки вагітності для матері, але не для плода [25, 41]. Постійна антигіпертензивна терапія здатна зменшити частоту прогресування гіпертензії (розвитку тяжкої гіпертензії) та підвищення тяжкості прееклампсії, що розвинулася, але не може запобігти прееклампсії [9, 20].

Препаратом вибору антигіпертензивної терапії під час вагітності є  $\alpha$ -метилдофа через доведену безпечність для плода, у т.ч. і у I триместрі [1, 11].

Вибір препарату для проведення гіпотензивної терапії у вагітних слід проводити з урахуванням варіанту добової кривої артеріального тиску. Найбільш ефективна терапія при тахісистоличному варіанті з застосуванням  $\alpha$ -адреноблокаторів (ефективність - 90 %). Більш низька - при систоліадиастолічному варіанті з використанням препаратів центральної дії - р-адреноблокаторів (близько 50 %) та/або антагоністів кальцію. Брадіадиастолічний варіант відрізняється стійкою резистентністю до терапії [2, 3].

Серед р-блокаторів препаратом, який найчастіше застосовується слабеталол. Може представляти інтерес небіволл [2, 21, 35], як суперселективний бета-блокатор третього покоління з вазодилатуючими властивостями і здатністю модулювати синтез оксиду азоту ендотелієм судин. Не можна ігнорувати, що бета-блокатори не гомогенний клас і що вазодилатуючим бета-блокаторам, таким як целіпролол, карведілол і небіволл не притаманний ряд негативних властивостей, які описані у інших молекул [33]. Небіволл при однаковому зниженні АТ зменшує ЧСС меншою мірою, ніж атенолол, що в поєднанні з периферичною вазодилатцією має якісно кращий вплив на центральний АТ. В лікуванні АГ використання «класичних в-блокаторів» (від атенололу до бісопрололу) спричиняє повернення відбитої хвилі ОЦК в аорту в період систоли, а не в діастолу, що сприяє підвищенню центрального АТ і зменшенню коронарної та периферичної перфузії [41]. Допустимі деякі препарати з групи антагоністів кальцевих каналів (ніфедипін, амлодипін) [1, 33].

Отже, запропоновані сучасні методи лікування і профілактики артеріальної гіпертензії у вагітних не враховують змін центральної гемодинаміки та ендотеліальної дисфункції судин, що може бути причиною високої материнської та дитячої смертності та перинатальних ускладнень. Вище наведені факти стали обґрунтуванням для вивчення ефективності удосконаленої патогенетично обґрунтованої програми терапії та профілактики артеріальної гіпертензії у вагітних шляхом диференційованого лікування порушень центральної та матково-плацентарної гемодинаміки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бухонкина Ю.М., Стрюк Р.И. Изменение плодово-плацентарно-маточного кровотока у беременных с артериальной гипертензией, варианты коррекции. XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». // Сборник материалов конгресса. Москва, 12-16 апреля 2010 г. - С. 59-60.
2. Венцовский Б.М., Витовский Я.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе: Новейший медицинский справочник // Акушерство и гинекология.

Неотложная помощь. – М.: Эксмо, 2008. – Глава 4. – С. 51-83.

3. Вереина Н.К., Чулков В.С., Сеницын С.П., Коробейникова Э.Н. Взаимосвязь конечных метаболитов оксида азота и полиморфизма T-786C промотора гена NO-синтазы с осложненным течением беременности у женщин при артериальной гипертензии // Врач-аспирант. - 2011 - №3 (46). - С. 316 -320.

4. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. // Наказ МОЗ України № 676 від 12.2004. – К., 2004. – С. 4-31.

5. Геряк С. М., Глоба Т. М., Кузів І. Я. Акушерське значення кардіальних та метаболічних факторів ризику у вагітних із артеріальною гіпертензією // Медсестринство. - 2013. - N 3. - С. 4-6

6. Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю., Пасиешвили Н.М., Теоретические и практические аспекты развития артериальной гипертензии при беременности // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2010. -7 (35). - С. 17-24

7. Гурьева В.М., Петрухин В.А., Мравян С.Р., Котов Ю.Б. Оптимизация антигипертензивной терапии у беременных с помощью суточного мониторинга артериального давления // Клиническая медицина. - 2008. - Т.86. - №1. - С. 62-66.

8. Давыдова И.В. Центральные симпатолитики в лечении артериальной гипертензии: нереализованные подходы к применению. //Артериальная гипертензия. - 4(18). - 2011. - С. 43-50.

9. Запорожан В.М., Цегельський М.Р., Рожковська Н.М. Акушерство і гінекологія. Підручнику 2-х томах. Т. 1. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 472 с.

10. Камінський В.В. Проблеми материнської смертності в Україні: екстрагенітальна патологія як ключовий елемент для зниження материнської смертності // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції «Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології» – Тернопіль. – 2013. – С. 3-5.

11. Лубяная С.С., Стрижакова И.В. и др. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина. // Здоровье женщины. - 2010. - №8 (54). С 27-30.

12. Макаров О.В. Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? - М.: Гэотар-Медиа, 2006.- 176с.

13. Марков Х.М. Эндогенные ингибиторы оксида азота и их значение в патологии // Российский педиатрический журнал. 2005. -№6.-С. 31-35.

14. Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних/ Медведь В.І. - К., 2010. - 240 с.

15. Микроциркуляция в кардиологии / Под ред. В.И. Маколкина. - М.: Визарт, 2004. - 135 с.

16. Миниртичев К. Д., Дин Ким Ен Оценка эффективности тивортина в комплексной терапии задержки внутриутробного развития плода //Український хіміотерапевтичний журнал - №3 (26) - 2012. - С.147-150.

17. Небиеридзе Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. - 2006.-Т. 14, №2.-С. 127-131.

18. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства //Терапевтический архив. - 2005. - №1. - С. 82-87.

19. Пристром А.М. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, классификация, клинические формы: учебное пособие. - Минск, 2011. - 103 с.

20. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Назаров Б.Б. К вопросу о роли донаторов оксида азота при различных акушерских состояниях // *Український хіміотерапевтичний журнал* - № 3 (27) - 2012. - С. 108-111.
21. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук. для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова и др. -М.: Литера. - 2006. - 1152 с.
22. Рекомендации 2012 года по лечению артериальной гипертонии // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. - 2012. - 92 с.
23. Сидорова И.С. Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2006. - Т.5, №1. - С. 75-81.
24. Стрюк Р.И., Бухонкина Ю. М., Смирнова В.А., Чижова Г.В. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток беременных с артериальной гипертонией. // *Кардиология*. - 2010. - №4. - С. 18-22.
25. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ваньке Л.В., Ходжаева З.С. и соавт. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // *Акушерство и гинекология*. - 2008. - № 5. - С. 3-7.
26. Шехтман М.М. Гипертоническая болезнь и беременность / М.М. Шехтман, О.В. Козина // *Гинекология*. 2005. - Том 7, №5. - С. 307-310.
27. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2008; 294: 1-9.
28. Briasoulis A, Tousoulis D, Androulakis ES, Papageorgiou N, Latsios G, Stefanadis C. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches. Review. *Recent Pat. Cardiovasc Drug Discov*. - 2012. - Apr; 7(1) - P. 21 -32.
29. Buger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. // *J. Nutr*. - 2007; - 137: 1650S-1655S.
30. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. // *Frontiers in Bioscience*. - 14: 2009. - P. 1-18.
31. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // *Lancet*. - 2004; - 364: 1684-9.
32. Challis, E.; Byrne, S.; Williams, J.L.R.; Pringle, J.H.; Hennessy, J.M. A Mosaic Cell Layer in Human Pregnancy. // *Ockleford, C.D. Placenta vol. 31 issue*. - 5 May, 2010. - P. 373-379
33. DeGracia P.V., Rueda C.M., Smith A. Pregnancy and Severe Chronic Hypertension in Pregnancy. // *Hypertens Pregnancy*/ - 2004. - Vol. 23, № 3. - P. 121-123.
34. Facchinetti F., Saade GH., Neri I., et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. // *Hypertens Pregnancy*. - 26 (1). - 2007. - P. 121-130.
35. Fratta Passini A, Garbin U, Nava MC et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. // *J Hypertens*. - 23 (3). - 2005. -P. 589-96.
36. Furchgott R.F. Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting // *FASEB J*. 1989. - Vol. 3. - P. 2007-2018.
37. Gilbert J.S., Niland M.J., Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. - 6 (10). - 2008. P. 1367-1377.
38. Ignarro L. J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. // *Blood Press Suppl*. - 1. - 2004. P. 2-16.
39. Neri I., Jasonni V.M., Gori G.F., et al. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial. // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. - 19 (5). - 2006. P. 277-281.
40. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R., et al. Effects of oral L-arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. - 99 (2). - 2006. P. 146-152.
41. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J. et al. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy/J.M. Roberts, // *Hypertension*. - 2003. - Vol. 41 (3). - P. 437-445.
42. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. // *Eur Heart J*. - 2010. - May;31(9). - P.1142-8
43. Sieroszewski P., Suzin J., Karowicz-Bilihska A. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine). // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. - 2004. - 15 (6). - P. 363-366.
44. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. // *Blood Pressure*. - 2004. - 13 (Suppl 1). P. 18-33.
45. Zhang N., Xiong AH., 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). - P. 198-200.

Отримано 03.03.14