

К. А. Посохова, І. Ю. Сак, С. Р. Сампара  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

## АКУШЕРСЬКИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ І СИСТЕМА ОКСИДУ АЗОТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

*Аналіз даних літератури та результати власних досліджень свідчать про важливу роль у патогенезі акушерського антифосфоліпідного синдрому зменшення синтезу та біодоступності оксиду азоту, що є вирішальним фактором ендотеліальної дисфункції, тромбоутворення та фетоплацентарної недостатності. При експериментальному акушерському антифосфоліпідному синдромі відмічено підвищення здатності до тромбоутворення у вагітних самок, зменшення маси плодів та новонароджених, зростання в плаценті вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів зі зменшенням активності супероксиддисмутази на тлі зниження рівня синтезу оксиду азоту. Попередник синтезу оксиду азоту аргініновмісний препарат "Тівортін" сприяє відновленню показників гемокоагуляції, систем прооксиданти/антиоксиданти та синтезу оксиду азоту в плаценті вагітних мишей, маси плодів та новонароджених тварин при акушерському антифосфоліпідному синдромі. Отримані результати свідчать про доцільність пошуку способів спрямованої корекції порушень гемокоагуляції, стану плаценти, плодів та новонароджених при акушерському антифосфоліпідному синдромі серед речовин з антиоксидантними властивостями, які одночасно здатні активувати синтез оксиду азоту.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** акушерство, антифосфоліпідний синдром, оксид азоту.

Проблема вивчення патогенезу та ефективного попередження і лікування акушерського антифосфоліпідного синдрому та його ускладнень в наш час залишається актуальною [8, 31, 41]. 20–30 % тромбозів глибоких вен розвиваються внаслідок наявності антифосфоліпідних антитіл (аФЛ). Останні виявляють у 42 % жінок, які перенесли інсульт, й у 21 % пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в анамнезі, який був у віці, молодшому ніж 45 років [5, 9, 15, 53, 62]. Справжня поширеність антифосфоліпідного синдрому (АФС) у популяції не відома. Частота виявлення аФЛ коливається від 0 до 14 %, в середньому 2–4 %. АФС частіше спостерігають у жінок, ніж у чоловіків (співвідношення 5:1), причому, якщо при первинному АФС це співвідношення складає 4:1, то при вторинній формі захворювання воно сягає 7:1, що можна пояснити більшою схильністю жінок до системних захворювань [9, 49].

Відповідно до сучасних уявлень, АФС є незапальним автоімунним захворюванням, основний момент патогенезу якого – утворення аФЛ до власних фосфоліпідів [9, 46, 53]. Ос-

© К. А. Посохова, І. Ю. Сак, С. Р. Сампара, 2014.

танні є універсальними компонентами клітинних та субклітинних мембран, в тому числі беруть участь у формуванні цитолемі тромбоцитів, еритроцитів, ендотелію судин, клітин нервової тканини, що визначає системний характер клінічних проявів при АФС [1, 14, 17, 19, 59]. У літературі останнього десятиліття обговорюються такі патогенетичні механізми АФС, як вазоспазм, гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, що призводить до виникнення тромбозів у мікроциркуляторному руслі [23, 34, 38, 63].

При гестаційному АФС антитіла утворюються переважно до кардіоліпіну, що призводить до тромбозів артерій плаценти й, у свою чергу, може спричинити внутрішньоутробну загибель плода та передчасні пологи [9, 11, 46, 48]. Саме з цим пов'язаний той факт, що жінки, хворі на системний червоний вовчак, не можуть "зберегти" свою вагітність, яка часто закінчується викиднем [9, 12, 31].

Передчасні пологи є однією із серйозних соціальних проблем в усьому світі. Незважаючи на клінічні та наукові зусилля, частота цієї патології продовжує зростати і сягає 13 млн випад-

ків щорічно [6, 16]. Діти, які народжуються менше ніж на 32 тижні вагітності, мають вкрай високий ризик смерті в неонатальний період, ускладнень з боку легень, сітківки, мозку. Причому ризик виникнення негативних наслідків обернено пропорційний терміну вагітності. Щорічні витрати на допомогу таким дітям тільки у США становлять понад 25 млрд доларів. Емоційна ж та непрямая соціальна вартість передчасних пологів не підлягає підрахунку, оскільки звичне невиношування вагітності призводить до погіршення демографічної ситуації, впливає на фізичне і психічне здоров'я жінок, стан їх сімейного благополуччя, працездатність [1, 3, 8, 25].

При вивченні ролі імунopatологічних процесів у патогенезі звичного невиношування вагітності особливого значення набуває дослідження впливу автоімунних реакцій на процеси імплантації, розвитку ембріона і плода, перебіг вагітності й пологів [1, 3, 6, 7, 24]. Гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, яка розвивається під впливом аФЛ, супроводжується розвитком тромбозів у мікроциркуляторному руслі, виникненням плацентарної недостатності, хронічної гіпоксії і, нерідко, загибеллю плода внаслідок гострого порушення кровообігу в судинах плаценти [13, 18, 20, 29].

Запідозрити розвиток АФС можна при наявності автоімунної патології, звичного невиношування вагітності (не пов'язаного з ендокринними, генетичними причинами, аномаліями розвитку статевих органів, органічною або функціональною істміко-цервікальною недостатністю), при ранньому розвитку гестозу, особливо його найтяжчих форм, плацентарній недостатності, гіпотрофії плода, тромбоцитопенії невизначеної етіології, несправжньоопозитивних реакціях Вассермана [12, 16, 21, 22, 23, 29]. Серед пацієнток із звичним невиношуванням вагітності АФС виникає у 27–42 % випадків, причому без адекватного лікування ембріон (плід) гине в 90–95 % жінок, які мають антитіла до фосфоліпідів [29, 47, 61].

Незважаючи на те, що патогенетичні аспекти акушерського АФС достатньо висвітлено [34, 38], є лише поодинокі дослідження про участь у патогенезі судинних ускладнень АФС оксиду азоту (NO) – вазоактивної сполуки, яка виробляється в організмі з амінокислоти L-аргініну під впливом ферменту NO-синтази і синтез та біодоступність в ендотелії якої порушуються при акушерському АФС [33, 42–44].

Оскільки специфічні методи терапії імунopatологічних порушень, що лежать в основі АФС, не розроблені, для попередження та лікування ускладнень вагітності у пацієнток з

АФС (як і з іншими тромбофіліями) в наш час продовжують використовувати антиагреганти (найчастіше кислоту ацетилсаліцилову) та антикоагулянти прямої (в тому числі низькомолекулярні гепарини) та непрямой дії [12, 17, 27, 31, 51, 66]. Разом із тим, суттєвими недоліками такої терапії є високий ризик розвитку різноманітних ускладнень, зокрема кровотеч, тромбоцитопенії, остеопорозу тощо [60]. Крім того, не завжди призначення перелічених вище засобів допустиме і дає належний ефект [40, 52]. Глюкокортикостероїди в середніх та високих дозах при АФС у наш час практично не застосовують через негативний вплив цих препаратів як на організм матері, так і на плід, а також через відсутність доказової бази такого лікування. Крім того, глюкокортикостероїдна терапія призводить до розвитку тяжких побічних ефектів, таких, як передчасний розрив мембрани, передчасні пологи, затримка розвитку плода, інфекції, прееклампсія, діабет, остеопенія та остеонекроз, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна недостатність тощо. Лише в деяких випадках у пацієнток, в яких невиношування вагітності не вдається здолати на тлі стандартної терапії низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти і гепарином, можливе призначення глюкокортикостероїдів [4].

Таким чином, продовження дослідження молекулярних механізмів патогенезу акушерського АФС, зокрема встановлення ролі у розвитку цієї патології системи L-аргінін–оксид азоту, та пошук ефективних методів його лікування і нових мішеней для дії лікарських засобів є актуальною та соціально значимою проблемою [27, 30, 45].

Відомо, що оксид азоту залучений до регуляції судинного тонуусу і коагуляційних властивостей крові [50]. NO, який синтезується під впливом ендотеліальної NO-синтази (eNOS), регулює численні фізіологічні процеси, зокрема адгезію лейкоцитів, процеси тромбоутворення, проникність судин, проліферацію їх гладких м'язів та міграцію клітин крові [10, 36, 54, 55]. Судинні ефекти NO такі: пряма вазодилатація (залежить від течії крові й опосередковується специфічними рецепторами), непрямая вазодилатація (інгібування вазоконстрикторних впливів ангіотензину II та симпатичної іннервації), антитромботична дія (за рахунок пригнічення адгезії тромбоцитів до ендотелію) [56]. Крім того, NO має протизапальну дію (за рахунок інгібування адгезії лейкоцитів на судинному ендотелії та перехоплення супероксидного аніона) й антипроліферативний ефект (зменшує гіперплазію гладких м'язів). Відповідно, коли продукція або біодоступність NO пригнічена,

виникають вазоконстрикція, тромбози, запальні процеси, гіпертрофія і стеноз судин. Ключову роль у підтриманні нормального судинного тону та попередженні тромбоутворення відіграє активність ендотеліальної NO-синтази, яка контролює утворення NO з амінокислоти L-аргініну [55, 67].

Як уже зазначалось, АФС є автоімунним захворюванням, яке супроводжується утворенням аФЛ, що викликають тромбози, ускладнення вагітності та серцево-судинну патологію. Порівняно недавно з'явилися дослідження, що пояснюють ці розлади порушенням функції ендотеліальних клітин, яке викликане аФЛ [33–35, 38, 39, 63].

Експериментальні та клінічні спостереження переконують у наявності зв'язку між АФС та змінами біодоступності NO. Зокрема, в мишей при АФС знижуються плазмова концентрація метаболітів NO та індуковане ацетилхоліном (ендотелійзалежне, NO-залежне) розслаблення ізольованих смужок аорти [33, 34]. У людей з АФС рівень плазматичних аФЛ перебуває у зворотному зв'язку з кількістю метаболітів NO, які виділяються із сечею [39].

Доведено, що вирішальну роль в адгезії клітин до ендотелію відіграють індуковані аФЛ зміни ендотеліальних клітин [33, 34, 58]. Саме зниження активності ендотеліальної NO-синтази лежить в основі підвищеної адгезії тромбоцитів до судинного ендотелію та виникнення тромбозів [35]. У дослідженнях на культурах людських, бичачих та мишачих ендотеліальних клітин стимуляція адгезії моноцитів на цих клітинах за допомогою аФЛ супроводжувалась зниженням біодоступності NO. Крім того, антитіла попереджували активацію ендотеліальної NO-синтази різними агоністами [35]. Встановлено також, що при первинному АФС знижується вміст у крові стабільного метаболіту NO – NO(2)(-), причому це відбувається залежно від титрів аФЛ і числа судинних тромбозів [39]. Інші дослідники встановили високу специфічність і чутливість (відповідно, 99,2 і 80,0 %) визначення стабільних метаболітів NO – NO(2)(-), NO(3)(-) у сироватці крові та шийці матки, рівень яких має обернену залежність до скоротливої активності міометрія і може бути діагностичним критерієм загрози передчасних пологів [57].

Показано збільшення терміну гестаційного періоду і зменшення частоти передчасних пологів при АФС, індукованому ліпополісахаридами, під впливом морфіну, що пов'язують із його здатністю модулювати вивільнення NO. Навпаки, антагоніст NO-синтази L-NAME усуває цей ефект морфіну, що підтверджує залучен-

ня системи NO [44, 57]. Водночас на моделі АФС, викликаного ліпополісахаридами, продемонстровано неоднозначну дію NO на скоротливу функцію міометрія під час вагітності [42]. NO може бути релаксантом матки, якщо його концентрація невелика. Проте суттєве зниження його утворення призводить до абортів та передчасних пологів. З іншого боку, гіперпродукція NO (може спостерігатись при різних запальних процесах, зокрема при сепсисі), опосередкована індуцибельною NO-синтазою, збільшує маткові скорочення і ризик невиношування вагітності.

Встановлено, що аФЛ інгібують ендотеліальну NO-синтазу, що супроводжується зменшенням синтезу NO, зростанням адгезії лейкоцитів до ендотелію судин і формуванням тромбів. За цих умов донатор NO – S-нітрат-N-ацетил-dl-пеніциламін (SNAP) повністю попереджує зазначені ефекти аФЛ [35]. Показано також, що попередник синтезу NO L-аргінін призводить до позитивних змін у фетоплацентарному кровообігу в пацієнток з передчасними пологами, що є корисним для збереження життєздатності плода [43]. Доведено і факт ініціювання передчасних пологів при інгібуванні синтезу NO блокатором NO-синтази неселективної дії L-NAME, причому цей ефект усувався при застосуванні препаратів із групи прогестинів, які здатні активувати індуцибельну NO-синтазу і цим компенсаторно збільшувати синтез NO [64]. При цьому зменшувалась скоротлива активність матки і пролонгувався термін вагітності.

Незважаючи на те, що донори NO входять до сучасної класифікації токолітичних агентів, які застосовують у клінічній практиці (куди належать, крім них, ще блокатори кальцієвих каналів, бета-адреноміметики, магнію сульфат, інгібітори циклооксигенази, антагоністи рецепторів окситоцину) [65], на сьогодні відсутні переконливі докази ефективності та доцільності застосування попередників синтезу NO для попередження передчасних пологів, збільшення фертильності особин жіночої статі й життєздатності плодів при антифосфоліпідному синдромі [37].

Таким чином, встановлення ролі системи оксиду азоту в патогенезі акушерського АФС та пошук серед модуляторів синтезу NO ефективних засобів корекції змін, що виникають при цьому, є актуальним завданням. Важливість його підтверджується зростанням випадків даної патології та відсутністю єдиної точки зору щодо ролі системи L-аргінін–оксид азоту в її розвитку.

Відповідно до зазначеного вище, метою нашого дослідження було підтвердити доцільність

застосування попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну для корекції тромботичних та гестаційних ускладнень, що розвиваються на тлі експериментального антифосфоліпідного синдрому.

АФС моделювали у статевозрілих мишей-самок лінії Balb/c з використанням кардіоліпіну ("Sigma", США), який вводили внутрішньом'язово, чотири рази (30 мкг на 1 ін'єкцію, проміжки між ін'єкціями становили 14 діб) [26]. Для підвищення ефективності імунної відповіді застосовували ад'ювант Фрейнда. Модель АФС формується через 2 тижні після останньої ін'єкції. Тварин з АФС ділили на 2 групи, в одній з яких використовували L-аргінін (препарат "Тівортін", ТОВ "Юрія-Фарм"): вводили 10 діб перед вагітністю і впродовж 17 діб вагітності. Проводили злучку самок (контроль, АФС, АФС+тівортін) із самцями. Дослідження у 3-х групах тварин здійснювали на 18-й день гестаційного періоду.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

Встановлено, що у вагітних мишей з АФС відбувається вкорочення активованого часткового тромбопластинового часу на 46 % порівняно з групою вагітних тварин без АФС, що свідчить про підвищену здатність до тромбоутворення [2, 28]. У контрольній групі вагітність виникла у 50 % мишей, у тварин з АФС – у 42 % особин ( $p < 0,01$ ). Смертність серед вагітних самок (28 %) було відмічено лише у групі тварин з АФС, в яких не проводили корекцію тівортіном. Середня маса плодів на 18-ту добу вагітності в самок з АФС була на 15 % нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж плодів від самок контрольної групи.

У гомогенатах плаценти мишей з АФС зареєстровано підвищення рівня гідропероксидів ліпідів на 36 % ( $p < 0,01$ ) та ТБК-активних продуктів на 33 % ( $p < 0,01$ ) з одночасним зниженням активності супероксиддисмутази на 46 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем. Вказані зміни супроводжувались зменшенням вмісту стабільного метаболіту NO – NO(2)(-) у гомогенатах матки та плаценти мишей з АФС порівняно з контрольною групою (відповідно, на 64 %,  $p < 0,001$ , та 22 %,  $p < 0,01$ ).

У групі тварин, яким вводили L-тівортін, відмічено нормалізацію тривалості активованого часткового тромбопластинового часу. Серед

мишей, в яких застосовували даний препарат, завагітніло 85 % особин проти 42 % у групі з АФС ( $p < 0,01$ ). Маса плодів у самок, в яких використовували L-тівортін, була на 23 % вищою за показники групи з АФС ( $p < 0,01$ ) і достовірно не відрізнялась від контрольної групи, що свідчить про нормалізацію даного показника. Середня маса новонароджених у самок 3-ї групи була на 17 % вищою ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною патологією.

Позитивний вплив препарату на фертильність тварин та стан плодів і новонароджених при АФС проявлявся на тлі відновлення показників систем прооксиданти/антиоксиданти та оксиду азоту, що підтверджувалось зменшенням вмісту гідропероксидів ліпідів і ТБК-активних продуктів (на 10 та 10 %,  $p < 0,05$ ), зростанням активності супероксиддисмутази (на 189 %,  $p < 0,01$ ) у плаценті вагітних тварин, збільшенням вмісту NO(2)(-) у гомогенатах матки та плаценти мишей з АФС (відповідно, у 4,0 рази,  $p < 0,001$ , та на 64 %,  $p < 0,01$ ).

**ВИСНОВКИ.** 1. Аналіз даних літератури свідчить про важливу роль у патогенезі акушерського антифосфоліпідного синдрому зменшення синтезу та біодоступності оксиду азоту, що є вирішальним фактором ендотеліальної дисфункції, тромбоутворення та фетоплацентарної недостатності.

2. При експериментальному акушерському антифосфоліпідному синдромі відмічено підвищення здатності до тромбоутворення у вагітних самок, зменшення маси плодів та новонароджених, зростання в плаценті вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів зі зменшенням активності супероксиддисмутази на тлі зниження рівня синтезу оксиду азоту.

3. Попередник синтезу оксиду азоту аргініновмісний препарат "Тівортін" сприяє відновленню показників гемокоагуляції, систем прооксиданти/антиоксиданти та оксиду азоту в плаценті вагітних мишей, маси плодів та новонароджених тварин при акушерському антифосфоліпідному синдромі.

4. Отримані результати свідчать про доцільність пошуку способів спрямованої корекції порушень гемокоагуляції, стану плаценти, плодів та новонароджених при акушерському антифосфоліпідному синдромі серед речовин з антиоксидантними властивостями, які одночасно здатні активувати синтез оксиду азоту.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаркова И. А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование (обзор) / И. А. Агаркова // Мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 82–88.
2. Активность плазменных факторов свертывания крови при воздействии различных магнитных флуктуаций / Е. А. Козяева, В. Ю. Куликов, В. Д. Бут [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 3. – С. 12–17.
3. Антифосфолипидный синдром в структуре бесплодия / А. В. Самойлова, А. А. Осипова, Э. А. Мнойн [и др.] // Пробл. репродукции. – 2008. – № 3. – С. 37–39.
4. Арутюнян А. М. Влияние на систему гемостаза беременных с антифосфолипидным синдромом длительной глюкокортикоидной терапии / А. М. Арутюнян, А. Л. Мищенко, Л. А. Казакова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 6. – С. 11–14.
5. Арутюнян А. Сравнительная оценка гемостаза у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от проводимой терапии // А. Арутюнян, А. Мищенко, Л. Казакова // Врач. – 2007. – № 7. – С. 63–65.
6. Ахмедзаде В. А. Беременность и роды при антифосфолипидном синдроме: течение, перинатальные исходы / В. А. Ахмедзаде // Мед. новости. – 2011. – № 5. – С. 81–85.
7. Бадалова О. Антифосфолипидный синдром и аномалии прикрепления плаценты / О. Бадалова // Врач. – 2011. – № 11. – С. 65–67.
8. Бокарев И. Н. Антифосфолипидный синдром: современные проблемы / И. Н. Бокарев, А. В. Аршинов, А. Л. Мельников // Клин. медицина. – 2007. – № 85, № 11. – С. 4–8.
9. Вереина Н. К. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами или акушерскими осложнениями в анамнезе / Н. К. Вереина, С. П. Синицын, В. С. Чулков // Экология человека. – 2011. – № 11. – С. 49–53.
10. Гуревич К. Г. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции / К. Г. Гуревич, Н. Л. Шимановский // Вопр. биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
11. Гусина А. А. Циркуляция антифосфолипидных антител и привычное невынашивание беременности: опыт повседневной лабораторной диагностики / А. А. Гусина, Н. Б. Гусина // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – № 3. – С. 24–33.
12. Джобава Э. М. Плацентарная недостаточность и угрожающие преждевременные роды: актуальные и спорные вопросы диагностики, терапии и профилактики / Э. М. Джобава, С. Ж. Данелян // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 56–60.
13. Ижедерова И. Р. Особенности развития гипоксических повреждений внутриутробного плода и новорожденного при антифосфолипидном синдроме / И. Р. Ижедерова, Л. Н. Иванов, Т. Н. Охотина // Мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 105–108.
14. Иммунология репродукции // Медицинская иммунология. – 2011. – № 13, № 4–5. – С. 416–445.
15. Калашникова Л. А. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме / Л. А. Калашникова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – № 5, № 1. – С. 39–43.
16. Камлюк А. М. Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности / А. М. Камлюк, Л. Г. Гракович // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 5. – С. 11–20.
17. Кондратьева Л. В. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме / Л. В. Кондратьева, Т. М. Решетняк // Совр. ревматология. – 2009. – № 3. – С. 18–22.
18. Коркоташвили Е. Влияние патологии системы гемостаза на репродуктивные потери у женщин с тромбозами / Е. Коркоташвили // Врач. – 2010. – № 9. – С. 57–61.
19. Макацария А. Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический шторм / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева // Сибир. мед. журнал (г. Томск). – 2010. – № 25, № 4–2. – С. 118–123.
20. Маринкин И. О. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода / И. О. Маринкин, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия : Биология, клиническая медицина. – 2011. – № 9, № 4. – С. 106–110.
21. Назирова А. А. Диагностика коагулянтов волчаночного типа у женщин / А. А. Назирова, Е. В. Малышева, А. В. Гулин // Вестник Тамбовского университета. Серия : Естественные и технические науки. – 2012. – № 17, № 1. – С. 315–317.
22. Назирова А. А. Критерии диагностики афс / А. А. Назирова, А. В. Гулин, Е. В. Малышева // Вестник Тамбовского университета. Серия : Естественные и технические науки. – 2011. – № 16, № 5. – С. 1388–1389.
23. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе / Г. М. Савельева, Е. Ю. Бугеренко, О. Б. Панина, П. А. Клименко // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – № 9, № 3. – С. 5–9.
24. Полетаев А. Б. Аутоантитела и иммунопатология беременности / А. Б. Полетаев, Ф. Алиева // Практик. медицина. – 2010. – № 43. – С. 20–24.
25. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения / С. И. Михалевич, А. Н. Гришкевич, Т. В. Марковская, Л. Г. Гракович // Мед. новости. – 2012. – № 2. – С. 12–18.
26. Прокопюк В. Ю. Экспериментальная оценка эффективности прегравидарной подготовки и лечения антифосфолипидного синдрома / В. Ю. Прокопюк // Клин. та експерим. патологія. – 2011. – № 10, № 2(36), Ч. 1. – С. 79–82.
27. Решетняк Т. М. Новые возможности в лечении антифосфолипидного синдрома / Т. М. Решетняк // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2. – С. 33–41.

28. Рогожина И. Е. Малоинвазивные технологии и система гемостаза при миоме матки / И. Е. Рогожина, Н. Ф. Хворостухина // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2011. – **7**, № 3. – С. 587–592.
29. Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода (обзор литературы) / Ю. И. Тирская, Е. Б. Рудакова, И. А. Шакина [и др.] // Урал. мед. журнал. – 2010. – № 1. – С. 100–106.
30. Харкевич О. Н. Ведение беременности и родов у пациенток с антифосфолипидным синдромом / О. Н. Харкевич, Е. А. Латникова // Мед. новости. – 2011. – № 2. – С. 51–59.
31. Alijotas-Reig J. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report / J. Alijotas-Reig, R. Ferrer-Oliveras; EUROAPS Study Group // Lupus. – 2012. – Jun. – **21**(7). – P. 766–768.
32. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management / J. Alijotas-Reig // Lupus. – 2013. – Jan. – **22**(1). – P. 6–17.
33. Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxonase activity in an experimental mouse model / J. Delgado Alves, L. J. Mason, P. R. J. Ames [et al.] // Rheumatology. – 2005. – **44** (10). – P. 238–244.
34. Antiphospholipid antibodies induce vascular functional changes in mice: a mechanism of vascular lesions in antiphospholipid syndrome? / C. Belizna, A. Lartigue, J. Favre [et al.] // Lupus. – 2008. – Mar. – **17**(3). – P. 185–194.
35. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2 / S. Ramesh, C. N. Morrell, C. Tarango [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011. – January 4. – **121**(1). – P. 120–131.
36. Atochin D.N. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction / D. N. Atochin // Pflugers Arch. – 2010. – November. – **460**(6). – P. 965–974.
37. Bittar R. E. Management of preterm labor / R. E. Bittar, M. Zugaib // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2009. – Aug. – **31**(8). – P. 415–422.
38. Chieko Mineo. New Insights into the Molecular Basis of the Antiphospholipid Syndrome / Mineo Chieko, P. W. Shaul // Drug Discov. Today. Dis. Mech. – 2011. – **8**(1–2). – P. 47–52.
39. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and oxidative stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome / P. R. Ames, J. R. Batuca, A. Ciampa [et al.] // J. Rheumatol. – 2010. – Dec. – **37**(12). – P. 2523–2530.
40. Danza A. Antiphospholipid syndrome in obstetrics / A. Danza, G. Ruiz-Irastorza, M. Khamashta // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Feb. – **26**(1). – P. 65–76.
41. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice / C. Gardiner, J. Hills, S. J. Machin, H. Cohen // Lupus. – 2013. – Jan. – **22**(1). – P. 18–25.
42. Dual effect of nitric oxide on uterine prostaglandin synthesis in a murine model of preterm labour / M. Cella, M. G. Farina, A. P. Dominguez Rubio Di Girolamo [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2010. – **161**(4). – P. 844–855.
43. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor / K. Rytlewski, R. Olszanecki, R. Lauterbach [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – **138**(1). – P. 23–28.
44. Evaluation of the tocolytic effect of morphine in a mouse model of lipopolysaccharide-induced preterm delivery: the role of nitric oxide / M. Javadi-Paydar, A. Lesani, R. Vakili-pour [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – **147**(2). – P. 166–172.
45. Everett T. R. Drug development in preeclampsia: a 'no go' area? / T. R. Everett, I. B. Wilkinson, C. C. Lees // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – **25**(1). – P. 50–52.
46. Favalaro E. J. Variability and diagnostic utility of antiphospholipid antibodies including lupus anticoagulants / E. J. Favalaro // Int. J. Lab. Hematol. – 2013. – Jun. – **35**(3). – P. 269–274.
47. Gado K. Antiphospholipid syndrome and pregnancy / K. Gado, G. Domjan // Orv. Hetil. – 2012. – Aug 5. – **153**(31). – P. 1207–1218.
48. Gris J. C. Antiphospholipid syndrome: looking for a refocusing / J. C. Gris, S. Bouvier // Thromb Res. – 2013. – Jan. – **131**. – Suppl 1. – P. 28–31.
49. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi, D. W. Branch [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2006. – **4**(2). – P. 295–306.
50. Klabunde R.E. Cardiovascular Physiology Concepts / R. E. Klabunde // Lippincott Williams & Wilkins, 2<sup>nd</sup> edition, 2011. – 256 p.
51. Management of antiphospholipid syndrome / D. Saadoun, J. C. Piette, D. Wahl, N. Costedoat-Chalumeau // Rev. Med. Interne. – 2012. – Apr. – **33**(4). – P. 217–222.
52. Management of obstetric antiphospholipid syndrome / G. R. Jesus, F. C. Santos, C. S. Oliveira [et al.] // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Feb. – **14**(1). – P. 79–86.
53. Martinez-Zamora M. A. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease / M. A. Martinez-Zamora, R. Cervera, J. Balasch // Clin. Rev. Allergy. Immunol. – 2012. – Dec. – **43**(3). – P. 265–274.
54. Michel T. Cellular signaling and NO production / T. Michel, P. M. Vanhoutte // Pflugers Arch. – 2010. – **459**, № 6. – P. 807–816.
55. Moore C. Functional regulation of vascular and platelet activity during thrombosis by nitric oxide and endothelial nitric oxide synthase / C. Moore, C. Tymvios, M. Emerson // Thromb Haemost. – 2010. – Aug. – **104**(2). – P. 342–349.
56. Napoli C. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases / C. Napoli, L. J. Ignarro // Arch. Pharm. Res. – 2009. – **32**, № 8. – P. 1103–1108.

57. Nitric oxide metabolite levels and assessment of cervical length in the prediction of preterm delivery among women undergoing symptomatic preterm labor / L. Giannella, R. Beraldi, S. Giuliani [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – Mar. – **116**(3). – P. 223–227.
58. Nitrite and nitrate plasma levels, as markers of nitric oxide synthesis, in antiphospholipid antibodies-related conditions and in thrombotic thrombocytopenic purpura / C. Porta, I. Buggia, I. Bonomi, R. Caporali [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1997. – Aug. **78**(2). – P. 965–967.
59. Onea R. Coronary microvasculopathy and intracardiac thrombosis in antiphospholipid syndrome / R. Onea, P. Germain, A. Zimmermann // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Aug. – **105**(8–9). – P. 461–462.
60. Pengo V. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS' / V. Pengo, G. Ruiz-Irastorza, G. Denas // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Jun. – **11**(8). – P. 577–580.
61. Pregnancy and antiphospholipid syndrome / N. Costedoat-Chalumeau, G. Guettrot-Imbert, V. Lequern [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2012. – Apr. – **33**(4). – P. 209–216.
62. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study / R. Fischer-Betz, C. Specker, R. Brinks, M. Schneider // *Lupus.* – 2012. – Oct. – **21**(11). – P. 1183–1189.
63. Staub H. L. Anti-phosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome / H. L. Staub, M. L. Bertolaccini, M. A. Khamashta // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Dec. – **12**(2). – P. 230–234.
64. Tiboni G. M. Progestational agents prevent preterm birth induced by a nitric oxide synthesis inhibitor in the mouse / G.M. Tiboni, A. del Corso, F. Marotta // *In vivo.* – 2008. – **22**. – P. 447–450.
65. Tocolytic therapy in threatened preterm labor / Z. Kimber-Trojnar, B. Leszczynska-Gorzela, B. Marciniak [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2010. – Feb. – **81**(2). – P. 120–124.
66. Wijetilleka S. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome / S. Wijetilleka, T. Scoble, M.Khamashta // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2012. – Sep. – **24**(5). – P. 473–481.
67. Wittstein I. S. Depression, anxiety, and platelet reactivity in patients with coronary heart disease / I. S. Wittstein // *Eur. Heart J.* – 2010. – **31**(13). – P. 1548–1550.

**Е. А. Посохова, И. Ю. Сак, С. Р. Сампара**

*ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО*

## **АКУШЕРСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И СИСТЕМА ОКСИДА АЗОТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

### **Резюме**

*Анализ данных литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о важной роли в патогенезе акушерского антифосфолипидного синдрома уменьшения синтеза и биодоступности оксида азота, что является решающим фактором эндотелиальной дисфункции, тромбообразования и фетоплацентарной недостаточности. При экспериментальном акушерском антифосфолипидном синдроме отмечено повышение способности к тромбообразованию у беременных самок, уменьшение массы плодов и новорожденных, возрастание в плаценте содержания продуктов перекисного окисления липидов с уменьшением активности супероксиддисмутазы на фоне снижения уровня синтеза оксида азота. Предшественник синтеза оксида азота аргининсодержащий препарат "Тивортин" способствует восстановлению показателей гемокоагуляции, систем прооксиданты/антиоксиданты и синтеза оксида азота в плаценте беременных мышей, массы плодов и новорожденных животных при акушерском антифосфолипидном синдроме. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности поиска способов целенаправленной коррекции нарушений гемокоагуляции, состояния плаценты, плодов и новорожденных при акушерском антифосфолипидном синдроме среди веществ с антиоксидантными свойствами, которые одновременно способны активировать синтез оксида азота.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акушерство, антифосфолипидный синдром, оксид азота.

**OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND NITRIC OXIDE SYSTEM  
(REVIEW OF THE LITERATURE AND RESULTS OF THE RESEARCH).**

**Summary**

*The analysis of literature data and results of the research suggest an important role in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome reducing the synthesis and bioavailability of nitric oxide. This is a decisive factor for endothelial dysfunction, thrombosis and placental insufficiency. In the experimental obstetric antiphospholipid syndrome an increase in the ability to thrombosis in pregnant females, reducing the weight of fetuses and newborns, an increase of lipid peroxidation products with concomitant reduced activity of superoxide dismutase, decreased level of nitric oxide synthesis in placenta were found. The precursor of nitric oxide synthesis arginine-containing preparation Tivortin helps to restore blood coagulation indicators, prooxidants/antioxidants correlation, and nitric oxide level in the placenta of pregnant mice, the mass of fetal and neonatal animals. The results are promising for targeted correction of blood coagulation disorders, the state of placenta, fetuses and newborns in obstetric antiphospholipid syndrome by agents with antioxidant properties that are also able to activate the synthesis of nitric oxide.*

**KEY WORDS: obstetrics, antiphospholipid syndrome, nitric oxide.**

Отримано 09.01.14

**Адреса для листування:** К. А. Посохова, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.