

Содержание аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода

А.В. Басистый

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель исследования: определение содержания аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода разной степени тяжести для выявления метаболических нарушений в системе L-аргинин-NO.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 беременных от 23 нед и до 40 нед гестации, из которых 80 беременных с задержкой роста плода вошли в основную группу. В группу контроля вошли 20 женщин с физиологическим течением беременности. В зависимости от степени задержки роста плода женщины основной группы были разделены на 3 клинические группы: в I группу вошли 38 беременных с задержкой роста плода 1-й степени; во II группу – 22 беременные с задержкой роста плода 2-й степени; в III группу – 20 беременных с задержкой роста плода 3-й степени. В плазме крови определяли концентрацию L-аргинина по методу Т.Л. Алейниковой и соавторов [1], активность аргиназы – по методу J.W. Geyer, D. Dabich [4]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных компьютерных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica». Статистически достоверными считали расхождения при $p < 0,05$.

Результаты. В проведенном исследовании было выявлено снижение уровня свободного аргинина в основной группе у беременных с задержкой роста плода разной степени по сравнению с контрольной группой беременных. Плодно-материнский градиент аргинина значительно снижался за счет повышения активности фермента аргиназы, которая конкурентно использует эту аминокислоту.

Заключение. Уровень снижения содержания свободного аргинина в плазме крови у беременных с задержкой роста плода прямо пропорционален степени тяжести задержки роста плода: более тяжелой степени задержки роста плода соответствует более выраженный дефицит аргинина. Для коррекции метаболических нарушений у беременных с задержкой роста плода необходимо назначать препараты, содержащие L-аргинин.

Ключевые слова: L-аргинин, аргиназа, плазма крови, беременные с задержкой роста плода.

В последние годы внимание к системе L-аргинин-NO в патогенезе акушерских осложнений, в том числе плацентарной дисфункции и задержке роста плода, значительно выросло [6]. В.А. Линде и соавторами (2011) установлено, что плацентарная дисфункция развивается на фоне значительных изменений в физиологичном балансе основных путей метаболизма аргинина [3]. Как показано в экспериментальном исследовании R. Reshef и соавторов (2008), при нормальной беременности концентрация аргинина выше у плода, чем у матери, что представляет плодно-материнский градиент аргинина. Материнские запасы L-аргинина истощаются в результате переноса аминокислоты плоду [8]. По наблюдениям S. Sankaralingam и соавторов (2010), плодно-материнский градиент аргинина значительно снижается за счет повышения активности фермента аргиназы, которая конкурентно использует аминокислоту, что приводит к образованию супероксидных анионов – NOS [9]. При плацентарной дисфункции прогрессивно снижается активность нитроксидазной системы, которая приводит к уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации и свидетельствует о

снижении адаптивных возможностей микроциркуляции в системе мать–плацента–плод [2]. По мнению А. Khalil и соавторов (2015), местная усвояемость L-аргинина может быть критической для эндотелиальных адаптивных регуляторных механизмов, которые противостоят вазоконстрикторам. В случае критической ситуации эндогенного синтеза недостаточно для потребностей организма [5]. Как утверждают А. Leiva и соавторы (2016), во время беременности возникает дефицит L-аргинина из-за повышенного образования NO, необходимого для поддержки адаптивной вазодилатации при беременности и для нормального роста плода [7]. А. Khalil и соавторами (2015) установлено, что задержка роста плода и преэклампсия часто сосуществуют [5]. При этом синтез NO является сниженным, что объясняется уменьшением активности NO-синтазы, развитием ацидоза, повреждением транспортных систем, для L-аргинина в плаценте и дефицитом алиментарного L-аргинина. Также авторы считают, что снижению синтеза NO при задержке роста плода способствует и гипоаргининемия. Внутриутробное состояние плода и новорожденного находится в линейной зависимости от содержания аргинина в сыворотке крови, а дефицит NO ведет к вазоконстрикции, нарушениям плацентарно-плодового кровотока и снижению функциональных возможностей плаценты [5].

Цель исследования: определение содержания аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода разной степени тяжести для определения метаболических нарушений в системе L-аргинин-NO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 беременных от 23 нед и до 40 нед гестации, из которых 80 беременных с задержкой роста плода разной степени тяжести вошли в основную группу. В группу контроля вошли 20 беременных женщин с физиологическим течением беременности. В зависимости от степени тяжести задержки роста плода беременные основной группы были разделены на 3 клинические группы: в I группу вошли 38 беременных с задержкой роста плода первой степени; во II группу – 22 беременные с задержкой роста плода второй степени; в III группу – 20 беременных с задержкой роста плода третьей степени. Все наблюдавшиеся женщины были в возрасте от 20 до 31 года (средний возраст обследуемых составлял $24,6 \pm 3,7$ года). По возрасту, индексу массы тела, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу пациентки обследуемых групп были сопоставимы. Во всех группах преобладали первородящие женщины: в I группе – 54,4%, во II группе – 53,2%, в III группе – 58,4% и в группе контроля – 56,8%. У 15,8% женщин I группы, 17,6% – II группы, 15,2% – III группы и 16,4% – группы контроля в анамнезе имели место медицинские аборт (от 1 до 3). Было выявлено наличие хронической урогенитальной инфекции: 26,4% женщин в I группе, у 28,6% – во II группе, у 32% – в III группе и у 26,2% – в группе контроля. Самопроизвольные выкидыши у пациенток всех групп отсутствовали. Все исследования были выполнены с соблюдением биоэтических норм и информированного согласия женщины перед исследованиями. Диагностика плацентарной дисфункции основывалась на результатах ультразвукового и доплерометрического исследований: выявление задержки роста плода у беременных, формы и степени тяжести, а также выявление

Содержание L-аргинина и аргиназы в плазме крови беременных групп исследования (M±m)

Группа обследованных	Срок гестации 23–29 нед		Срок гестации 30–36 нед		Срок гестации 37–40 нед	
	L-аргинин, мкмоль/л	Аргиназа, мкмоль/мин/мг белка	L-аргинин, мкмоль/л	Аргиназа, мкмоль/мин/мг белка	L-аргинин, мкмоль/л	Аргиназа, мкмоль/мин/мг белка
Контрольная группа	391,7±4,2	0,32±0,4	274,5±3,2	0,38±0,7	238,2±6,3	0,47±0,6
I группа	327,2±6,3*	0,34±0,4*	229,2±4,3*	0,39±0,5*	232,2±4,3*	0,48±0,8*
II группа	148,2±5,9*	0,22±0,7*	137,2±4,3*	0,24±0,4*	119,2±4,3*	0,27±0,8*
III группа	123,2±3,6*	0,20±0,3*	117,2±4,3*	0,20±0,7*	106,2±4,3	0,21±0,5

Примечание. * – Различие показателей достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

ние нарушений маточно-плацентарного и плодового кровотока. Для диагностики задержки роста плода полученные данные фетометрии сравнивали с нормативными показателями для данного срока беременности. При этом выделяли 3 степени задержки роста плода: 1-я степень – отставание фетометрических показателей на 2 нед; 2-я степень – на 3–4 нед; 3-я степень – на 4 нед и более. В зависимости от пропорциональности отставания разных показателей выделяли симметричную и асимметричную формы задержки роста плода. В плазме крови определяли концентрацию L-аргинина по методу Т.Л. Алейниковой и соавторов [1], активность аргиназы – по методу J.W. Geyer, D. Dabich [4]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных лицензированных компьютерных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA «Statistica». Статистически достоверными считали расхождения при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании было установлено, что содержание L-аргинина в плазме крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы (p<0,05) в сроке гестации с 23-й по 29-ю неделю в I группе до 138,3±6,3 мкмоль/л, во II группе – до 118,6±5,9 мкмоль/л и в III группе – до 87,5±3,6 мкмоль/л; содержание аргиназы: до 0,30±0,6 мкмоль/мин/мг белка в I группе, до 0,26±0,7 мкмоль/мин/мг белка во II группе и до 0,22±0,3 мкмоль/мин/мг белка в III группе.

Вміст аргініну і аргінази у плазмі крові у вагітних із затримкою росту плода О.В. Басистий

Мета дослідження: визначення вмісту аргініну і аргінази у плазмі крові у вагітних із затримкою росту плода різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 100 вагітних від 23 тиж до 40 тиж гестації, з яких 80 вагітних із затримкою росту плода увійшли в основну групу. У контрольну групу увійшли 20 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Залежно від ступеня затримки росту плода жінки основної групи були розподілені на 3 клінічні групи: у I групу увійшли 38 вагітних із затримкою росту плода 1-го ступеня; у II групу – 22 вагітні із затримкою росту плода 2-го ступеня; у III групу – 20 вагітних із затримкою росту плода 3-го ступеня. У плазмі крові визначали концентрацію L-аргінину за методом Т.Л. Алейникової і співавторів [1], активність аргінази – за методом J.W. Geyer, D. Dabich [4]. Статистичне оброблення результатів проводили з використанням стандартних комп'ютерних програм STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA. Статистично достовірними вважали розбіжності при p<0,05.

Результати. У проведеному дослідженні було виявлено зниження рівня вільного аргініну в основній групі у вагітних із затримкою росту плода різного ступеня у порівнянні з контрольною групою вагітних. Плодово-материнський градієнт аргініну значно знижувався за рахунок підвищення активності ферменту аргінази, яка конкурентно використовує цю амінокислоту. Заключення. Рівень зниження вмісту вільного аргініну у плазмі крові у вагітних із затримкою росту плода прямо пропорційний ступеню тяжкості затримки росту плода: тяжкому ступеню затримки росту плода відповідає більш виражений дефіцит аргініну. Для корекції метаболічних порушень у вагітних із затримкою росту плода необхідно призначати препарати, що містять L-аргінин.

Ключові слова: L-аргінин, аргіназа, плазма крові, вагітні із затримкою росту плода.

Содержание L-аргинина в плазме крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы (p<0,05) в сроке гестации с 30-й по 36-ю неделю в I группе до 106,4±3,6 мкмоль/л, во II группе – до 92,3±6,4 мкмоль/л и в III группе – до 75,8±7,2 мкмоль/л; содержание аргиназы: до 0,35±0,5 мкмоль/мин/мг белка в I группе, до 0,28±0,6 мкмоль/мин/мг белка во II группе и до 0,25±0,2 мкмоль/мин/мг белка в III группе.

Содержание L-аргинина в плазме крови было достоверно снижено по отношению к показателям контрольной группы (p<0,05) в сроке гестации с 37-й по 40-ю неделю в I группе до 83,4±3,2 мкмоль/л и во II группе – до 64,7±6,8 мкмоль/л; содержание аргиназы: до 0,43±0,8 мкмоль/мин/мг белка в I группе и до 0,32±0,2 мкмоль/мин/мг белка во II группе. Содержание L-аргинина в плазме крови до 58,9±4,4 мкмоль/л, а содержание аргиназы – до 0,28±0,4 мкмоль/мин/мг белка снижено в III группе по сравнению с контролем (таблица).

ВЫВОДЫ

Уровень снижения содержания свободного аргинина в плазме крови у беременных с задержкой роста плода прямо пропорционален степени тяжести задержки роста плода: более тяжелой степени задержки роста плода соответствует более выраженный дефицит аргинина. Для коррекции метаболических нарушений у беременных с задержкой роста плода необходимо назначать препараты, содержащие L-аргинин.

Arginine and arginase levels in the blood serum of pregnant women with intrauterine growth retardation A. V. Basystyi

The objective: to determine arginine and arginase levels in the blood serum of pregnant women with intrauterine growth retardation of different severity.

Patients and methods. The study included 100 pregnant women (from 23 to 40 weeks of gestation). The main group consisted of 80 pregnant women with intrauterine growth retardation. The control group consisted of 20 women with physiological course of pregnancy. The patients of the main group were divided into three clinical groups regarding intrauterine growth retardation staging. Group I included 38 pregnant women with stage I IUGR, 22 pregnant women with stage II IUGR were in group II and 20 pregnant women with stage III IUGR – in group III. L-arginine concentration was determined in the blood serum by the method of T.L. Aleinikova et al [1], arginase activity – by the method of J.W. Geyer, D. Dabich [4]. The statistical analysis was performed by using standard computer programs: STATISTICA 6.0, Microsoft Excel, ANOVA. Statistically significant difference was considered at p<0,05.

Results. In the study the reduced level of free arginine in the main group of pregnant women with intrauterine growth retardation of different severity was determined if compared with the control group. Fetomaternal gradient of arginine is reduced significantly due to increasing activity of the enzyme arginase, which competitively uses amino acid.

Conclusions. The level of reduced free arginine in the blood serum of pregnant women with intrauterine growth retardation is directly proportional to the severity of fetal growth retardation: the more severe fetal growth retardation, the more marked arginine deficiency. For correcting metabolic disorders in pregnant women with intrauterine growth retardation it is recommended to administer L-arginine containing drugs.

Key words: L-arginin, arginase, blood serum, pregnant women with intrauterine growth retardation.

Сведения об авторе

Басистый Александр Валентинович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 778-84-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейникова Т.Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т.Л. Алейникова, Г.В. Рубцова, Н.А. Павлова. – М.: Медицина, 2000. – 128 с.
2. Жирова Н.В. Особенности течения беременности у женщин в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия и его роль в формировании хронической плацентарной недостаточности: Клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.16 / Жирова Наталья Владимировна; Алт. гос. мед. университет. – Барнаул, 2004. – 24 с.
3. Линде В.А. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Линде, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
4. Geyer J. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates./J. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412–417.
5. Khalil A. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy / Khalil A., L. Hardman, P.O. Brien // Amino. Acids. – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 1715–1727.
6. Laskowska M. Asymmetric dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction / M. Laskowska, K. Laskowska, B. Leszczyska-Gorzela, J. Oleszczuk // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 936–942.
7. Leiva A., Fuenzalida B., Barros E. [et al.]. Nitric oxide is a central common metabolite in vascular dysfunction associated with diseases of human pregnancy // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 237–259.
8. Reshef R. A profound decrease in maternal arginine uptake provokes endothelial nitration in the pregnant rat / Reshef R., D. Schwartz, M. Ingbir [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. H1156–H1163.
9. Sankaralingam S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam, H. Xu, S.T. Davidge // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 194–203.

Статья поступила в редакцию 07.09.2016

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.medexpert.com.ua

e-mail: pediatr@medexpert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна