

стовірно перебільшує таку у вагітних без патології молочних залоз.

2. Концентрація прогестерону в крові у вагітних із кістозно-фіброзним захворюванням молочних залоз не є показовою, оскільки всі обстежені жінки отримували препарати прогестеронової дії.

3. Секреція стрес-асоційованих гормонів (пролактину та кортизолу) у жінок основної групи значно підвищена відносно показників вагітних без патології молочних залоз, що свідчить про напруження нейроендокринних процесів адаптації внаслідок психогенного стресу за

умов патології молочних залоз, і може виступати як патогенетичним чинником розвитку ФКХМЗ, так і акушерських ускладнень, зокрема загрози переривання вагітності. Особливо суттєві зміни секреції пролактину мають місце за умов кістозно-вузлової мастопатії у I триместрі вагітності.

#### **ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.**

На разі дослідження тривають – проводиться вивчення перебігу лактації та особливостей гормонального гомеостазу у жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз впродовж першого року після пологів.

УДК 616-053.1-003.96:616-053.31

**А. В. Бойчук, А. Ю. Франчук, І. М. Нікітіна, Т. М. Грінкевич, Б.М. Бегош, О.І. Хлібовська, В.С. Шадріна**

### **ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

*Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського,  
Сумський державний університет*

ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ. В статті подані власні дані оцінки застосування розчину L-аргініну в терапії плацентарної дисфункції у вагітних. Запропоноване автором комплексне лікування стабілізує гормональну функцію фетоплацентарного комплексу, покращує внутрішньоутробний стан плода, що значно знижує частоту акушерських і перинатальних ускладнень.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ L-АРГИНИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ. В статье представлены собственные данные оценки использования раствора L-аргинина в терапии фетоплацентарной дисфункции у беременных. Предложенное автором комплексное лечение стабилизирует гормональную функцию фетоплацентарного комплекса, улучшает внутриутробное состояние плода, что значительно снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений.

USING OF L-ARGININE IN COMPLEX THERAPY OF FETOPLACENTAL DYSFUNCTIONS. In article are presented own estimation data of the use the solution L-arginine in therapy fetoplacental dysfunctions beside pregnant. The treatment offered by the author stabilizes hormonal function of fetoplacental complex, that in further considerably reduces the frequency of obstetric and perinatal complications.

**Ключові слова:** вагітність, фетоплацентарна дисфункція, L-аргінін, затримка розвитку плода, ендотелій, терапія, Тивортін.

**Ключевые слова:** беременность, фетоплацентарная дисфункция, L-аргинин, задержка развития плода, эндотелий, терапия, Тивортин.

**Key words:** pregnancy, fetoplacental dysfunction, L-arginine, fetal growth retardation, endothelium, therapy, Tivortin.

**ВСТУП.** Порушення функції плаценти – одна з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Майже всі ускладнення вагітності супроводжуються розвитком фетоплацентарної дисфункції, зокрема, при невиношуванні вагітності ця патологія зустрічається від 50 до 70 % випадків, при гестозах – у 35 %, при екстрагенітальній патології – у близько 45 %. Патологічний перебіг антенатального періоду може

призвести до порушення стану новонародженого як в ранньому неонатальному періоді, так і в більш пізні періоди його розвитку [1, 4, 9].

Враховуючи дані літератури [6, 7] і виявленої С.В. Хлибовою (2006) [11] прямої залежності морфологічних характеристик плаценти, стану плода і новонародженого від вмісту аргініну в крові, слід передбачити, що основними ланками патогенезу плацентарної недостатності при

дефіциті NO є вазоконстрикція і зниження матково-плацентарного кровотоку, активація оксидативного стресу, що призводить до порушення гемодинаміки і утворення реактивних форм NO (пероксинітрату), пошкоджуючи ендотелій, зниження клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, активація системи гемостазу, зниження функціональних можливостей плаценти. Ендотеліальна дисфункція супроводжується рядом ускладнень перебігу вагітності і пологів, що в тій чи іншій мірі пов'язані з плацентарним фактором і порушенням судинної адаптації під час вагітності. В процесі численних досліджень встановлено участь NO в підтримці базального тону судин, стабілізації реологічних властивостей крові, попередженні агрегації елементів крові, зменшенні проникності судинної стінки, ліквідації наслідків метаболічного ацидозу. Відомо, що NO в людському організмі синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньких міоцитів судинної стінки, що є морфологічним субстратом порушення фетоплацентарного кровотоку при плацентарній дисфункції [3, 5, 10].

В Україні L-аргінін зареєстрований у вигляді розчину для інфузій (4,2% аргініну гідрохлорид) і відомий під назвою тівортін, та розчину для перорального застосування – тівортину аспарат («Юрія-фарм», Україна). Значна увага приділяється впливу біорегуляторної системи L-аргінін-NO на матково-плацентарний кровотік та розвиток внутрішньоутробного плода. Посилення продукції і вивільнення NO, індуковане L-аргініном, може діяти як антиоксидант і сприяти покращенню функціонування фетоплацентарного комплексу (ФПК) у вагітних. За даними К. Ritlewski та співавторів (2006), L-аргінін сприяє внутрішньоутробному росту плода за рахунок підвищення продукції NO і покращенню кровообігу в артерії пуповини [12]. При цьому терапія L-аргініном сприяє суттєвому збільшенню пульсаційного індексу в середньомозковій артерії, що було в подальшому підтверджено нашими власними дослідженнями.

Метою нашої роботи було проведення комплексного клініко-лабораторного дослідження фетоплацентарного комплексу (ФПК) у вагітних та оцінка ефективності використання L-аргініну в лікуванні фетоплацентарної дисфункції.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Нами було обстежено 80 вагітних у віці від 18 до 39 років з фетоплацентарною дисфункцією (ФПД) в терміні 16-40 тижнів вагітності. 1 група (основна) – 40 вагітних, яким, крім стандартної терапії,

внутрішньовенно вводили тівортін у дозі 100 мл/добу протягом 10 днів. 2 групу (порівняння) склали 40 жінок, котрим в процесі лікування використовували базисну терапію, що включала метаболічні вазоактивні та дезагрегантні препарати. До контрольної групи ввійшло 30 вагітних з неускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом і відсутністю ознак ФПД. Критерієм виключення з дослідження були: цукровий діабет, бронхіальна астма, артеріальна гіпертензія.

Порушення функції ФПК діагностували при визначенні рівня гормонів в крові вагітних в терміні 32-36 тижнів методом ІФА з використанням стандартних тест-наборів реагентів. Для оцінки стану ФПК проводили ультразвукографічне дослідження плода і плаценти за допомогою сучасного ультразвукового апарату «SONOACE X8», (Medison, Корея) відповідно термінів 16-22 та 28-34 тижнів вагітності. При ультразвуковій плацентометрії визначали місце розміщення плаценти, її товщину і ступінь зрілості згідно нормативів P.A.Grannum et al. (1979). Стан матково-плацентарного і плодового кровотоку вивчали за допомогою доплерометричного дослідження шляхом реєстрації кривих швидкостей кровотоку в матковій артерії (МА), артеріях пуповини (ПА), і середньомозковій артерії (СМА) плода в терміні вагітності 30-36 тижнів за допомогою ультразвукової цифрової системи LOGIQ 400 CLO PRO Series з розрахунком індексів судинного опору (ICO): систоло-діастолічне співвідношення (СДС), індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ) [8, 9].

При ультразвуковому дослідженні стану фетоплацентарного комплексу особливу увагу приділяли виявленню ознак фетоплацентарної недостатності (затримці розвитку плода, зміні ехоструктури плаценти, ступеню її зрілості) з оцінкою біофізичного профілю плода (БПП) за методикою A. Vintzeleos et al. [2, 8]. Пацієнткам з клінічними проявами плацентарної дисфункції (ЗРП, ознаки дистресу плода під час вагітності) призначали тівортін внутрішньовенно крапельно у вигляді 4,2 % розчину по 100 мл на курс протягом 10 днів з подальшим переходом на пероральну форму препарату: тівортину аспарат по 5 мл три рази на день протягом 14 днів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної та парної статистики, а також застосовували метод відмінності з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Проведена клінічна оцінка гестаційного процесу у жінок обстежених груп з ознаками ФПД. Аналіз перебігу вагітності у обстежуваних жінок показав, що в 2 групі ускладнення гестаційного процесу зустрічались у два-три рази частіше, ніж у 1 та контрольній групах.

Відмічено, що загроза переривання вагітності у цій групі мала місце у 17 (47,5 %) випадках проти 3 (7,5 %) випадків у 1 групі. У вагітних 1 групи, що отримували курс лікувально-профілактичних заходів з застосуванням тівортину, загроза передчасних пологів, що мала місце в 24-30 тижнів, знизилась у 6 разів, порівняно з традиційним лікуванням. Позитивна динаміка відмічена у зменшенні кількості випадків прееклампсії та анемії у вагітних, котрі отримували розроблену нами схему лікувально-профілактичних заходів: після застосування терапії тівортіном відмічено зниження числа випадків пізнього гестозу в 1,8 раза, порівняно з традиційним лікуванням. Відмічено зниження числа випадків переходу гестозу у більш тяжку форму.

Підтвердженням ефективності медикаментозної профілактики тяжких ускладнень вагітності є дані про частоту такого ускладнення, як фетоплацентарна дисфункція. В групі жінок, у яких не використовувався тівортин, фетоплацентарна дисфункція мала місце у 3 рази частіше, ніж у 1 групі (37,5 % порівняно з 12,5%,  $p < 0,05$ ), що не перевищувало показники контрольної групи. Як видно з поданих даних, проведена коригуюча терапія дала можливість знизити питому вагу даного ускладнення. Іншою клінічною

особливістю перебігу гестаційного процесу у вагітних обстежуваних груп була висока частота затримки розвитку плода. В 2 групі ЗРП діагностовано в 11 (27,5 %) випадках і розвиток дистресу в пологах у 5 (17,5 %) вагітних, порівняно з аналогічними показниками після лікування з застосуванням тівортину, де ЗРП мало місце тільки в одному випадку (2,5 %) і було пов'язане з тяжким гестаційним піелонефритом, а також не відмічено жодного випадку дистресу плода. У контрольній групі випадків ЗРП не спостерігалось.

Після комплексної профілактики ЗРП ми провели оцінку функціонального стану ФПК за вмістом основних гормонів у вагітних обстежуваних груп в терміні 32-36 тижнів вагітності. При порівняльному аналізі гормонального профілю вагітних у III триместрі було встановлено, що рівень плацентарних гормонів у 2 групі був достовірно нижчим, ніж у контрольній та у 1 групі ( $p < 0,05$ ). Зокрема, рівень ХГ був в 1,3 раза нижчим за показники контрольної групи та в 1,25 раза нижчим від показників 1 групи. Аналогічна тенденція спостерігалась і при дослідженні рівня ПЛ, що в 2 групі був нижчим в 1,6 раза, порівняно з контролем, та в 1,4 раза порівняно з показниками 1 групи.

**Таблиця.** Порівняльна оцінка функціонального стану ФПК вагітних обстежуваних груп у терміні гестації 32-36 тижнів

Група жінки	ніок, ппВ идпеі	ьіок, ппВ идпеі	т р вкргзВ ид'еі
ія 1В ( =2і	н0Вьі) інВ93і	' шВьі) інВ433і	' 9Юьі) інВ' і
іГов Нргз2і	4ньВсі) іьнВ' 3і	9н4В4і) ішВ933і	9' шВ0і) ішВ' і
іГ8В Нргз2і	ь9шВ4і) іь0В03і	н' шВьі) іншВ' 33і	н90Вні) іньЮсі
іХзВ Нргз2і	0ь9еі) і0Вн3і	ье5Вьі) ісВ433і	ьь4Вні) і5В' і

Примітки: 1.\* — різниця достовірна порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ;

2.\*\* — різниця достовірна між групами 1 і 2,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що в 2 групі рівень прогестерону та естрогенів був в середньому в 1,2-1,6 раза нижчим, порівняно з показниками 1 та контрольної групи.

Таким чином, зміни в гормональному статусі у вагітних 2 групи характеризувались зниженням рівня як фетальних, так і плацентарних гормонів, що свідчить про наявність істотних змін у синцитіотрофобласті, які сприяли розвитку ФПН. Подальші морфологічні дослідження підтвердили це положення. Як видно з результатів проведених досліджень, у групі вагітних, котрі отримували комплексну профілактику ЗРП з застосуванням L-аргініну, показники гормонального статусу практично не відрізнялись від таких у вагітних контрольної групи. Суттєва різниця свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, що дозволяє гальмувати перехід стадії компенсаторних можливостей ФПК в декомпенсовану стадію.

Результати ультразвукової плацентометрії в терміні 16–22 тижні вагітності свідчили про те, що товщина плаценти в 2 групі переважала показники контрольної. Причому в контролі вона становила ( $23,03 \pm 0,02$ ) мм, в 2 групі – ( $24,05 \pm 0,07$ ) мм, а в 1 – ( $23,45 \pm 0,07$ ) мм, ( $p > 0,05$  між 1 і 2 групами). До терміну 24–28 тижнів вагітності даний показник прогресував і склав в середньому у 2 групі – ( $29,85 \pm 0,09$ ) мм, у 1 групі – ( $26,52 \pm 0,07$ ) мм, ( $p < 0,05$  між 1 і 2 групами), а в контролі ( $25,18 \pm 0,08$ ) мм. У цьому ж терміні ріст плаценти в довжину також був більшим в 2 групі – ( $16,03 \pm 0,01$ ) мм, 1 – ( $15,72 \pm 0,02$ ) мм, ( $p > 0,05$  між 1 і 2 групами) у порівнянні з контролем ( $15,02 \pm 0,03$ ) мм.

За даними УЗ-дослідження, в терміні вагітності 16-28 тижнів ультраструктура плаценти у контрольній групі часто відповідала 0 ст. зрілості в ( $94,3 \pm 0,4$ ) %, у 2 групі – ( $47,3 \pm 0,3$ ) %, у 1 групі – ( $65,3 \pm 0,3$ ) % випадків. З 16-28 тижнів реест-

рувалися такі маркери: петрифікати в паренхімі плаценти і базальній мембрані, причому в 2 групі – (18,3 ± 0,2) %, а 1 групі – (10,5 ± 0,1) %. Проведені дослідження показали, що у вагітних основної групи уже з 16 тижнів вагітності відбувалося раннє дозрівання плаценти, а після 28 тижнів визначались ознаки субкомпенсації, що, на нашу думку, забезпечували достатній матково-плацентарний кровообіг.

Стан кровотоку в функціональній системі «мати-плацента-плід» значною мірою залежить від фізіологічного балансу вазоконстрикторів і вазодилататорів. В свою чергу, порушення плодово-плацентарного кровотоку в матково-плацентарному та плодово-плацентарному басейнах не може не відобразитись на стані внутрішньоутробного плода. Проведені нами доплерометричні дослідження кровотоку в маткових артеріях, артеріях пуповини і середньомозковій артерії плода дозволили виявити певні зміни якісних показників (СДС, ІР) в сторону їх підвищення в групі вагітних з ФПД, що не використовували тівортін (2-а група). В 1 групі, у якій вагітним була проведена терапія тівортіном, ці показники перебували в межах фізіологічної норми у 86,8 %, ( $p < 0,05$ ). Порушення матково-плацентарного кровотоку в 2 групі зареєстровано в 2,5 раза частіше, ніж в контрольній групі, та в 1,5 раза, порівняно з 1 групою ( $p < 0,05$ ), що отримувала запропонований комплекс лікування. При удосконаленому лікуванні показники кровотоку в маткових артеріях у вагітних 1 групи достовірно покращувались, порівняно з показниками до лікування, і наближались до таких у здорових вагітних. Так, СДС становило  $1,77 \pm 1,4$  (до лікування –  $2,16 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ), ІР –  $0,53 \pm 0,04$  (до лікування –  $0,63 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ) та ПІ –  $0,61 \pm 0,03$  (до лікування –  $0,71 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ). У вагітних 2 групи після медикаментозного лікування показники кровотоку в маткових артеріях помірно покращувались, але залишались достовірно гіршими, порівняно з такими у здорових вагітних (СДС –  $2,34 \pm 0,11$  у хворих проти  $1,75 \pm 0,09$  у здорових вагітних,  $p < 0,001$ ; ІР –  $0,68 \pm 0,06$  та  $0,51 \pm 0,04$  відповідно,  $p < 0,02$ ; ПІ –  $0,81 \pm 0,06$  та  $0,60 \pm 0,03$ ,  $p < 0,002$ ).

Показники кровотоку в артеріях пуповини достовірно покращилися порівняно не тільки з такими до лікування, а й з показниками після медикаментозного лікування (СДС становив  $2,66 \pm 0,12$ , ІР –  $0,71 \pm 0,04$ ). Після удосконаленого лікування жінок 1 групи ми відмітили також покращення і плодового кровотоку, що підтверджується достовірним зниженням величини індексів судинного опору в аорті плода (СДС – до  $6,32 \pm 0,39$ , ІР –  $0,74 \pm 0,05$ , ПІ – до  $1,76 \pm 0,07$ ) проти таких до лікування (СДС –  $7,83 \pm 0,31$ , ІР –  $0,93 \pm 0,07$ , ПІ –  $2,04 \pm 0,12$ ). При традиційному медикаментозному лікуванні ці показники покращувались значно меншою мірою та становили:

СДС –  $6,84 \pm 0,45$ , ІР –  $0,82 \pm 0,06$ , ПІ –  $1,96 \pm 0,10$  відповідно. Щодо кровотоку в середній мозковій артерії, то при застосуванні удосконаленого лікування він майже повністю відновлюється (СДС –  $4,55 \pm 0,22$ , ІР –  $0,73 \pm 0,04$ , ПІ –  $1,40 \pm 0,06$ ) та наближається до показників у здорових вагітних (СДС –  $4,68 \pm 0,21$ , ІР –  $0,73 \pm 0,04$ , ПІ –  $1,37 \pm 0,08$ ). Результати доплерометрії в середньомозковій артерії дозволяють стверджувати, що зміни кровотоку в цих судинах перш за все свідчать про порушення власне фетального кровотоку, тобто про більш тяжке гіпоксичне ураження всього фетоплацентарного комплексу і виснаження його компенсаторних можливостей. Найбільш часте порушення кровотоку в функціональній системі «мати-плацента-плід» встановлено в 2 групі, де відмічалось поєднання порушень в маткових артеріях, артеріях пуповини та середньомозкових артеріях.

Для виявлення порушень внутрішньоутробного стану плода, визначення його реактивності, компенсаторних і резервних можливостей були використані функціональні методи дослідження. При кардіомоніторному дослідженні з оцінкою за шкалою W. Fisher ми виявили зниження сумарної бальної оцінки в 2-й групі, порівняно з 1-ю. В контрольній групі БПП у 80,8 % склав 9 балів, тоді як в основній – у 43,4 % пацієток, а в групі порівняння тільки у 30,8 % жінок, ( $p < 0,05$ ). У 11,5 % пацієток 2 групи і лише у 1,9 % основної групи виявлені ознаки внутрішньоутробного страждання плода (5-6 балів).

При аналізі наслідків вагітності привертало увагу, що 17 % вагітностей в основній групі і 38,5 % в групі порівняння закінчилися передчасними пологами, ( $p < 0,05$ ). В контрольній групі всі пологи були терміновими. Дистрес плода під час пологів був відмічений у 5 (12,5 %) вагітних 2 групи та в одному випадку в 1 групі, в якому був зумовлений передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Аномалії пологової діяльності зустрічались в 2 групі в 1,5 раза частіше, ніж в 1, і характеризувались первинною та вторинною слабкістю пологової діяльності, яка вимагала медикаментозної корекції в процесі пологів. За даними деяких авторів [10], фетоплацентарна дисфункція може призводити до аномалій пологової діяльності за рахунок серйозних метаболічних порушень в плаценті, що також отримало підтвердження в нашому дослідженні. Оперативна допомога в пологах застосовувалась у 9 (22,5 %) вагітних 2-ї групи, з них у 5 (12,5 %) випадках пологи завершилися операцією ургентного кесарського розтину. У 1 групі кесарський розтин був проведений у 2 (5,0 %) випадках, один з них ургентний з приводу передчасного відшарування плаценти.

В результаті комплексного обстеження вагітних і корекції ФПД з застосуванням препарату

Тівортін нами не виявлено ні одного випадку перинатальної смертності в основній групі, порівняно з 2,5 % в 2-й групі. При аналізі термінів розродження було встановлено, що всі пологи у жінок 1 групи були вчасними, тоді як в 2 групі у 5 (12,5 %) випадках мали місце передчасні пологи. З ознаками внутрішньоутробної гіпотрофії в 1-й групі народився 1 (2,5 %), в 2-й 11 (27,5%) новонароджених, ( $p < 0,05$ ). З ознаками перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії народилось в 1-й групі 2,5 % дітей і 17,5% новонароджених в 2-й групі, ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати та ряд публікацій останніх років довели клініко-патогенетичну обґрунтованість застосування донаторів оксиду азоту з метою корекції морфофункціональних порушень в фетоплацентарному комплексі і свідчать про можливість ефективного і безпечного застосування L-аргініну в режимі ступінчастої терапії як активного донатора оксиду азоту в акушерській практиці при ФГД.

**ВИСНОВКИ.** 1. Отримані результати доводять необхідність виділення пацієток з фетоплацентарною дисфункцією в групу високого ризику перинатальних ускладнень: передчасних по-

логів, пізніх гестозів, аномалій пологової діяльності, затримки розвитку та дистресу плода.

2. Відставання клінічних проявів та неможливість ефективного лікування фетоплацентарної дисфункції диктує необхідність ефективної корекції метаболічних порушень в функціональній системі «мати-плацента-плід».

3. Розроблений алгоритм використання науково обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням L-аргініну в лікуванні фетоплацентарної дисфункції у вагітних призводить до зниження частоти ускладнень перебігу вагітності, порушень стану плода і новонародженого (зменшення частоти загрози переривання вагітності в шість разів – з 47,5 %, до 7,5 %, фетоплацентарної недостатності в три рази – з 37,5 % до рівня 12,5 %, затримки розвитку плода з 27,5 % до 2,5 %, дистресу плода у сім разів – з 17,5 % до 2,5 %).

#### **ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.**

Результати проведених досліджень дозволяють розробити цілеспрямовану систему лікувально-профілактичних заходів з метою зниження перинатальних втрат у вагітних з фетоплацентарною дисфункцією.

#### **Література**

1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Учебное пособие – С.Пб.: Нормед-Издат, 2000. – 32 с.
2. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода: кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль плода. – Минск: Книжный дом, 2004. – 303 с.
3. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium medicum* Ukraina. – 2008. – №11. – С. 38-40.
4. Дашкевич В.Є., Коломійченко Т.В., Янюта С.М., Двудіт М.П. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 4. – С. 22-25.
5. Зелінська О.О., Манасова Г.С. Про роль системи L-аргінін-оксид азоту в функціональному стані фетоплацентарного комплексу // *ПАГ*. – 1999. – №3. – С.117-121.
6. Казанцева Е.В. Роль вазоактивных веществ и цитокинов в формировании хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2004. – 21 с.
7. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-оксид азота // *Патологическая физиология и эк-*

*спериментальная терапия*. – 1996. – №1. – С.34-39.

8. Парашук Ю.С. Оценка биофизического профиля плода у беременных группы высокого риска / Ю.С. Парашук, И.Н. Меренкова, Фатхи Р.С., ЭльДахтух // *Экспериментальна і клінічна медицина*. – 2002. – № 1. – С. 130-131.

9. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Керимова Э.М. и др. Внутриутробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов // *Акушерство и гинекология*. – 1999. – № 3. – С. 10-15

10. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С. и соавт. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – №5. – С. 3-7.

11. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Макарова И.А., и соавт. Содержание аргинина в сыворотке крови при акушерских осложнениях, ассоциированных с артериальной гипертензией // *НМЖ*. – 2006. – № 6. – С. 17-24.

12. Rytlewski K., Olszanecki S., Sneider M.P. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – Vol.9, № 2. – P. 146-152.